

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

186
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381,9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031217-00005-0000

Fecha: 2008-02-25 16:53:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03.031.217
Asunto : Solicitud de patente para: "NUEVOS AGENTES
ANTICOLINERGICOS COMO MEDICAMENTOS Y
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION".
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha de solicitud : 11 de Abril de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No.15370 notificado por fijación en lista del 30 de Noviembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. 15370 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad de la solicitud:

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

- El título de la invención no debería incluir el término "que se pueden emplear" como medicamentos. Se solicita realizar la corrección respectiva.

Con el fin de atender a la anterior observación, se presenta un nuevo título de la invención, de la siguiente forma: "NUEVOS AGENTES ANTICOLINERGICOS COMO MEDICAMENTOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION".

- Con relación a la definición de los compuestos de la fórmula 1, su Despacho señala que lo único que se encuentra dentro del aparte descriptivo son unos ejemplos de síntesis, pero las combinaciones no muestran ninguna ventaja técnica o inesperada ya que no se encuentran datos que las respalden.
Enuncia además su Despacho que los compuestos de fórmula 1 no se encuentran sustentados dentro del aparte descriptivo de la solicitud por lo que no se puede evaluar la solución al problema técnico planteado

Al respecto mi representada enuncia lo siguiente:

El objetivo de la presente invención fue la de proporcionar nuevos anticolinérgicos los cuales por virtud de su perfil de actividad hacen posible el preparar un medicamento para la administración una vez al día. (Ver página 3 de la descripción).

Los datos comparativos que se presentan con este escrito y que serán más adelante discutidos, claramente muestran que los compuestos reclamados de acuerdo a la formula 1 resuelven el problema de esta invención.

Con relación a que las combinaciones no muestran ninguna ventaja técnica o inesperada ya que no se encuentran datos que las respalden mi representada establece lo siguiente:

Debido a que los compuestos de la formula I resuelven el problema de la invención y son novedosos e inventivos con relación al estado de la técnica, no es necesario suministrar datos para sustentar la combinación de los compuestos de formula 1 con otros compuestos activos, ya que la presencia de los compuestos nuevos e inventivos de la formula 1 en las combinaciones reclamadas hacen que estas combinaciones sean nuevas e inventivas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se establece que la presente invención sí cumple con el artículo 28 de la Decisión 486.

3.1 CAPÍTULO REIVINDICATORIO:

Con relación al capítulo reivindicatorio su Despacho cita lo siguiente:

"Las reivindicaciones 5 a 7 no son claras ya que son redundantes puesto que se reclama nuevamente el compuesto ya reclamado sin aportar ninguna característica técnica diferente o adicional.."

"Se recomienda incorporar el término "en una cantidad terapéutica efectiva en la reivindicación 8".

"La reivindicación 9 no es clara ni concisa al citar "por lo menos otra sustancia adicional", no se entiende si se trata de una combinación farmacéutica o una formulación farmacéutica".

"La reivindicación 10 no es clara ni concisa ya que no define las condiciones, reactivos etc que conforman la preparación del compuesto de fórmula 1".

"Para la reivindicación 10 se encuentra en donde dice "11, en la que A, X...No se entiende si esta es otra reivindicación o un error en la digitación".

4. Evaluación de la novedad:

"El examinador afirma que D1 (US5770738) afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 10, puesto que D1 enseña esteres de aminoalcoholes bi o triciclos, su preparación y preparaciones farmacéuticas que los contienen, caracterizados por ser anticolinérgicos. Además cita su Despacho, que en D1 hay dos compuestos específicos que son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

Afirma su Despacho que el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-7 era conocido en D1 por lo tanto dichas reivindicaciones no cumplen con el requisito de Novedad.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto reivindicado (reivindicaciones 8 y 9), no son nuevas porque el componente que lo caracteriza no es nuevo.

Con relación al procedimiento de la reivindicación 8, su Despacho afirma que ya era conocido en D1 ya que en Dicho documento se cita que la reacción se lleva a cabo en una base fuerte como sodio metálico fundido, a un temperatura de 95°C y a presión reducida".

5. Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender las anteriores observaciones y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el

objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 7 reivindicaciones.

Las reivindicaciones anteriores 5 a 7 se cancelaron del capítulo reivindicatorio.

En la anterior reivindicación 8 (que ahora corresponde a la reivindicación 5) se introdujo el término "en una cantidad terapéuticamente efectiva", tal como lo sugirió su Despacho.

Con relación a la anterior reivindicación 9 (que ahora corresponde a la reivindicación 6) se modificó su preámbulo de tal forma que el término "preparación" se cambió por "combinación".

Por otro lado mi representada enuncia que no limita la combinación reclamada a solamente unas combinaciones reclamadas inicialmente, ya que todas las combinaciones reclamadas son útiles y con ventajas médicamente, ya que todos los compuestos activos reivindicados tienen

actividades terapéuticas en enfermedades respiratorias. Y teniendo en cuenta que los compuestos de formula 1 son nuevos e inventivos (tal como se argumentará más adelante), también sus combinaciones con otros agentes activos son novedosos e inventivos.

Con respecto a la observación de su Despacho en cuento a que en la anterior reivindicación 10 (que ahora corresponde a la reivindicación 7) se debería incluir condiciones de reacción así como reactivos involucrados en la preparación de los compuestos de la formula 1. Mi representada argumenta que no está de acuerdo con la observación de su Despacho ya que esta reivindicación cubre la preparación de varios compuestos diferentes que están cubiertos por formulas genéricas y dependen de la naturaleza de variables diferentes y también de condiciones de reacción muy diferentes (en lo que respecta a la temperatura y presión). Sin embargo, estas condiciones de reacción diferentes para las identidades diferentes de variables están descritas en detalle en la memoria descriptiva originalmente presentada). Por ejemplo, se describe que cuando R denota alcoxi C_{1-4} la reacción puede llevarse a cabo en una fusión

de sodio a una temperatura elevada (50 a 150°C). Sin embargo, por ejemplo, la preparación del ejemplo 1 en la página 14 muestra que la preparación de Metobromuro de escopina 2,2-difenil propionato a una temperatura de reacción a 20°C es suficiente. Debido a que las condiciones de reacción varían considerablemente dependiendo de la naturaleza del compuesto preparado es posible insertar "las condiciones generales de reacción" las cuales son adecuadas para las preparaciones del compuesto reivindicado.

De conformidad con lo anterior, se tiene que la presente solicitud sí cumple con el requisito de claridad.

6. Argumentos en favor del nivel inventivo y de la novedad.

6.1 NOVEDAD:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica".

De conformidad con el anterior artículo, me permito exponer el por qué la presente invención es novedosa frente al documento D1 (US5770738) citado por su Despacho:

Su Despacho afirma que los compuestos reivindicados no son nuevos debido a lo revelado por D1 (US5770738).

Al respecto mi representada afirma que no entiende la argumentación hecha por su Despacho. Con el fin de fundamentar su negativa a la novedad, el examinador ha demostrado que la fórmula genérica de los compuestos revelados en la anterioridad D1 comprenden compuestos que anticiparían compuestos que también están comprendidos por la fórmula genérica I mencionada en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Mi representada está muy sorprendida por esta clase de argumentación dado que de acuerdo al conocimiento que tiene mi representada con respecto a novedad esta no es la forma como normalmente se evalúan las cuestiones de novedad. Únicamente compuestos específicamente nombrados (con todas las variables identificadas en el mismo documento de la anterioridad, pero no simples revelaciones genéricas de estos compuestos) pueden anticipar los compuestos reivindicados en una solicitud presentada posteriormente. La simple superposición de dos fórmulas genéricas no es suficiente de ninguna manera para sustentar el no cumplimiento del requisito de novedad. Por consiguiente, los compuestos mencionados en la columna D1 de la tabla de los comentarios hechos por su Despacho en el Oficio No.15370 (**los cuales no fueron nombrados en el documento D1 como ejemplos precisos**) claramente no destruyen la novedad de los compuestos de fórmula I reivindicados en la presente solicitud.

Por lo anteriormente expuesto, D1 de ninguna manera puede afectar la novedad de la presente invención.

6.2 NIVEL INVENTIVO:

Ahora bien, aunque su Despacho no efectuó comentarios con respecto al nivel inventivo, mi representada enuncia que la presente invención es inventiva con respecto a D1 (US 5770738) y argumenta lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

"Se considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con el anterior artículo, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a D1:

Las actuales reivindicaciones también son inventivas con respecto al documento US 5770738 (D1). Los compuestos citados explícitamente en el documento D1, los cuales son muy similares (mas no idénticos) a los compuestos reivindicados en la presente invención son los compuestos de la Tabla II del documento D1, los cuales tienen dos anillos fenil.

Para todos los compuestos de la Tabla II del documento D1, el residuo R¹ o es OH o es H. Sin embargo, R⁷ en la presente invención no puede ser ni OH ni H. Por consiguiente, el documento D1 no anticipa los compuestos de la invención.

De acuerdo al entendimiento de mi representada, la presente invención es una "invención de selección" con respecto al

documento D1. Los compuestos de la presente invención son novedosos con relación al documento D1 y presentan ciertas ventajas con respecto a los compuestos revelados en el documento D1 y por consiguiente, también son inventivos con relación al documento D1.

Con en fin de justificar lo anteriormente expuesto, se presentan los datos experimentales adjuntos a este escrito. Si se considera el documento D1 como la anterioridad más cercana, entonces el problema subyacente a la invención es el de proporcionar anticolinérgicos alternativos los cuales, en virtud de su perfil de actividad, hacen posible la preparación de una composición farmacéutica para administración una vez al día (ver, página 3 de la descripción). La administración de una sustancia una vez al día es particularmente deseable dado que el paciente puede acostumbrarse fácilmente a ingerir el medicamento regularmente. Esta observancia por parte del paciente es de vital importancia para el éxito de una terapia a largo plazo.

El documento D1 también revela anticolinérgicos que pueden ser usados en muchos campos médicos, los cuales conforman la base para la presente invención. Sin embargo, contrario a los compuestos reivindicados en la invención, las estructuras reveladas en el documento D1 no son adecuadas para administración una vez al día.

Mi representada adjunta unos datos experimentales que ilustran el efecto protector del compuesto inventivo del Ejemplo I de la presente invención en el modelo Kallos-Pagel.

De acuerdo con este modelo Kallos-Pagel, el efecto protector del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención cae a un nivel de alrededor del 30% después de cerca de 24 horas.

Los compuestos del documento D1, los cuales son estructuralmente similares al Ejemplo 1 (Tabla II, Ejemplos 5 y 10 del documento D1), por el contrario, aún muestran un efecto protector del 100% después de cerca de 20 horas (o más) en la misma concentración, en el mismo experimento (ver Fig. 1). Esta duración excepcionalmente larga de la actividad muestra que los compuestos de la anterioridad son inadecuados para administración una vez al día. La repetida administración de un compuesto en un momento cuando aún está entregando su efecto terapéutico pleno después de haber sido administrado por primera vez conlleva efectos secundarios indeseables o inclusive peligrosos en el paciente como resultado del posible incremento incontrolado de la actividad. Adicionalmente, el Ejemplo 11 del documento D1 no muestra actividad adicional de ninguna clase después de cerca de 12 horas (ver Fig. 2). Por lo tanto el Ejemplo 11 muestra una duración de la actividad que es demasiado corta para una aplicación de una vez al día. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son - contrariamente a

los compuestos más similares estructuralmente del documento D1 - adecuados para aplicación una vez al día, lo cual es importante para el cumplimiento por parte del paciente de la posología. Los compuestos de la presente invención son por consiguiente no solamente novedosos sino también inventivos con respecto a los compuestos del documento D1 y puede ser por lo tanto objeto de patentabilidad.

