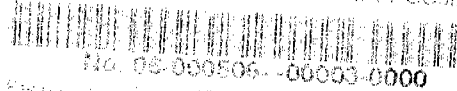


06-506

64
164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Dep. DE NUEVAS CREACIONES
Ex. 271 (ASENACIONAL)

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMI
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente N° 06-000.506

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS DE LA ACETILCOLINA".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 577

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto tal como consta en la sustitución adjunta, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$404.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 36155 de 28 de diciembre 2006.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Sustitución
Recibo por \$404.000 pesos

LMB/P2005/000180 070718 Sol exam

ASISTENTE
DILIGENCIA DE PREDICCIÓN
RECONOCIMIENTO DE
NOTARIA
Industria y Comercio
James Jon Raisbeck
79376996 TR 135799
Y JUAN CARLOS JIMENEZ
POLICIA DE TRAFICO Y SEGURIDAD
AUTORIZA POR FIRMAS POR C...

[Handwritten signature]

REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUEA
NOTARIA
Bogotá D.C.

[Large handwritten signature]

65
7265

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N° 06-000.506

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES MUSCARINICOS DE LA ACETILCOLINA".

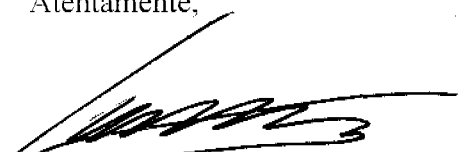
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

Industria y Comercio

Carlos Olate

79782747 36 de 7429521



20 JUN 2017

NOTARIA

NOTARIA DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ

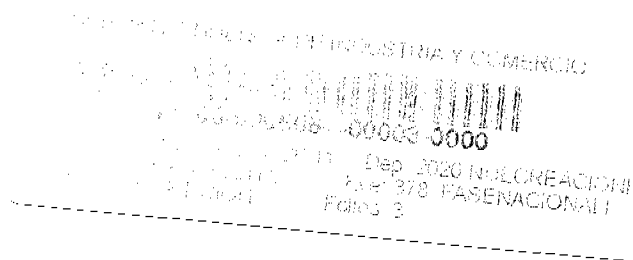
BOGOTÁ, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOT. EUGENIA ROJAS DE LA
NOTARIA

Bogeta 27 Bogotá D.C.



66
766

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,309
FECHA : JULIO 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532135	17/07/2007	5,688,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
TOTAL :			\$ 404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-506

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

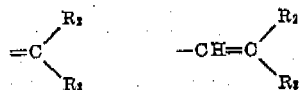
$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$$

3 FORMULA 2A

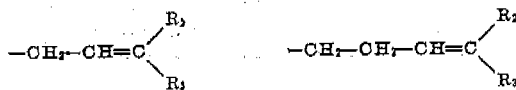
Advantageously the compounds of this invention have the following formula:



in which R is as given above, Y is selected from the group consisting of



which is preferred;



R₂ and R₃ being selected from the group consisting of 2-thienyl, 2-pyridyl, phenyl, phenyl substituted with an alkyl group having not in excess of 4 carbon atoms and phenyl substituted with an alkoxy group having not in excess of 4 carbon atoms.

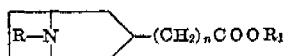
The organic and inorganic salts of the base of the above formulas contemplated by this invention include by way of example salts of the base formed with organic acids such as, for example, tartaric, maleic, camphor sulfonic, citric, acetic, propionic, butyric, succinic, glutaric, adipic, ascorbic, lactic, levulinic, malic, mandelic, cinnamic, gluconic, methanesulfonic, benzene sulfonic, fumaric, citraconic, itaconic, lauric, stearic, myristic, palmitic, linoleic, aspartic and sulfoacetic, and inorganic acids such as, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric, etc. and can readily be produced by reacting the free base with the appropriate acid.

This invention also embraces quaternary ammonium salts formed with organic esters of sulfuric, hydrohalic and aromatic sulfonic acids. Exemplary of such esters are methyl chloride, methyl bromide, methyl iodide, ethyl chloride, propyl bromide, butyl chloride, isobutyl chloride, ethylene bromohydrin, ethylene chlorohydrin, allyl bromide, methallyl bromide, crotyl bromide, benzyl chloride, benzyl bromide, naphthylmethyl chloride, phenethyl bromide, dimethyl sulfate, diethyl sulfate, methyl benzene-sulfonate, ethyl toluene-sulfonate, and the like.

