

No. 06-000508-00003-0000

Fecha: 2007-07-25 18:27:20 Dep: 2020 NUHOREACIONE
Tra: 01 PATENTEYII Eje: 3/8 FASENACIONAL
Act: 000 PETICION Folios: 3

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N° 06-000.508

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

DELEGACION DE FRENTO...
RECONOCIMIENTO DE CONTIN...

NOTARIA Industria y Comercio

27

James Jan Roisbeck

79376996 135799

[Signature]

REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27

88
58
2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N° 06-000.508

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.

En la fecha y como no

Carlos Obale
79782742

Black 74298087



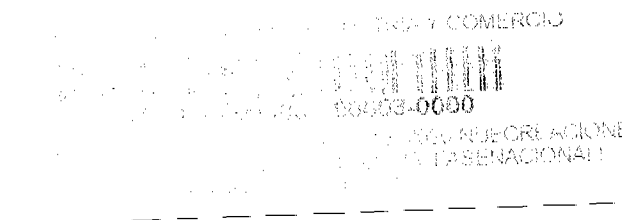
1990年12月29日

REPUBLICA DE COLOMBIA

PROF. EUGENIA ROJAS DE URIBE
NOTARIA

Page 27 Book 155



59
501
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,310
FECHA : JULIO 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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. 06-508

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

1

2,800,482

OLEFINIC DERIVATIVES OF 8-ALKYLNORTROPANES AND THE ACID AND QUATERNARY AMMONIUM SALTS THEREOF

Charles L. Zirkle, Haddon Heights, N. J., assignor to Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia, Pa., a corporation of Pennsylvania

No Drawing. Application July 1, 1955,
Serial No. 519,650

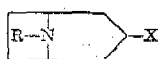
6 Claims. (Cl. 260-292)

This invention relates to certain new physiologically active olefinic derivatives of 8-alkylnortropanes and the organic and inorganic salts thereof. It also relates to quaternary ammonium salts of olefinic derivatives of 8-alkylnortropanes.

The new chemical compounds according to this invention have utility, for example, for treating the parasympathetic nervous system in providing, for example, antispasmodic and anticholinergic action and further have utility as antiemetics and for treating the central nervous system, for example, for treating psychotics and psychoneurotics. The compounds of this invention also have utility as intermediates for use in the preparation of compounds having utility for treating the parasympathetic nervous system in providing, for example, antispasmodic and anticholinergic action and further having utility as antiemetics and for treating the central nervous system, for example, for treating psychotics and psychoneurotics. Where the salts are used for therapeutic purposes, it will be obvious to those skilled in the art to select a nontoxic salt.

The new compounds according to this invention are the dehydration products of the tertiary alcohols having the structure shown by the following formula:

FORMULA 1



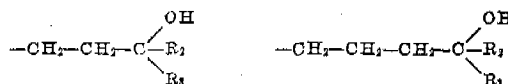
in which:

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

X is selected from the group consisting of



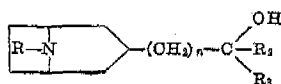
which is preferred;



R₂ and R₃ being selected from the group consisting of straight or branched chain lower alkyl groups having preferably from 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 5 to 6 carbon atoms, cycloalkyl-alkyl having 6 to 10 carbon atoms, 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.

More succinctly, the new compounds of this invention are the dehydration products of the compounds having the structure shown in the following formula:

FORMULA 2



2

in which: R, R₂, R₃ are as given above and n is from 0 to 3, preferably 1.

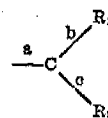
Where hereinafter the symbols R, R₂ and R₃ and n are mentioned in the description, they will indicate the substituents indicated for them in connection with the above general formulas except where otherwise specifically indicated.

As will be clear to those skilled in the art, the dehydration of the tertiary alcohols of the above formula involves the removal of the elements of water which are supplied by the hydroxyl group bonded to the tertiary carbon atom and a hydrogen atom bonded to a carbon atom which is directly bonded to the tertiary carbon atom.

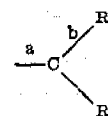
The dehydration to produce the compounds of this invention can be readily accomplished by, for example, treating the alcohols of Formulas 1 or 2 with a dehydration agent and separating out the dehydrated product. Exemplary of dehydration agents are a mineral acid, such as, for example, hydrochloric, sulfuric, phosphoric and organic acids such as oxalic, trichloroacetic, lower fatty acid anhydrides, such as acetic anhydride and propionic anhydride, carboxylic acid chlorides, such as acetyl chloride and propionyl chloride or thionyl chloride.