8. Conclusión:

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados, los datos comparativos experimentales así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito, se concluye que la presente invención además de ser novedosa también cumple con el requisito de altura inventiva.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

198

9. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio que comprende 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Datos comparativos experimentales

Bogotá,
Señora Jefe,

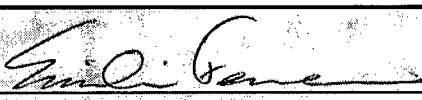


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

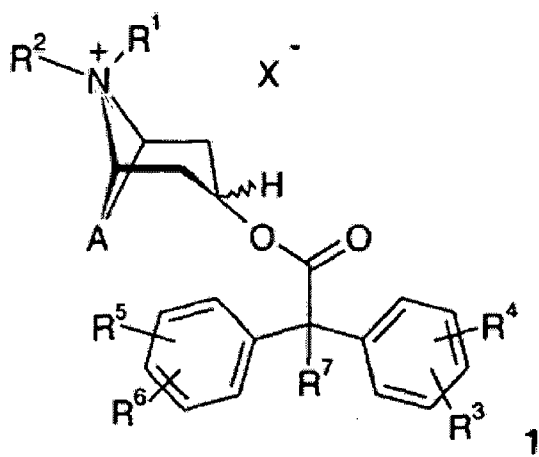
COLO-13736-841-005-6
MGT\MGT\ID-119814\WPC13736

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>03.031.217</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones y nuevo título: "Nuevos agentes anticolinérgicos como medicamentos y procedimiento para su preparación", con el fin de subsanar las observaciones del examen de fondo.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>08-14.176</u> Fecha: <u>18 de febrero de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$103.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929
MGT		

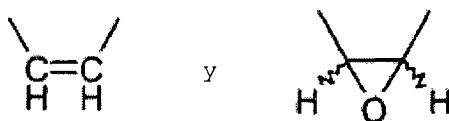
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general 1



en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, metilsulfato, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato;

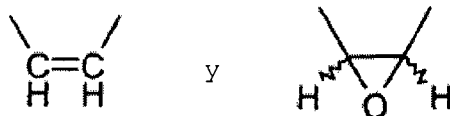
R¹ y R², iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxilo o flúor;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hydroxy, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ ó NO₂;

R⁷ significa metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃ flúor, cloro o bromo; eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de enantiómeros individuales o sus racematos.

2. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metanosulfonato;

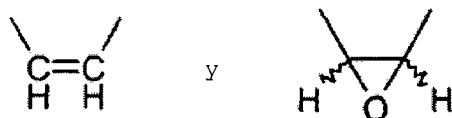
R¹ y R², iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, que eventualmente puede estar sustituido con hydroxy o flúor;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxy, flúor, cloro o bromo;

R⁷ significa metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, CF₃ ó flúor; eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de enantiómeros individuales o sus racematos.

3. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X- significa bromuro;

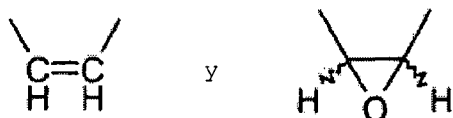
R¹ y R², iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro ó flúor;

R⁷ significa metilo ó flúor; eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de enantiómeros individuales o sus racematos.

4. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X- significa bromuro;

R¹ y R², iguales o diferentes, significan metilo o etilo;

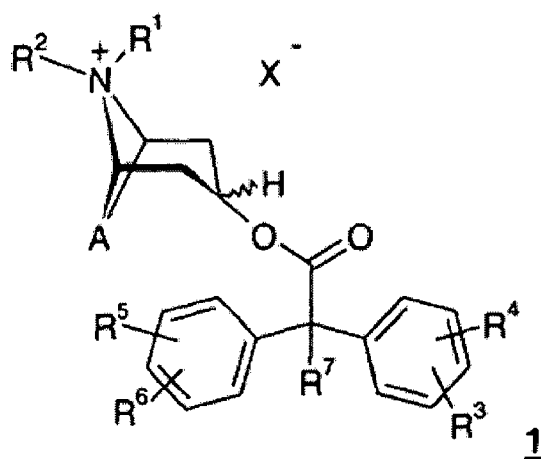
R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, significan hidrógeno ó flúor;

R⁷ significa metilo ó flúor;
eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de enantiómeros individuales o sus racematos.

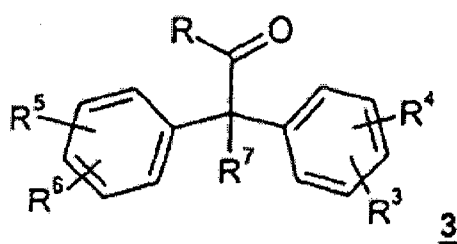
5. Formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 según las reivindicaciones 1 a 4, o sus sales fisiológicamente compatibles en una cantidad terapéuticamente efectiva, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículos usuales.

6. Combinaciones farmacéuticas según la reivindicación 5, caracterizadas por que éstas, junto con uno o varios de los compuestos de la fórmula 1, contienen además por lo menos otra sustancia activa adicional, que se selecciona entre el conjunto de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y esteroides.

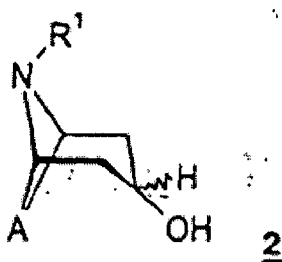
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general 1



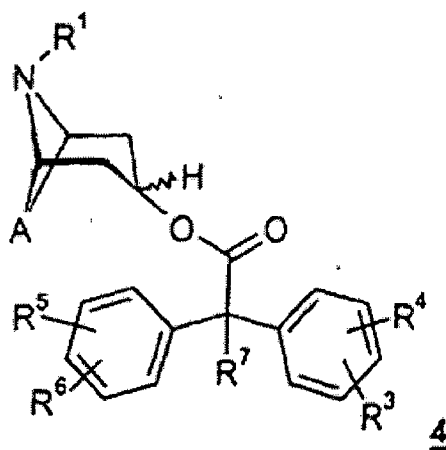
en la que A, X- y los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, en un primera etapa un compuesto de fórmula general 3



en el que los radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4 y R representa cloro o un alquiloxi C₁-C₄, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 2



en el que A y R¹ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, para formar un compuesto de la fórmula 4



en el que A y los radicales R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, y éstos a continuación se cuaternizan por reacción con un compuesto R²-X, en el que R² y X pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, para formar un compuesto de fórmula 1.

Experimentos Comparativos

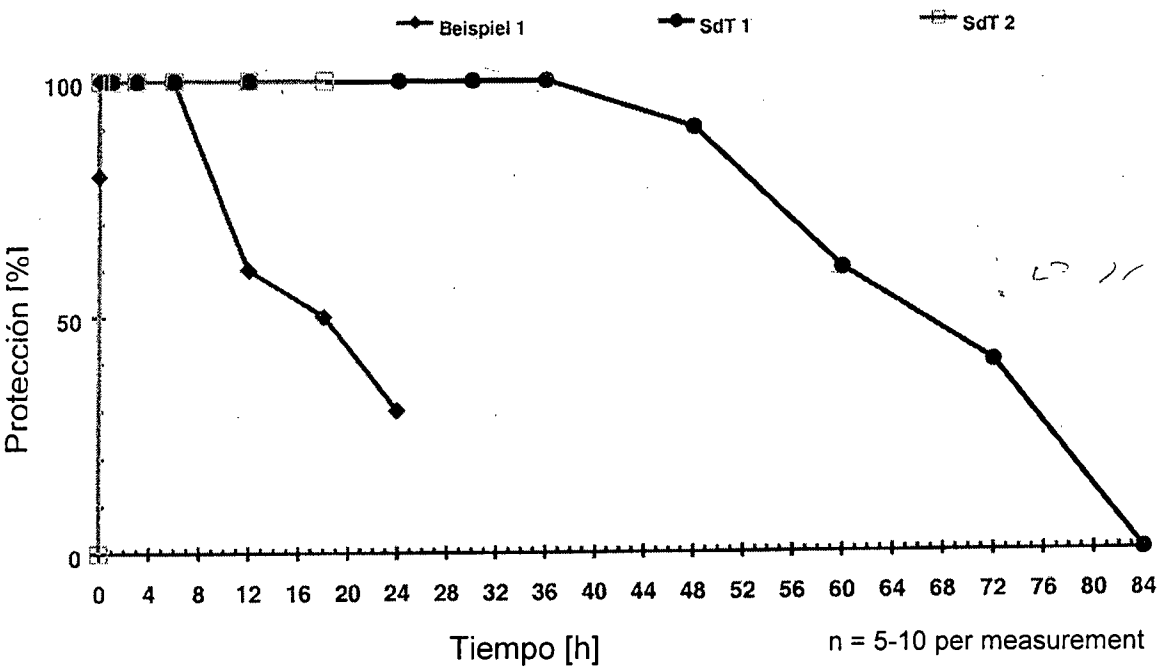
Efecto protector contra un colapso broncospastico inducido por acetilcolina después de administración por inhalación de soluciones acuosas a conejillos de india consientes (Modelo Kallos-Pagel).

Fig. 1
Explicación

Ejemplo 1= Ejemplo 1 de la presente solicitud;

- Sdt 1 = US5770738, Tabla II, Ejemplo 10;
- Sdt 2 = US5770738, Tabla II, Ejemplo 5;

Dosis: Todos los compuestos fueron administrados en una concentración de 3 mg/ml.

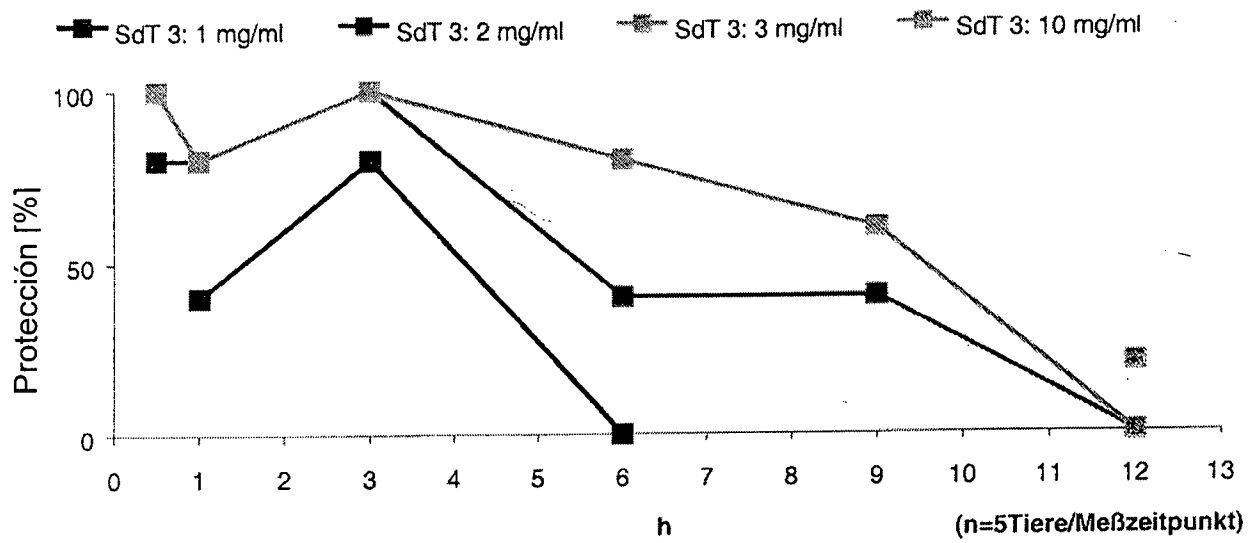


206

Fig. 2

Explicación

Sdt 3 = US5770738, Tabla II Ejemplo 11



(n = 5 animales/tiempo moderado)

207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031217- -00005-0000

Fecha: 2008-02-25 16:53:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,176
FECHA : FEBRERO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808613	18/02/2008	39,393,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

010 13736-841-005-6

D1

208



US005770738A

United States Patent [19]

Banholzer et al.