The quaternary ammonium salts will be prepared by treating a solution of the base of the above structural formulas in a suitable solvent such as chloroform, acetone, benzene, toluene or ether with an excess of an organic ester of sulfuric, hydrohalic or aromatic sulfonic acid. This reaction will be carried out most advantageously at a temperature in the range of from about 25° C. to about 115° C.

The tertiary alcohols of Formula 2 used to make the dehydration products of this invention may be prepared by first producing a compound of the following structure:

FORMULA 3



in which:

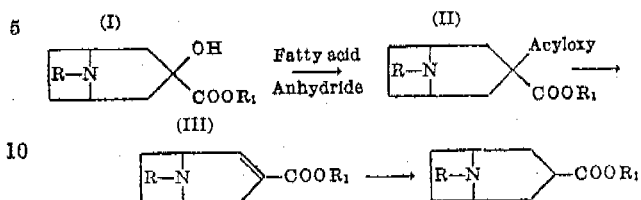
R is a straight or branched chain lower alkyl radical having preferably from 1 to 4 carbon atoms.

R₁ is selected from the group consisting of hydrogen and a straight or branched chain lower alkyl radical having preferably from 1 to 4 carbon atoms and n is from 0 to 3.

The compounds of Formula 3 may be variously produced by Methods A through D.

METHOD A

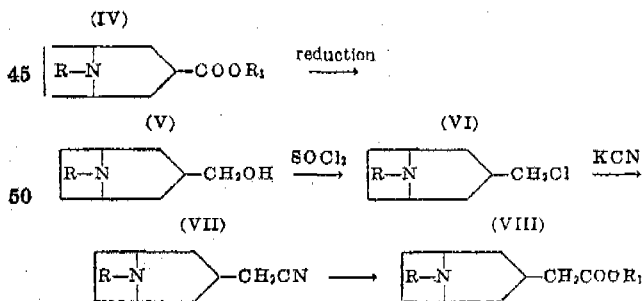
The compounds of Formula 3 where n is 0 or obtained by the reaction sequence outlined below:



The acyloxy ester (II) is obtained in good yield when the hydroxy ester (I), preferably with R₁=methyl, is treated with an excess of lower fatty acid anhydride having preferably 4 to 8 carbon atoms, advantageously with an excess of acetic anhydride. Pyrolysis of the acyloxy ester (II) using a temperature of about 350° C. to about 500° C. by passage of the acyloxy ester through a column packed with, for example, inert heat resistant beads, tubes or rods such as clay or heat resistant glass (Pyrex) beads, tubes or rods, and swept with nitrogen, and heated to a temperature in the range of about 350° C. to about 500° C. furnishes the unsaturated ester (III). The saturated ester (IV, R₁=lower alkyl) is obtained by hydrogenation of the unsaturated ester (III) using, for example, a noble metal catalyst such as platinum or palladium or a Raney nickel catalyst and at room temperature and atmospheric pressure or at elevated temperatures and pressures. The acid (IV, R₁=H) is obtained as the hydrochloride salt by refluxing the saturated ester with an excess of hydrochloric acid and then removing the excess acid in vacuo. The thus formed acid is readily esterified to produce the ethyl, propyl, butyl esters, etc. using ethanol, propanol and butanol, etc. respectively.

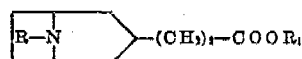
METHOD B

The preparation of the compounds of Formula 3 above where n is from 1 to 3 is illustrated for the preparation of these compounds where n=1 in the scheme below:



The carboxylic acid or ester (IV) is reduced to the carbinol (V) using, for example, lithium aluminum hydride, or in the case of the esters, using sodium-alcohol combinations, or catalytic hydrogenation. The halide (VI), in the form of its hydrochloride salt, is obtained from the reaction of (V) with excess thionyl chloride. The halide base (VI) is converted to the nitrile (VII) by reaction with sodium or potassium cyanide preferably in an aqueous alcohol medium. The acid (VIII, R₁=H) is formed by acidic or basic hydrolysis of the nitrile (VII). The ester (VIII, R₁=lower alkyl) may be obtained by esterification of the acid (VIII, R₁=H) or alternatively by alcoholysis of the nitrile (VII).

It will be apparent to those skilled in the art that the application of the above reaction sequence to the ester or acid (VIII) will furnish the ester or acid having the following structure:



70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicaci3n	06000506
	Tr3mite	011
	Evento	379
	Actuaci3n	411
	Oficio	
	Folios	006

6271

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional		PCT/US2004/023041	
Fecha de Presentaci3n Internal.	Julio 16 de 2004.		