[11] Patent Number: 5,770,738

[45] Date of Patent: Jun. 23, 1998

[54] ESTERS OF BI- AND TRICYCLIC AMINO ALCOHOLS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

[75] Inventors: Rolf Banholzer, Ingelheim am Rhein; Rudolf Bauer, Ockenheim; Richard Reichl, Gau-Algesheim, all of Germany

[73] Assignee: Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, Germany

[21] Appl. No.: 412,408

[22] Filed: Mar. 28, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 117,199, Dec. 2, 1993, abandoned.

Foreign Application Priority Data

Mar. 5, 1992 [WO] WIPO PCT/EP92/00489

[51] Int. Cl.⁶ A01N 43/42

[52] U.S. Cl. 514/304; 546/129; 546/130; 546/131

[58] Field of Search 546/125, 126, 546/128, 129, 130, 131; 514/304

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,782,199	2/1957	Cusic et al.	546/126
2,824,106	2/1958	Zeile et al.	546/131
2,872,452	2/1959	Zelle et al.	260/292
3,145,211	8/1964	Feldkamp et al.	546/129
3,502,683	3/1970	Banholzer et al.	260/292
3,505,337	4/1970	Zeile et al.	546/131
3,583,996	6/1971	Banholzer et al.	546/112
3,673,195	6/1972	Yoneda et al.	260/293.54
3,808,263	4/1974	Yoneda et al.	260/293.54
4,042,700	8/1977	Banholzer et al.	514/304

4,411,902	10/1983	Bernareggi et al.	514/304
4,855,422	8/1989	Grimminger et al.	540/466
5,654,314	8/1997	Banholzer et al.	514/291

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

418716	9/1990	European Pat. Off. .
2168881	9/1973	France .
2208649	6/1974	France .

OTHER PUBLICATIONS

S. Archcr and M.R. Bell, *Chem. Abstr.*, vol. 61, abstract No. 1839f (1964).

E.R. Atkinson et al., "Parasympatholytic (Anticholinergic) Esters of the Isomeric 2-Tropanols. 1. Glycolates", *J. Med. Chem.* 20(12), pp. 1612-1617 (1977).

L. Larsson et al., "The Hydrogen Bond Condition in Some Anticholinergic Esters of Glycolic Acids. I", *Acta Pharm. Suecica*, pp 304-308 (1974).

Merck Index, 11th ed. Merck & Co. pp. 242 and 802-803 (1989).

K. Nyberg et al., "Investigations of Dithienylglycolic Esters", *Acta Chemica Scandinavica*, 24, pp. 1590-1596 (1970).

Primary Examiner—Patricia L. Morris

Assistant Examiner—Garth M. Dahlen

Attorney, Agent, or Firm—Robert P. Raymond; Alan R. Stempel; Mary-Ellen Devlin

[57] ABSTRACT

The new compounds of formula



(wherein A and Z are defined as explained in the specification) can be prepared by conventional methods; they are suitable as active substances for pharmaceutical compositions.

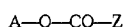
14 Claims, No Drawings

ESTERS OF BI- AND TRICYCLIC AMINO ALCOHOLS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

This is a continuation of application Ser. No. 08/117,199, filed Dec. 2, 1993, abandoned.

The invention relates to new esters of bi- and tricyclic amino alcohols, the preparation of these compounds and their use in pharmaceutical compositions.

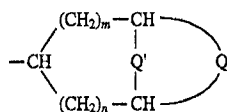
The new compounds correspond to the formula



(I)

wherein

A represents the group

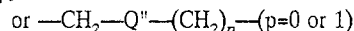
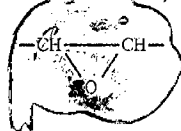
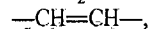
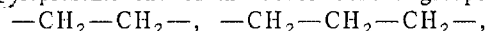


wherein

m represents 0, 1 or 2,

n represents 1 or 2 and m+n<3,

Q' represents one of the double-bonded groups

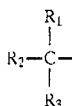


and

Q' represents the group $=NR$, the group $=NRR'$ or the group CH_2 , wherein R represents an optionally halo- or hydroxy-substituted C_{1-4} -alkyl group, R' represents a C_{1-4} -alkyl group and R and R' together may also form a C_{4-6} -alkylene group, and, in the case of quaternary compounds, an equivalent of an anion ($X^\ominus$), is associated with the positive charge of the N-atom, and

Q'' has the same meanings as Q', with the exception of CH_2 , and with the proviso that Q represents $-CH_2-Q''-(CH_2)_p$ when Q' represents CH_2 ,

Z represents the group



(II)

wherein

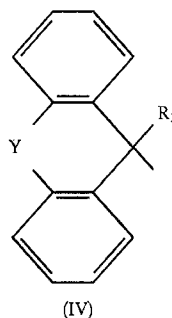
R₁ represents H, OH, CH_2OH , C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy,

R₂ and R₃, which may be identical or different and one of which may also be H, represent

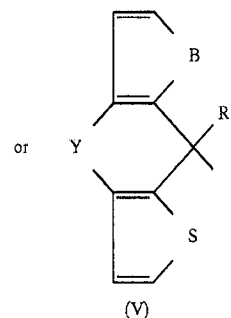
(a) phenyl, furyl, an aromatic group which is isoelectronic with thienyl, C_{5-7} -cycloalkyl, pyridyl, C_{5-7} -cycloalkenyl or, in particular if m is equal to 0 and/or Q is equal to $-CH_2-Q''-(CH_2)_p$, R₂, may also represent thienyl,

(b) an aliphatic group having up to 20 carbon atoms optionally interrupted by oxygen, or a C_{1-6} -alkyl group substituted by phenyl, phenoxy, thienyl, furyl, C_{5-7} -cycloalkyl or fluorine,

(c) the entire group III may also represent the tricyclic group of the formula

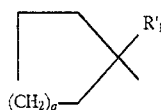


(IV)



(V)

or a group of formula

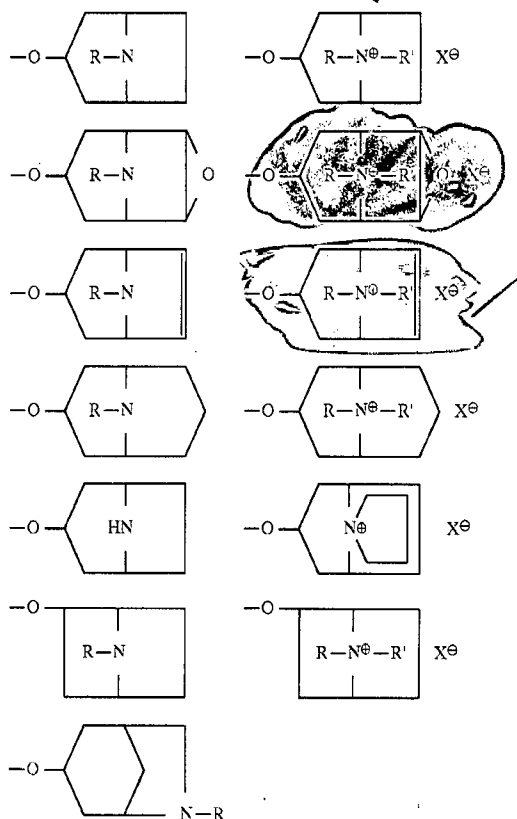


(VI)

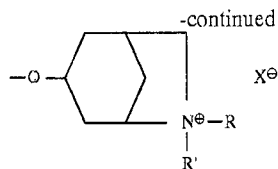
wherein B may represent S or $CH=CH$, R₁ has the same meaning as R₁ and may additionally represent phenyl, thienyl, furyl, thiazolyl, thiadiazolyl or methoxyphenyl, Y represents a single bond, an O- or S-atom or one of the groups $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-OCH_2-$ or $-S-CH_2-$ and q represents 1, 2 or 3.

In the compounds of formula I R₂ preferably represents OH. The group $-OA$ preferably has an α -configuration and is derived for example from scopine, tropine, granatoline or 6,7-dehydrotropine or the corresponding nor-compounds; $-OA$ may, however, also have the β -configuration as in pseudotropine or pseudoscopine.

Examples of corresponding groups include:

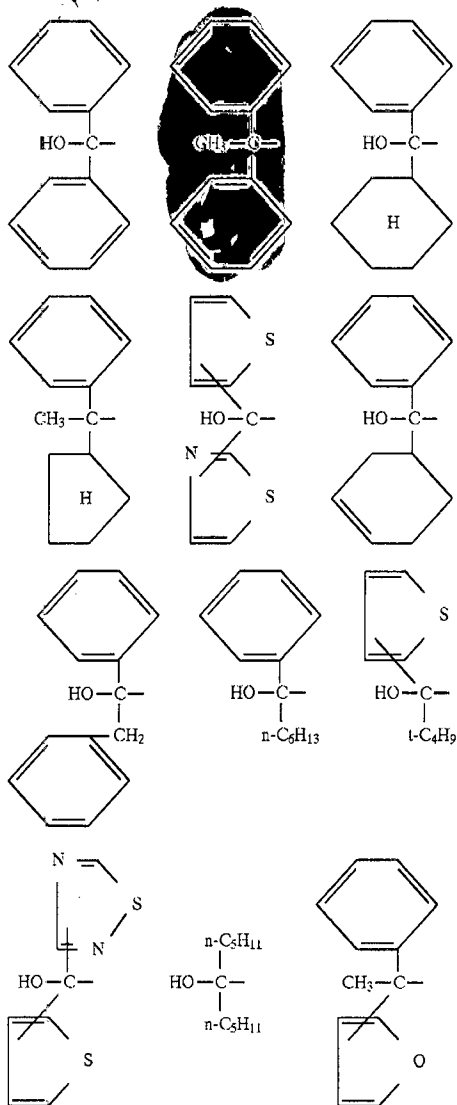


3



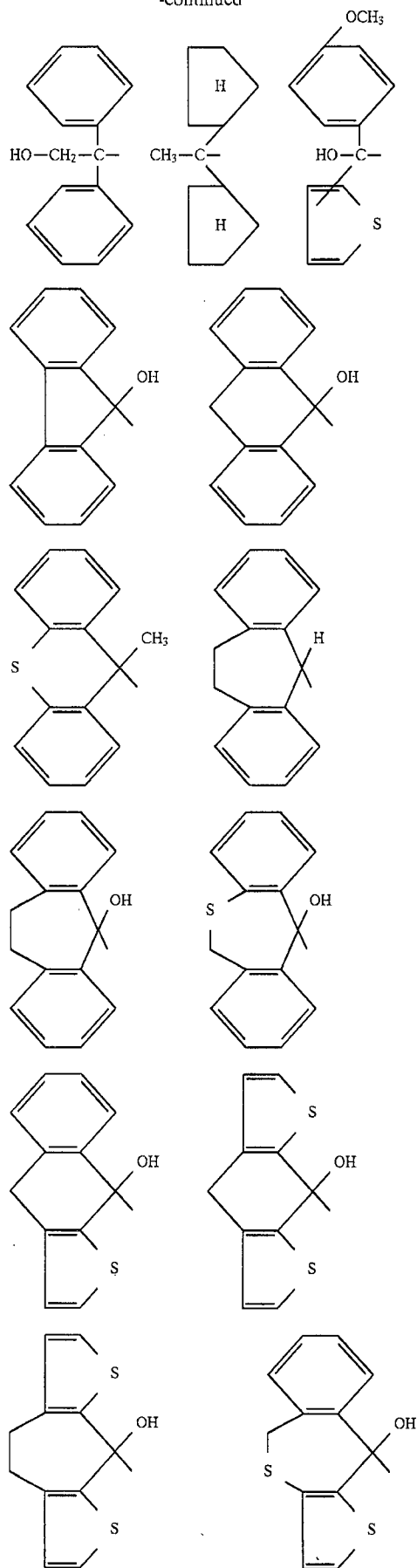
The substituent R is preferably a lower alkyl group, especially CH_3 , or may also represent, for example, C_2H_5 , $\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{i-C}_3\text{H}_7$, and R' preferably represents CH_3 . R and R' together may represent, for example, $-(\text{CH}_2)_5-$. The halogen substituent for R is preferably F or, to a lesser extent, Cl. If R represents a halo- or hydroxy-substituted alkyl group it is preferably $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ or $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$. Accordingly, the group A represents, for example, the groups of scopine, N-ethylnorscopine, N-isopropylnorscopine, tropine, N-isopropylnortropine, 6,7-dehydrotropine, N- β -fluoroethylnortropine, N-isopropyl-6,7-dehydronortropine, N-methylgranatoline or the corresponding quaternary compounds, the anion preferably being Br^- or CH_3SO_3^- .

The group Z may have the following meanings, for example, whilst the aromatic groups may also be substituted, e.g. by CH_3 , OCH_3 , F or Cl:



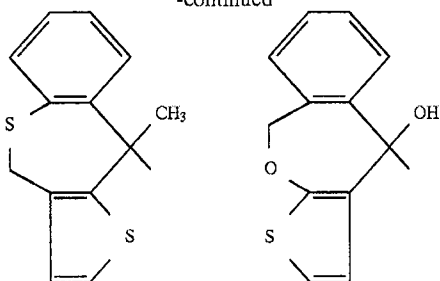
4

-continued

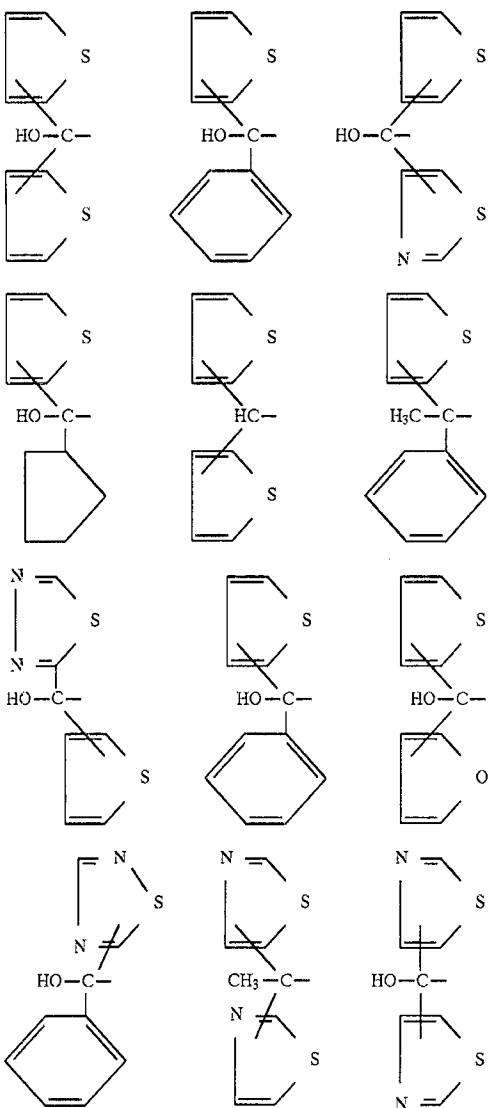


5

-continued



If in the group II m represents O and/or Q represents $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_p-$, the group III may have the following additional meanings, in particular:



The quaternary compounds of formula I are particularly suitable for therapeutic use, while the tertiary compounds are important not only as active substances but also as intermediate products.

The compounds according to the invention are anticholinergics with a potent and long-lasting effect. At dosages in the microgram range, periods of effect of more than 24 hours are achieved after inhalation. Moreover, the toxicity is in the same range as that of the standard commercial product ipratropium bromide, whilst at the same time the therapeutic effect is in some cases significantly greater.

6

In accordance with their nature as anticholinergics, the new compounds are suitable, for example, for treating chronically obstructive bronchitis and (slight to moderate) asthma and also for treating vagally induced sinus bradycardia. Whereas in diseases of the respiratory tract it is chiefly recommended to administer the new active substances by inhalation (especially the quaternary compounds), thereby largely eliminating any side effects, the compounds are preferably administered by intravenous or oral route in the case of sinus bradycardia. It has been found to be advantageous that the new compounds have virtually no effect on gastrointestinal motility.

For use, the compounds according to the invention are processed with known excipients and/or carriers to form conventional galenic preparations, e.g. solutions for inhalation, suspensions in liquefied propellant gases, preparations containing liposomes or proliposomes, injectable solutions, plain or coated tablets, capsules, powders for inhalation for use in conventional inhalers.

Examples of formulations (amounts given in percent by weight):

1. Metering aerosol

Active substance according to the invention	0.005
Sorbitantriolate	0.1
Monofluorotrichloromethane and difluorodichloromethane 2:3	to 100

The suspension is poured into a conventional aerosol container with a metering valve.

Preferably, 50 μl of suspension are dispensed on each actuation. The active substance may also be dispensed in a higher dosage if desired (e.g. 0.02% by weight).

2. Tablets

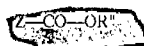
Active substance according to the invention	0.05
Colloidal silica	0.95
Lactose	65.00
Potato starch	28.00
Polyvinylpyrrolidone	3.00
Na-cellulose glycolate	2.00
Magnesium stearate	1.00

The ingredients are processed in the usual way to form tablets weighing 200 mg.

The advantageous properties of the new compounds are found for example in their inhibition of broncholysis in rabbits (acetylcholine spasm i.v.). After intravenous administration of the new active substances (dosage 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) the maximum effect was obtained after 10 to 40 minutes. Even on isolated organs, e.g. on the guinea-pig ileum or rectum, numerous compounds according to the invention were found to have a long duration of activity.

The new compounds may be prepared by methods known per se.

1. Preferably an ester of formula



(VII),

wherein Z is as hereinbefore defined and R' represents a C₁₋₄-alkyl group, preferably methyl or ethyl, is transesterified, in the presence of a conventional transesterification catalyst, with an aminoalcohol of formula

$$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_2)_m-\text{CH} \\ \searrow (\text{CH}_2)_n-\text{CH} \end{array} \begin{array}{l} \text{---} \text{Q}'\text{a} \text{---} \\ \text{---} \text{Q}_a \text{---} \end{array} \end{array}$$

~~$Z-CO-OR'$ (IX)~~
~~of the acid $Z-CO-OH$, particularly an acid chloride or~~
~~imidazolid thereof, is reacted with an alcohol of formula~~
~~VIII, optionally in excess or in the presence of a tertiary~~
~~amine such as triethylamine, and optionally the resulting~~
~~compound~~

Alternatively, starting compounds may be quaternised, in which the starting compound VIII contains R representing a "halo- or hydroxy-substituted alkyl group" instead of R' at the nitrogen atom.

The free bases may be obtained from acid addition salts of the tertiary amines, if desired, using suitable basic compounds in a manner known per se. The quaternisation is carried out in suitable solvents, e.g. acetonitrile or acetonitrile/methylene chloride, preferably at ambient temperature; the preferred quaternising reagent is a corresponding alkyl halide, e.g. alkyl bromide, or a corresponding sulphonic acid derivative, e.g. a methane- or toluenesulphonic acid derivative. ~~transesterification products wherein~~ Q' represents NH are used as starting materials for those compounds in which R and R' together represent a C₄₋₆-alkylene group. Conversion into the tertiary and then quaternary compound is carried out using suitable 1,4-, 1,5- or 1,6-dihaloalkanes without intermediate isolation.

EXAMPLES

Methyl di-(2-thienyl)glycolate from dimethyloxalate and 2-thienylmagnesium bromide;

Ethyl di-(2-thienyl)glycolate from (2-thienyl)glyoxylic: acid
and 2-thienyllithium;

Ethyl hydroxyphenyl-(2-thienyl)acetate from methylphenylglyoxylate and 2-thienylmagnesium bromide or from methyl (2-thienyl)glyoxylate and phenylmagnesium bromide.

Similarly, methyl 2-thienylglyoxylate and cyclohexyl- or cyclopentylmagnesium bromide may be reacted.

There are also several possible methods of preparing the aminoalcohols.

Pseudoscopine can be obtained according to M. Polonovski et al., Bull. soc. chim. 43, 79 (1928).

Pseudotropenol can be isolated from the mixture (by fractional crystallisation or distillation) which is obtained, for example, according to V. Hayakawa et al., J. Amer. Chem. Soc. 1978, 100(6), 1786 or R. Noyori et al., J. Amer. Chem. Soc. 1974, 96(10), 3336.

N-ethylnorscopine and N-isopropyl-norscopine may be prepared by hydrogenolysis from the corresponding N-alkylnorscopolamines analogously to Banholzer DE-A P 3215933. 6-methyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3- α -ol can be prepared according to F. I. Carroff et al., J. Med. Chem. 30, 805 (1987), and 7-methyl-7-azabicyclo-[2.2.1]heptan-2 α -ol may be obtained according to J. R. Pfister et al., J. Pharmac. Sciences 74, 208 (1985).

Starting from 2- or 3-furylgyoxynitrile the corresponding methylesters may be prepared in conventional manner via the 2- or 3-furylgyoxylic acid obtainable from the starting material. From these methylesters, the corresponding glycolic acid esters may be obtained as described with the organometallic derivatives of 2- or 3-bromothiophene. The organometallic compounds obtainable from 2-, 3- or 4-halopyridine can be reacted with methyl 2- or 3-thienylgyoxylate to obtain the corresponding glycolic acid esters.

Thienylglycolic acid esters in which the thiophene ring in the 2- or 3-position contains fluorine may be obtained, for example, starting from 2-fluorothiophene or 3-fluorothiophene (bromination to obtain 2-bromo-3-fluoro- or 2-bromo-5-fluorothiophene and, after conversion into corresponding organometallic compounds, reaction with suitable glyoxylic acid esters to obtain the glycolic acid esters).