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: 28 a 41 como se radic3 inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 42 a 43 como se radic3 inicialmente
- 1.3. Prioridad: Julio 17 2003, US, 60/487,982.

2. Objeto de la invenci3n

T3tulo de la invenci3n: **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS DE LA ACETILCOLINA.**

Problema T3cnico Planteado: Necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de causar el bloqueo en los receptores muscar3nicos de la acetil colina, de acci3n prolongada.

Soluci3n: Compuestos de formula (I) y una composici3n que contiene un compuesto de la reivindicaci3n 1, que permitan evitar los efecto secundarios de

71

anticolinérgicos de uso sistémico.

IPC: A61K31/46, C07D451/02, A61P11/00.

3. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal -d)

Las reivindicaciones 6-13 se refieren a métodos de tratamiento por esta razón no son objeto de patente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Julio 17 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

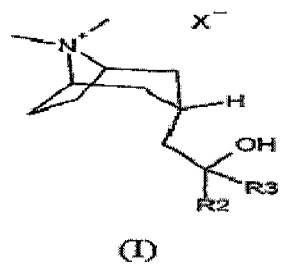
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US2800482	Olefinic derivatives of 8-alkylnortropanes and the acid and quaternary ammonium salts thereof	Julio 23 de 1957

D1 (folios 68-69)

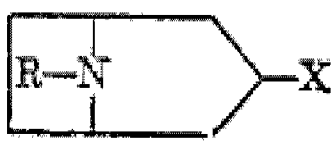
5. Análisis de patentabilidad

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, reclama: Un compuesto representado por la formula (I):

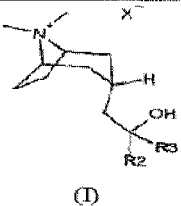
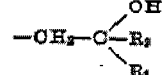


D1 divulga: compuestos derivados de 8-alkylnortropanes como sus sales de amonio cuaternario, de formula:



72

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

SOLICITUD	D1
Reivindicación 1:Compuesto según la formula (I)	
	
CH3-N+-CH3	R= C ₁₋₄ (folio 68, líneas 44-45)
-CH2-C(OH)-(R2) (R3)	 folio 68, columna 1, líneas 46-50
R2 Y R3	SI (R2 Y R3 son los mismos sustituyentes de la solicitud, folio 68, líneas 56-63)
X- (Cl-, Br-, I-, SO ₃ ⁻ , bencenosulfonato, toluenosulfonato)	folio 69, columna 3, líneas 39-40 y 49.
Actividad anticolinérgica	Actividad anticolinérgica

Estado de la Técnica más cercano: Es D1, que enseña compuestos derivados de 8-alkylnortropanes (folio 68, columna 1, líneas 35-63), así como sus sales de amonio cuaternario (folio 69, columna 3, líneas 49-56), con actividad anticolinérgica.

La solicitud se diferencia de D1, en que el N de la formula (I), de esta solicitud, tiene dos grupos metilos (CH₃) como sustituyentes, y la anterioridad solo uno.

El Efecto Técnico que logra la diferencia: No hay evidencia de un efecto técnico cuantificable, ya que estos compuestos siguen siendo útiles como anticolinérgicos. Adicionalmente, en la descripción (folio 35) se allega una técnica para la determinación de potencia y duración de acción de los compuestos de formula (I), pero no hay resultados que evidencien que lo compuestos reclamados sean mas potentes o que presenten una acción u efecto mas prolongado que los ya conocidos.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es como obtener compuestos de formula (I), alternativos a los ya divulgados en D1, con actividad anticolinergica.

Para un experto en la materia es obvio incluir un CH₃ para obtener el compuesto de formula (I) y sus sales, ya que están sugeridas en D1 y es corriente en la rutina diaria, de las tecnologías farmacéuticas.

Por lo anterior las reivindicaciones 1-4, no tienen nivel inventivo, así como la composición de la reivindicación 5.

6. Conclusión:

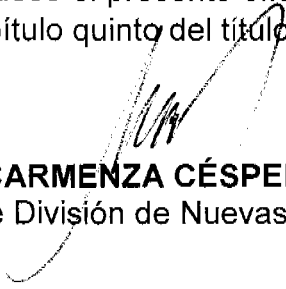
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

73

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2800482	1-5	Nivel Inventivo

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 _____


CONCEPTO TÉCNICO No.1056	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---