2-fluorothiophene and 3-fluorothiophene may be reacted analogously to Unterhalt, Arch.Pharm. 322, 839 (1989) to obtain the corresponding glyoxylic acid esters which may then in turn be reacted with 2- or 3-thienyl derivatives, for example, to obtain glycolic acid esters, as described above. By a suitable choice of components, symmetrically substituted diethyleneglycolic acid esters may be prepared analogously.

A method analogous to benzoin condensation and benzylic acid rearrangement is also possible.

The acid chlorides required may be obtained from the acids and thionyl chloride whilst the imidazolides may be obtained from the acids and carbonyldiimidazole.

The following Examples illustrate the invention without restricting it.

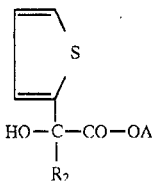
EXAMPLE 1

Benzylic acid scopine ester-methobromide

a) Benzylic acid scopine ester from α -chlorodiphenylacetic acid chloride and scopine
26.5 g (0.1 mol) α -chlorodiphenylacetic acid chloride are added to a solution of 31.0 g (0.2 mol) of scopine in 60 ml of anhydrous pyridine at 0° C. within 50 minutes with stirring. After it has all been added the

TABLE A-continued

Compounds of formula

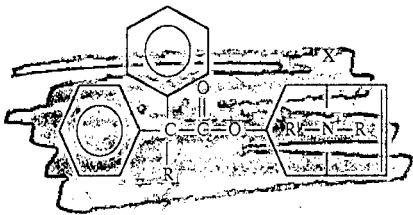


No.	A	R ₂	Base	Mp. [°C.] Hydrochloride
21	3α-(N-β-Fluoroethyl)-nortropanyl	Cyclohexyl		203-4
22	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	Cyclopentyl		237
23	3α-Tropanyl	Cyclopentyl		260
24	3α-(N-β-Fluoroethyl)-nortropanyl	Cyclopentyl		182-3
25	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl	Cyclopentyl		227-8
26	3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl	Cyclopentyl		174-5
27	3β-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	2-Thienyl		240-2
28	3β-Tropanyl	2-Thienyl		217-9
29	3β-(6,7-Dehydro)-tropanyl	2-Thienyl		233-5
30	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	3-Thienyl		247-8
31	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	3-Thienyl		242-3
32	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	2-Furyl		
33	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	2-Furyl		
34	3α-Tropanyl	2-Furyl		
35	3α-Tropanyl	2-Pyridyl		
36	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	2-Pyridyl		
37	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	2-Pyridyl		
38	3α-Tropanyl	3-Thienyl		
39	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	Cyclopentyl		
40	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	Cyclohexyl		
41	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	Cyclohexyl		

Note: all hydrochlorides melt with decomposition.

We claim:

A compound of formula



wherein

R is an optionally halo- or hydroxy-substituted C₁₋₄-alkyl group;

R' is a C₁₋₄-alkyl group; or

R and R' together form a C₄₋₆-alkylene group;

X is an anion;

and

R₁ is H, OH, CH₂OH, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy.

2. The compound according to claim 1, wherein X⁻ is bromide.

3. The compound according to claim 1, wherein R₁ is OH, CH₃ or CH₂OH.

4. The compound according to claim 1, wherein R is methyl and R' is methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl.

5. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-4 and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

6. A method for treating a disease which is responsive to an anti-cholinergic agent in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 5.

7. The method according to claims 6, wherein said pharmaceutical composition is administered by inhalation.

8. The method according to claim 6, wherein said pharmaceutical composition is administered intravenously or orally.

9. A method for treating a respiratory tract disease in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 5.

10. The method according to claim 9, wherein said pharmaceutical composition is administered by inhalation.

11. The method according to claim 9, wherein said pharmaceutical composition is administered intravenously or orally.

12. A method for treating sinus bradycardia in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 5.

13. The method according to claim 12, wherein said pharmaceutical composition is administered by inhalation.

14. The method according to claim 12, wherein said pharmaceutical composition is administered intravenously or orally.

* * * * *

D2

213
214



US005654314A

United States Patent [19]

Banholzer et al.

[11] Patent Number: 5,654,314

[45] Date of Patent: Aug. 5, 1997

- [54] ESTERS OF BI- AND TRICYCLIC AMINO ALCOHOLS AND THEIR USE IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
- [75] Inventors: Rolf Banholzer, Ingelheim am Rhein; Rudolf Bauer, Ockenheim; Richard Reichl, Gau-Algesheim, all of Germany
- [73] Assignee: Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, Germany
- [21] Appl. No.: 412,407
- [22] Filed: Mar. 28, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 117,199, Dec. 2, 1993, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Mar. 15, 1991 [DE] Germany EP2/00489

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/435; C07D 493/14

[52] U.S. Cl. 514/291; 514/278; 514/299; 514/304; 514/412; 546/18; 546/91; 546/129; 546/130; 546/183; 548/512

[58] Field of Search 514/304, 229.8, 514/291; 546/129, 130, 91; 544/101

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,872,452	2/1959	Zelle et al.	260/292
2,893,996	7/1959	Rudner et al.	546/91
3,673,195	6/1972	Yoneda et al.	260/293.54
3,808,263	4/1974	Yoneda et al.	260/293.54
4,558,054	12/1985	Bernareggi et al.	514/291
4,855,422	8/1989	Grimminger et al.	540/466

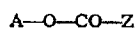
OTHER PUBLICATIONS

- CA 112:91223, Gordon, (Mol. Pharmacol. 1989, 36(5) 766-72).
- CA 107:134528, Banholzer (Arzneim-Forsch 1986, 36(8) 1161-6).
- CA 81:104467, Larsson (Acta Pharm Suec 1974 11(3) 304-8).
- Bertholdt, 17 Jahrgang pp. 719-726 Heft 6, 1968.
- S. Archer and M.R. Bell, *Chem. Abstr.*, vol. 61, abstract No. 1839f (1964).
- E.R. Atkinson et al., "Parasympatholytic (Anticholinergic) Esters of the Isomeric 2-Tropanols. 1. Glycolates", *J. Med. Chem.*, 20(12), pp. 1612-1617 (1977).
- L. Larsson et al., "The Hydrogen Bond Condition in Some Anticholinergic Esters of Glycolic Acids. I", *Acta Pharm. Suecica*, pp. 304-308 (1974).
- Merck Index, 11th ed. Merck & Co. pp. 242 and 802-803 (1989).
- K. Nyberg et al., "Investigations of Dithienylglycolic Esters", *Acta Chemica Scandinavica*, 24, pp. 1590-1596 (1970).

Primary Examiner—Richard L. Raymond
Attorney, Agent, or Firm—Robert P. Raymond; Wendy E. Rieder; Mary-Ellen M. Devlin

[57] ABSTRACT

The new compounds of formula



(I)

(wherein A and Z are defined as explained in the specification) can be prepared by conventional methods; they are suitable as active substances for pharmaceutical compositions.

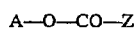
10 Claims, No Drawings

ESTERS OF BI- AND TRICYCLIC AMINO ALCOHOLS AND THEIR USE IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

This is a continuation of application Ser. No. 08/117,199, filed Dec. 2, 1993, now abandoned.

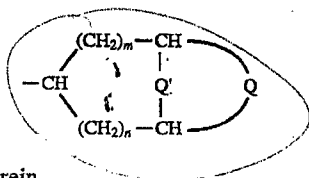
The invention relates to new esters of bi- and tricyclic amino alcohols, the preparation of these compounds and their use in pharmaceutical compositions.

The new compounds correspond to the formula



wherein

A represents the group

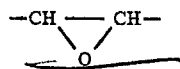


wherein

m represents 0, 1 or 2,

n represents 1 or 2 and $m+n \leq 3$,

Q represents one of the double-bonded groups $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,



or $-\text{CH}_2-\text{Q}''-(\text{CH}_2)_p-(\text{P}=\text{O} \text{ or } 1)$

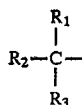
and

Q' represents the group $=\text{NR}$, the group $=\text{NRR}'$ or the group CH_2 , wherein R represents an optionally halo- or hydroxy-substituted C_{1-4} -alkyl group, R' represents a C_{1-4} -alkyl group and R and R' together may also form a C_{4-6} -alkylene group, and, in the case of quaternary compounds, an equivalent of an anion ($\text{X}^\ominus$), is associated with the positive charge of the N-atom.

and

Q'' has the same meanings as Q', with the exception of CH_2 , and with the proviso that Q represents $-\text{CH}_2-\text{Q}''-(\text{CH}_2)_p-$ when Q' represents CH_2 .

Z represents the group



wherein

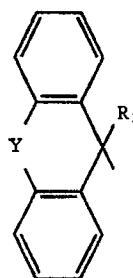
R₁ represents H, OH, CH_2OH , C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy,

R₂ and R₃, which may be identical or different and one of which may also be H, represent

(a) phenyl, furyl, an aromatic group which is isoelectronic with thienyl, C_{5-7} -cycloalkyl, pyridyl, C_{5-7} -cycloalkenyl or, in particular if m is equal to 0 and/or Q is equal to $-\text{CH}_2-\text{Q}''-(\text{CH}_2)_p-$, R₂ may also represent thienyl,

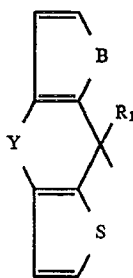
(b) an aliphatic group having up to 20 carbon atoms optionally interrupted by oxygen, or a C_{1-6} -alkyl group substituted by phenyl, phenoxy, thienyl, furyl, C_{5-7} -cycloalkyl or fluorine,

(c) the entire group III may also represent the tricyclic group of the formula



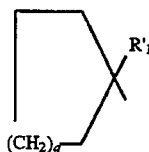
(IV)

or



(V)

or a group of formula



(VI)

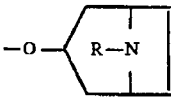
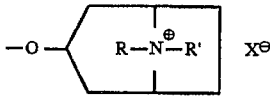
wherein B may represent S or $\text{CH}=\text{CH}$, R₁ has the same meaning as R₁ and may additionally represent phenyl, thienyl, furyl, thiazolyl, thiadiazolyl or methoxyphenyl, Y represents a single bond, an O- or S-atom or one of the groups $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-$ or $-\text{S}-\text{CH}_2-$ and q represents 1, 2 or 3.

In the compounds of formula I R₂ preferably represents OH. The group $-\text{OA}$ preferably has an α -configuration and is derived for example from scopine, tropine, granatoline or 6,7-dehydrotropine or the corresponding nor-compounds; $-\text{OA}$ may, however, also have the β -configuration as in pseudotropine or pseudoscopine.

Examples of corresponding groups include:

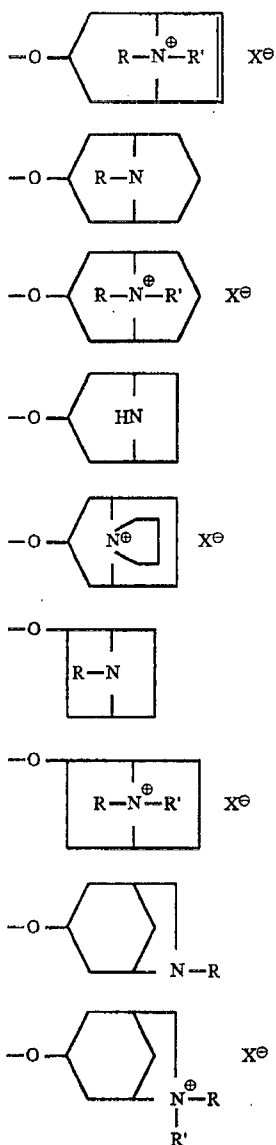


(III)



3

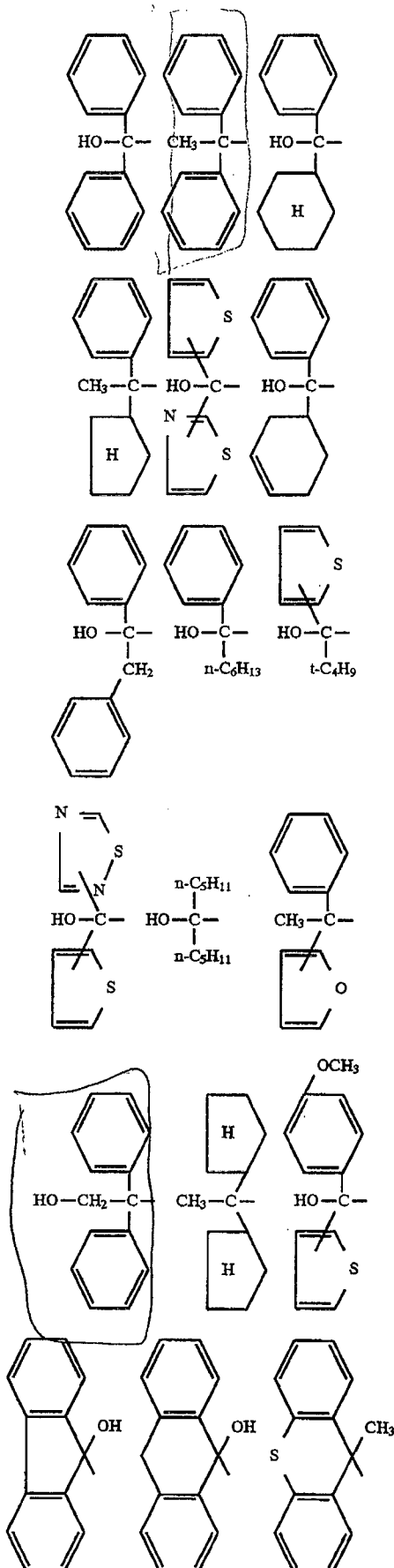
-continued



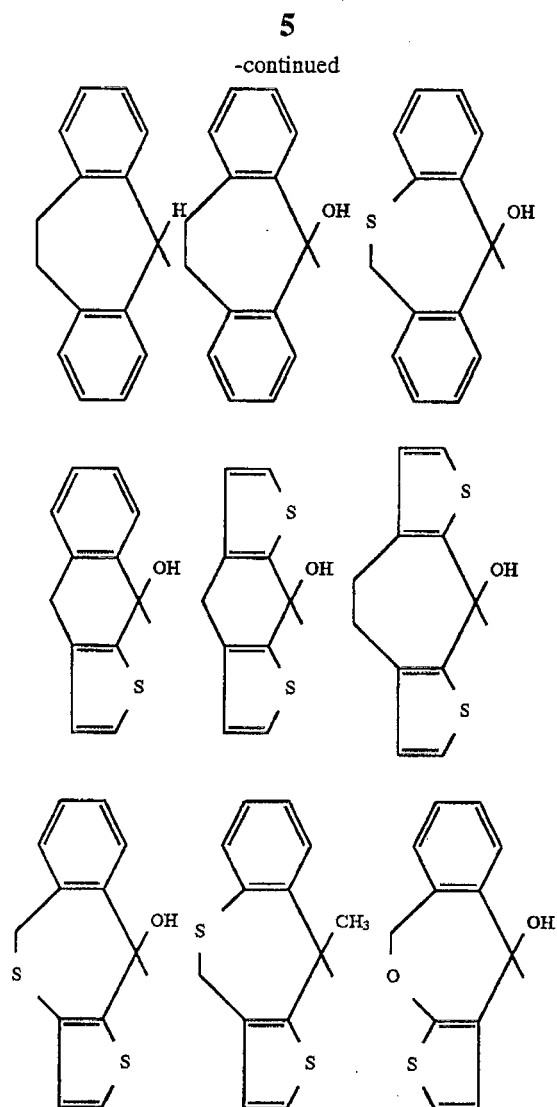
The substituent R is preferably a lower alkyl group, especially CH₃, or may also represent, for example, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, and R' preferably represents CH₃. R and R' together may represent, for example, -(CH₂)₅-. The halogen substituent for R is preferably F or, to a lesser extent, Cl. If R represents a halo- or hydroxy-substituted alkyl group it is preferably -CH₂-CH₂F or -CH₂-CH₂OH. Accordingly, the group A represents, for example, the groups of scopolin, N-ethylnorscopin, N-isopropylnorscopin, tropin, N-isopropylnortropin, 6,7-dehydrotropin, N-β-fluoroethylnortropin, N-isopropyl-6,7-dehydronortropin, N-methylgranatoline or the corresponding quaternary compounds, the anion preferably being Br⁻ or CH₃SO₃⁻.

The group Z may have the following meanings, for example, whilst the aromatic groups may also be substituted, e.g. by CH₃, OCH₃, F or Cl:

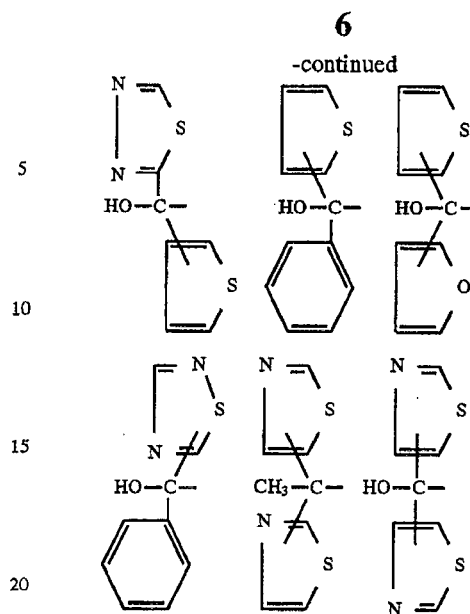
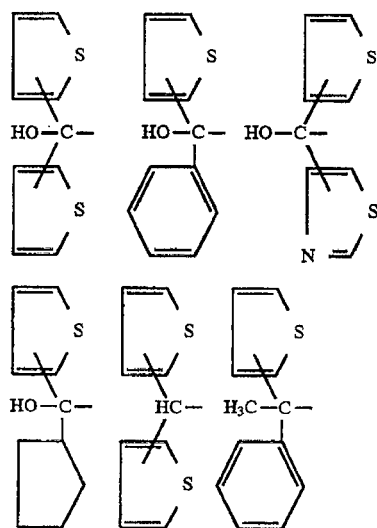
4



5,654,314



If in the group II m represents O and/or Q represents $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_p-$, the group III may have the following additional meanings, in particular:



The quaternary compounds of formula I are particularly suitable for therapeutic use, while the tertiary compounds are important not only as active substances but also as intermediate products.

The compounds according to the invention are anticholinergics with a potent and long-lasting effect. At dosages in the microgram range, periods of effect of more than 24 hours are achieved after inhalation. Moreover, the toxicity is in the same range as that of the standard commercial product ipratropium bromide, whilst at the same time the therapeutic effect is in some cases significantly greater.

In accordance with their nature as anticholinergics, the new compounds are suitable, for example, for treating, chronically obstructive bronchitis and (slight to moderate) asthma and also for treating vagally-induced sinus bradycardia. Whereas in diseases of the respiratory tract it is chiefly recommended to administer the new active substances by inhalation (especially the quaternary compounds), thereby largely eliminating any side effects, the compounds are preferably administered by intravenous or oral route in the case of sinus bradycardia. It has been found to be advantageous that the new compounds have virtually no effect on gastrointestinal motility.

For use, the compounds according to the invention are processed with known excipients and/or carriers to form conventional galenic preparations, e.g. solutions for inhalation, suspensions in liquefied propellant gases, preparations containing liposomes or proliposomes, injectable solutions, plain or coated tablets, capsules, powders for inhalation for use in conventional inhalers.

Examples of formulations (amounts given in percent by weight):

1. Metering aerosol

Active substance according to the invention	0.005
Sorbitantriolate	0.1
Monofluorotrichloromethane and difluorodichloromethane 2:3	to 100

The suspension is poured into a conventional aerosol container with a metering valve. Preferably, 50 μl of suspension are dispensed on each actuation. The active substance may also be dispensed in a higher dosage if desired (e.g. 0.02% by weight).

2. Tablets

Active substance according to the invention	0.05
Colloidal silica	0.95
Lactose	65.00
Potato starch	28.00
Polyvinylpyrrolidone	3.00
Na-cellulose glycolate	2.00
Magnesium stearate	1.00

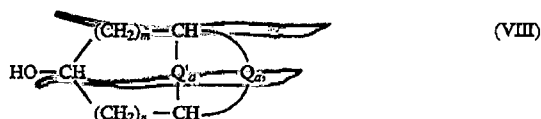
The ingredients are processed in the usual way to form tablets weighing 200 mg.

The advantageous properties of the new compounds are found for example in their inhibition of broncholysis in rabbits (acetylcholine spasm i.v.). After intravenous administration of the new active substances (dosage 3 µg/kg i.v.) the maximum effect was obtained after 10 to 40 minutes. Even on isolated organs, e.g. on the guinea-pig ileum or rectum, numerous compounds according to the invention were found to have a long duration of activity.

The new compounds may be prepared by methods known per se.

1. Preferably an ester of formula

wherein Z is as hereinbefore defined and R'' represents a C_{1-4} -alkyl group, preferably methyl or ethyl, is transesterified, in the presence of a conventional transesterification catalyst, with an aminoalcohol of formula



wherein m and n are as hereinbefore defined, Q'_a represents NR' or NH , Q_n has the same meaning as Q , with the proviso that if Q_n represents $-\text{CH}_2-\text{Q}''-(\text{CH}_2)_p-$, Q'' can only represent NR' , and wherein the OH -group is in the α - and β -position, or

2. a reactive derivative (R''' represents a readily cleavable group) of the acid $Z-\text{CO}-\text{OH}$, particularly an acid chloride or imidazolidine thereof, is reacted with an alcohol of formula VIII, optionally in excess or in the presence of a tertiary amine such as triethylamine, and optionally the resulting compound

- if Q' represents NR' is quaternised with a reactive monoderivative $X-R$ of a corresponding alkane (X =leaving group) or
- if Q' represents NH is quaternised with a terminally disubstituted alkane $X-(C_{4-6}\text{-alkylene})-X$ without intermediate isolation or
- if Q_n equals $-\text{CH}_2-\text{NE}'-(\text{CH}_2)_p-$, is quaternised with a reactive monoderivative $X-R$.

Alternatively, starting compounds may be quaternised, in which the starting compound VIII contains R representing a "halo- or hydroxy-substituted alkyl group" instead of R' at the nitrogen atom.

The transesterification according to process 1 is carried out with heating in an organic solvent, e.g. toluene, xylene or heptane, or in a melt, using strong bases such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride or metallic sodium as catalyst. In order to eliminate the lower alcohol released from the equilibrium, reduced pressure is used, and possibly the alcohol is distilled off azeotropically. The transesterification is carried out at temperatures generally

not exceeding 95° C. Frequently, transesterification proceeds more easily in a melt. The reaction according to process 2 is carried out in an organic solvent or mixture of solvents which is sufficiently inert under the reaction conditions, e.g. acetone or acetonitrile, at temperatures between about 0° C. and the boiling temperature of the reaction mixture.

The free bases may be obtained from acid addition salts of the tertiary amines, if desired, using suitable basic compounds in a manner known per se. The quaternisation is carried out in suitable solvents, e.g. acetonitrile or acetonitrile/methylene chloride, preferably at ambient temperature; the preferred quaternising reagent is a corresponding alkyl halide, e.g. alkyl bromide, or a corresponding sulphonic acid derivative, e.g. a methane- or toluenesulphonic acid derivative. Transesterification products wherein Q' represents NH are used as starting materials for those compounds in which R and R' together represent a C_{4-6} -alkylene group. Conversion into the tertiary and then quaternary compound is carried out using suitable 1,4-, 1,5- or 1,6-dihaloalkanes without intermediate isolation.

The starting compounds, where they have not already been described, may be obtained analogously to known compounds.

Examples:

Methyl di-(2-thienyl)glycolate from dimethyloxalate and 2-thienylmagnesium bromide;

Ethyl di-(2-thienyl)glycolate from (2-thienyl)glyoxylic acid and 2-thienyllithium;

Ethyl hydroxyphenyl-(2-thienyl)acetate from methylphenylglyoxylate and 2-thienylmagnesium bromide or from methyl (2-thienyl)glyoxylate and phenylmagnesium bromide

Similarly, methyl 2-thienylglyoxylate and cyclohexyl- or cyclopentylmagnesium bromide may be reacted.

There are also several possible methods of preparing the aminoalcohols.

Pseudoscopine can be obtained according to M. Polonovski et al., Bull. soc. chin. 43, 79 (1928).

Pseudotropenol can be isolated from the mixture (by fractional crystallisation or distillation) which is obtained, for example, according to V. Hayakawa et al., J. Amer. Chem. Soc. 1978, 100(6), 1786 or R. Noyori et al., J. Amer. Chem. Soc. 1974, 96(10), 3336.

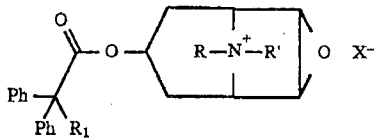
N-ethylnorscopine and N-isopropylnorscopine may be prepared by hydrogenolysis from the corresponding N-alkylnorscopolamines analogously to Banholzer DE-A P 3215933.6-methyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3- α -ol can be prepared according to F. I. Carroff et al., J. Med. Chem. 30, 805 (1987), and 7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2 α -ol may be obtained according to J. R. Pfister et al., J. Pharmac. Sciences 74, 208 (1985).

Starting from 2- or 3-furylglyoxynitrile the corresponding methylesters may be prepared in conventional manner via the 2- or 3-furylglyoxylic acid obtainable from the starting material. From these methylesters, the corresponding glycolic acid esters may be obtained as described with the organometallic derivatives of 2- or 3-bromothiophene. The organometallic compounds obtainable from 2-, 3- or 4-halopyridine can be reacted with methyl 2- or 3-thienylglyoxylate to obtain the corresponding glycolic acid esters.

Thienylglycolic acid esters in which the thiophene ring in the 2- or 3-position contains fluorine may be obtained, for example, starting from 2-fluorothiophene or 3-fluorothiophene (bromination to obtain 2-bromo-3-fluoro- or 2-bromo-5-fluorothiophene and, after conversion into corresponding organometallic compounds, reaction with suitable glyoxylic acid esters to obtain the glycolic acid esters.

25

We claim:
1. A compound of formula



wherein

- ~~R is an optionally halo- or hydroxy-substituted C₁₋₄ alkyl group;~~
- ~~R' is a C₁₋₄ alkyl group; or~~
- ~~R and R' together form a C₄₋₆ alkylene group;~~
- ~~X⁻ is an anion;~~
- ~~and~~
- ~~R₁ is H, OH, CH₂OH, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy.~~
- ~~2. The compound according to claim 1, wherein X⁻ is~~ 20 ~~bromide.~~
- ~~3. The compound according to claim 1, wherein R₁ is OH, CH₃ or CH₂OH.~~
- ~~4. The compound according to claim 1, wherein R is methyl and R' is methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl.~~

26

- ~~5. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-4 and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.~~
- 6. A method for treating a disease which is responsive to an anti-cholinergic agent in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 5.
- 7. A method for treating a respiratory tract disease in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 6.
- 8. A method for treating sinus bradycardia in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 6.
- 9. The method according to any one of claims 6-8, wherein said pharmaceutical composition is administered by inhalation.
- 10. The method according to any one of claims 6-8, wherein said pharmaceutical composition is administered intravenously or orally.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogot3, D.C.

Abogado
pa EMILIO FERRERO

ASUNTO Radicaci3n 03031217
 Tr3mite 002
 Evento 001
 Actuaci3n 430
 Oficio 7027
 Folios 022

Patente de Invenci3n ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
V3a Nacional ☐
V3a PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP01/11226
Fecha de Presentaci3n Internal. 28 de Septiembre de 2001.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: Folios: 71 a 106 (como se radic3 inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 107 a 112 (como se radic3 inicialmente)
 Folios: 168 a 171 (Primera Modificaci3n.)
 Folios: 200 a 202 (Segunda Modificaci3n).
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (14 de Octubre del 2000, DE100 50 994.0.
- 1.4. Dibujos: Folios: 122 a 123 como se radic3 inicialmente
 Folios: 205 a 206 Modificado.
- 1.5 Respuesta del solicitante (Folios: 186 a 198).

2. Objeto de la invenci3n

- T3tulo de la solicitud:

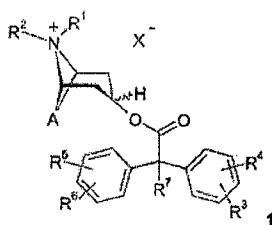
Nuevos agentes anticolin3rgicos que se pueden emplear como medicamentos, as3 como procedimientos para su preparaci3n (Original).

Nuevos agentes anticolinèrgicos como medicamentos y procedimiento para su preparación (Modificado).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Nuevos agentes anticolinèrgicos.

Reivindicaciones 1- 4 :

Compuesto de la fórmula 1 :



Reivindicación:	5 :	Formulaciones farmacéuticas.
Reivindicación	6 :	Combinaciones farmacéuticas
Reivindicación	7 :	Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevos agentes anticolinèrgicos que permitan la preparación de un medicamento aplicable una vez por día, con una iniciación relativamente rápida del efecto y que no tengan efectos colaterales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y formulaciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : **C07D 451/10** , **A61K31/46** , **A61P11/06**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Teniendo en cuenta la definición de los compuestos de fórmula 1 de los folios (200 a 202) , esta Dependencia se permite que dentro del aparte descriptivo se encuentran enunciadas combinaciones de los compuestos de fórmula I, con otras sustancias activas (Folio 98-101) pero estas combinaciones no muestran ninguna ventaja técnica ya que no se encuentran datos que las respalden .

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 6 no es clara ni concisa es amplia y especulativa en el sentido que existen múltiples posibilidades de combinaciones obtenidas con **“por lo menos otra sustancia adicional** seleccionada de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, antagonistas leucotrienos y esteroides”. Por este motivo la característica esencial de la combinación o formulación no es representativa. Se le requiere al interesado definir o especificar las combinaciones o formulaciones farmacéuticas que son relevantes para la invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 14 de Octubre del 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

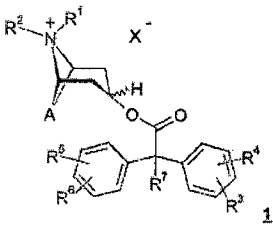
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5770738	Esters of Bi-and Tricyclic amino alcohols, their preparation and their use in pharmaceutical compositions	23 de Junio de 1998
D2	US5654314	Esters of Bi-and Tricyclic amino alcohols, their preparation and their use in pharmaceutical compositions	5 de Agosto de 1997

5 . Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

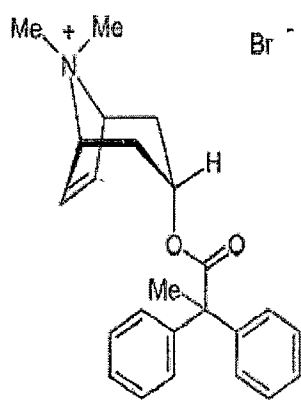
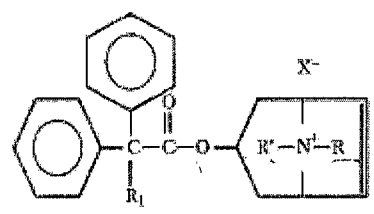
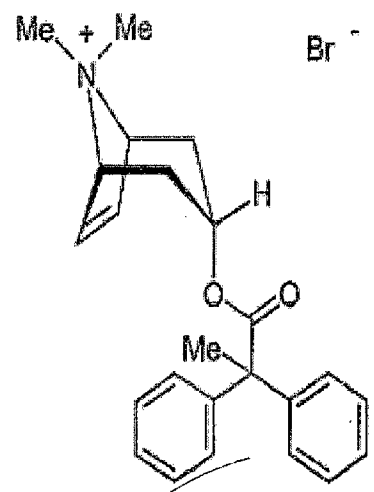
5.1 Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 03031217, se refiere a:
Compuestos de fórmula general (I) :



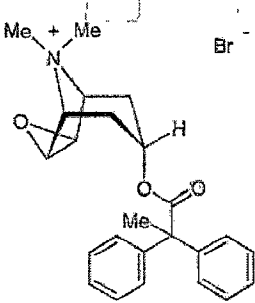
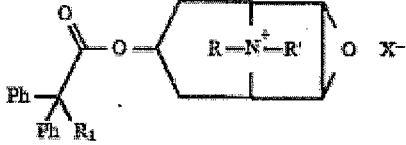
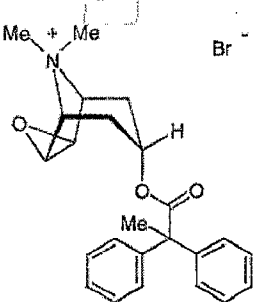
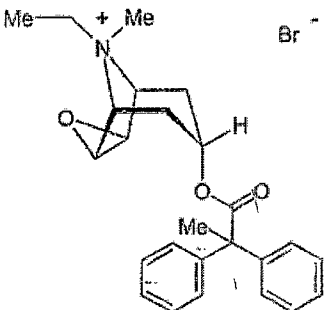
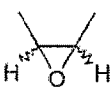
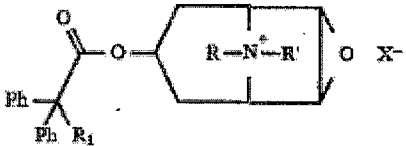
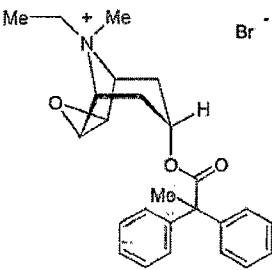
D1(folios 208 a 213) enseña esteres de aminoalcoholes bi o triclicos , su preparación y preparaciones farmacéuticas que los contienen , caracterizados por ser anticolinérgicos.

SOLICITUD	DOCUMENTO D1
Ejemplo 3.  En donde: R1 y R2 son φ A= -CH=CH- R3 , R4 , R5 Y R6 son hidrógeno R7 es metilo.	Reivindicación 1  R y R' son grupos alquilo C₁₋₄ (<u>metilo</u>). X⁻ es <u>Br⁻</u>. R1 es alquilo C₁₋₄ (<u>metilo</u>). Realizando las sustituciones subrayadas se encuentra el compuesto:  (Ver folio 213, columnas 23 y 24 , reivindicaciones 1-4).

Este compuesto específico de la anterioridad D1 es igual al compuesto de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud y la reivindicación 1 de dicha anterioridad , se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1- 4 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D2(folios 174 a 178) enseña ester de aminoalcoholes bi o triclicos , su preparación y preparaciones farmacéuticas que los contienen , caracterizados por ser anticolinèrgicos.

SOLICITUD	DOCUMENTO D2
Ejemplo 1.  En donde: R1 y R2 son metilo. A es:  R3, R4, R5 Y R6 son hidrógeno R7 es metilo.	Reivindicación 1  R y R' son grupos alquilo C₁₋₄ (<u>metilo</u>). X⁻ es <u>Br⁻</u>. R1 es alquilo C₁₋₄ (<u>metilo</u>). Realizando las sustituciones subrayadas se encuentra el compuesto:  (Ver folio 219, columnas 25 y 26 , reivindicaciones 1-4).
Ejemplo 5.  En donde: R1 metilo y R2 es etilo. A es:  R3, R4, R5 Y R6 son hidrógeno R7 es metilo.	Compuesto de formula I. Reivindicación 1  R es metilo y R' es etilo. X⁻ es <u>Br⁻</u>. R1 es alquilo C₁₋₄ (<u>metilo</u>). Realizando las sustituciones se encuentra el compuesto  (Ver folio 219, columnas 25 y 26 , reivindicaciones 1-4).

Estos compuestos específicos de la anterioridad D2 son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud y la reivindicación 1 de dicha anterioridad , se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1- 4 era conocido en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

Para la formulación farmacéutica de la reivindicación 5.

D1 enseña fórmulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos reivindicados de fórmula 1, como soluciones de inhalación , suspensiones, soluciones inyectables, tabletas y polvos para inhalación (Ver folio 211 , líneas 13-19).

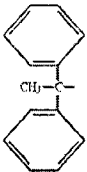
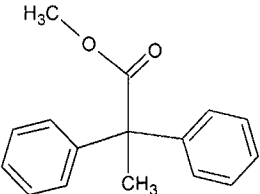
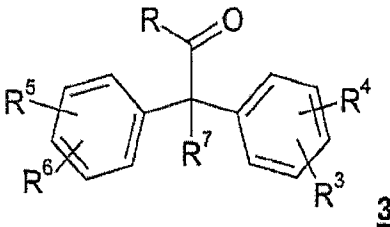
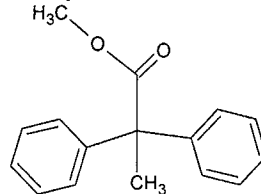
Como se observa, el elemento característico de la composición reivindicada en 5 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D2 enseña fórmulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos reivindicados de fórmula 1, como soluciones de inhalación , suspensiones, soluciones inyectables, tabletas y polvos para inhalación (Ver folio 217 , líneas 46-53).

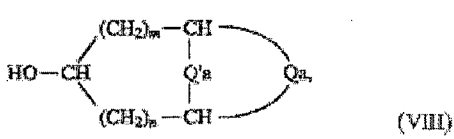
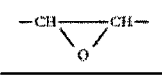
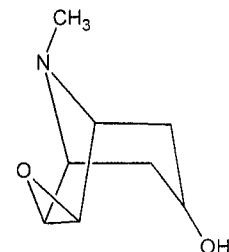
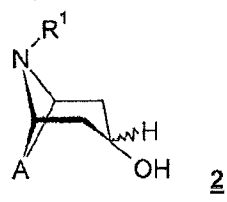
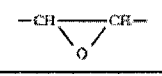
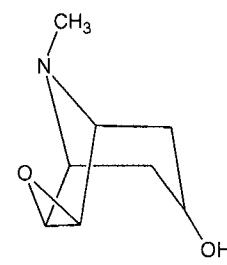
Como se observa, el elemento característico de la composición reivindicada en 5 era conocido en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I (reivindicación 7) caracterizado por que:

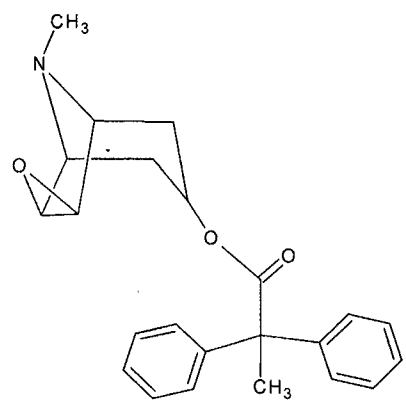
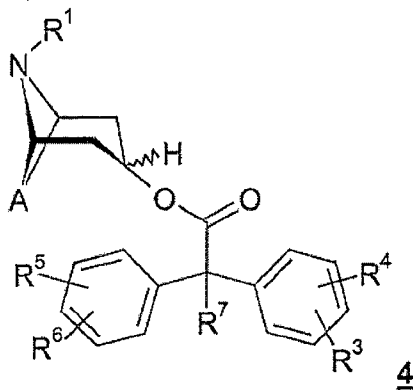
En una primera etapa un compuesto de consiste en partir de un compuesto de fórmula 3 (equivalente al compuesto de fórmula VII de la anterioridad)

ANTERIORIDAD D1	SOLICITUD EN ESTUDIO
Compuesto de formula VII $Z-CO-OR''$ (VII) En donde Z es :  y R'' es <u>alquilo de C₁-C₄</u>. Realizando las sustituciones subrayadas se encuentra que : 	Compuesto de formula 3  R es <u>alquiloxi C₁-C₄</u> R7 es metilo R₃, R₄, R₅ Y R₆ <u>son hidrógeno.</u> Realizando las sustituciones subrayadas se encuentra que : 

y hacerlo reaccionar un compuesto de fórmula 2 equivalente al compuesto de fórmula (VIII) de la anterioridad.

ANTERIORIDAD D1	SOLICITUD EN ESTUDIO
Compuesto de formula VIII  (VIII) En donde : m y n es 1 . Q'a es NR' y R' es alquilo de C₁-C₄. Qa tiene el mismo significado de Q :  Realizando las sustituciones subrayadas se encuentra que : 	Compuesto de formula 2  <u>2</u> R1 es metilo A es  Realizando las sustituciones se encuentra que : 

Para formar el compuesto de fórmula 4



Y posteriormente cuaternizarlo por reacción con un compuesto de R₂-X .

(que se divulgaba previamente en D1 (Folio 176 columna 6 líneas 60-65 y Folio 177 columna 7 líneas 1-9 y líneas 21-40), (reacción llevada a cabo en una base fuerte como sodio metálico fundido, a una temperatura de 95°C y a presión reducida es igual al procedimiento de la presente solicitud.

Como se observa, el elemento característico del procedimiento reivindicado en 87 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

5.2. Nivel inventivo.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 208-213) que enseña compuestos derivados de la tropina y la escopina caracterizados por tener efecto anticolinérgico, los cuales alcanzan duraciones del efecto superiores a 24 horas y no presentan efectos colaterales. (Folio 211, columna 5 , líneas 61-67, columna 6 líneas 1-19).

La diferencia con D1 es el radical R7 (el cual en D1 equivale a R1)

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos **también pueden ser administrados una vez al día y no presentan efectos colaterales.**

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de nuevos agentes anticolinérgicos que permitan la preparación de un medicamento aplicable una vez por día, con una iniciación relativamente rápida del efecto y que no tengan efectos colaterales, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de la tropina y la escopina, sin tener el radical R7 como sustituyente. De manera que los nuevos compuestos **son una alternativa a los compuestos conocidos porque también pueden ser administrados una vez al día y no presentan efectos colaterales.**

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1(en el sustituyente denominado con R1) , por los sustituyentes R7 de la actual solicitud (lo.cual es una práctica común en el campo técnico), y así lograr los compuestos derivados de la tropina y la escopina reivindicados los cuales **también pueden ser administrados una vez al día y no presentan efectos colaterales**

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a los argumentos enunciados por el solicitante en cuanto al nivel inventivo y la novedad que realiza el solicitante en donde enuncia “La presente invención es novedosa frente al documento D1 citado, ya que esta se basa en únicamente los compuestos específicamente nombrados (con todas las variables identificadas en el mismo documento de la anterioridad, pero no simples revelaciones genéricas de estos compuestos) pueden anticipar los compuestos reivindicados en una solicitud presentada posteriormente. Por consiguiente los compuestos mencionados en la columna D1 de la tabla (los cuales no fueron nombrados en el documento D1 como ejemplos precisos) , claramente no destruyen la novedad de los compuestos de fórmula I reivindicados en la presente solicitud”

Según lo enunciado claramente en el Artículo 16 de la decisión 486 .

“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”.

Como es enunciado por la decisión 486 ,el documento D1 según el análisis de patentabilidad realizado ,muestra claramente que dicho documento si afecta la novedad de la presente solicitud y el hecho de que los ejemplos enunciados en esta no se encuentren específicamente nombrados y tal como se divulga dentro de la misma anterioridad (folio 212, líneas57-58), dichos ejemplos ilustran la invención màs no son restrictivos para esta.

En cuanto al nivel inventivo el solicitante expresa que “la presente invención es inventiva con respecto a D1 , y hace referencia a los compuestos de la tabla II de esta en los cuales R1 es OH o H , mientras que R7 en la actual solicitud no es ninguno de estos grupos. Por lo que D1 no anticipa los compuestos de la invención” y la presente invención es una invención de selección con respecto a D1 en donde los compuestos actualmente reivindicados presentan ciertas ventajas como por ejemplo ser suministrados una vez al día”

Según lo enunciado claramente en el Artículo 18 de la decisión 486 .

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”

Al carecer la invención de novedad como quedo claramente establecido en el análisis de patentabilidad y como se observa en la reivindicación 1 de dicha anterioridad (R1 también puede ser alquilo , alcoxi , o – CH₂OH-, grupos que también se encuentran incluidos dentro de R7 de la actual solicitud) , **por ende también carece de nivel inventivo.** Ademàs la ventaja tècnica de la cual el solicitante se apoya si nos remitimos a D1 en el Folio 211, columna 5 , líneas 61-67, columna 6 líneas 1-19 , claramente era conocido en el estado del arte que los compuestos reclamados son agentes anticolinèrgicos potentes y eficaces durante mucho tiempo ya que a dosis de microgramos , se alcanzan duraciones del efecto superiores a 24 horas sin efectos colaterales , por lo que claramente una persona versada en el arte puede deducir que dichos compuestos pueden ser administrados una vez al día , y no se observaría una ventaja tècnica adicional o diferente a la reclamada.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5770738	1-7	Novedad
D2	US5654314	1-7	Novedad.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

30 MAYO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1067	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

11
vergado