Thus, by way of more specific example, the amino alcohol can be dissolved in a mixture of acetic acid and concentrated hydrochloric acid and this solution refluxed for a period of ten minutes to one hour. The hydrochloride of the dehydration product may then be isolated by removing the acetic acid and excess hydrochloric acid by evaporation under reduced pressure. The free base can be obtained by treating the thus formed hydrochloride with an excess of alkali or other base such as, for example, sodium hydroxide or ammonia and then extracting the free base into a solvent such as ether or chloroform. The thus obtained solution may be dried and treated with other acids to form different salts or the solution can be reacted with an excess of an organic ester of sulfuric, hydrohalic or aromatic sulfonic acid to form a quaternary ammonium salt.

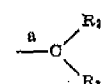
It will be understood that where either or both R₂ and R₃ are other than aromatic, the dehydration products from the carbinols of Formula 2 may be isomers by virtue of differences in the relative location of the carbon-carbon double bond generated in the dehydration process. Where R₂ and R₃ are non-aromatic and different, the double bond generated may take any one of the three positions indicated at "a," "b" or "c" below where "C" represents the carbon atom which originally carried the hydroxyl group:



Where R₂ and R₃ are non-aromatic and the same, only two double bond isomers are possible since the "b" and "c" positions are equivalent. Where only one of R₂ or R₃ is aromatic, for example, R₃, the double bond may take either of the positions indicated at "a" or "b" below:

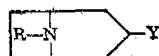


Where both R₂ and R₃ are aromatic the double bond can be generated in only one position indicated at "a" below:

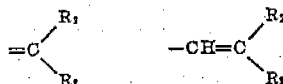


3 FORMULA 2A

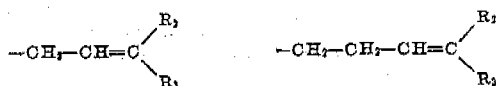
Advantageously the compounds of this invention have the following formula:



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.

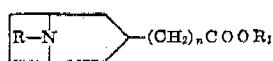
The organic and inorganic salts of the base of the above formulas contemplated by this invention include by way of example salts of the base formed with organic acids such as, for example, tartaric, maleic, camphor sulfonic, citric, acetic, propionic, butyric, succinic, glutaric, adipic, ascorbic, lactic, 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:

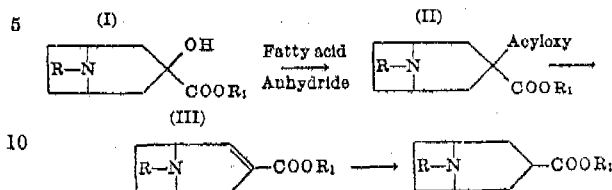
R is a straight or branched chain lower alkyl radical having preferably from 1 to 4 carbon atoms.

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.

4 METHOD A

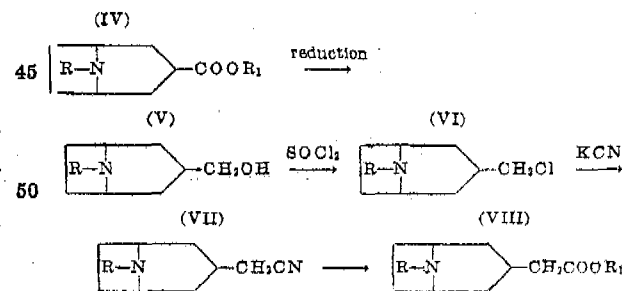
The compounds of Formula 3 where n is 0 or obtained by the reaction sequence outlined below:



The acetoxy 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 acetoxy ester (II) using a temperature of about 350° C. to about 500° C. by passage of the acetoxy 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 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.

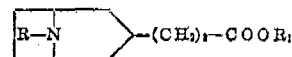
METHOD B

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:



63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Carlos R. Olarte

ASUNTO	Radicación	06508
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	6272
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional		PCT/US2004/023042	
Fecha de Presentación Internal.		Julio 16 de 2004.	

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: 17/07/2003,US,60/488.061

2. Objeto de la invención

Título de la invención: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE LA ACETILCOLINA.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de causar el bloqueo en los receptores muscarínicos de la acetil colina, de acción prolongada.

Solución: Compuestos de formula (I) y una composición que contiene un compuesto de la reivindicación 1, que permitan evitar los efecto secundarios de anticolinérgicos de uso sistémico.

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

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

En la descripción (folios 28 pg3 y 29 pg4) en donde se allega la formula (I), del compuesto reivindicado, no se menciona el radical R1.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se mencionan los radicales R1 y X⁻, pero estos no se incluyen en la formula (I) del compuesto reivindicado; igualmente R1 no esta sustentado en la descripción.

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

Las reivindicaciones 6-13 se refieren a un método de tratamiento, el cual no es patentable, conforme al presente artículo.

5. 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: 17/07/2003.

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 61-62)

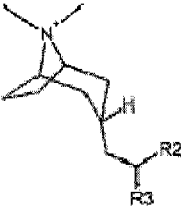
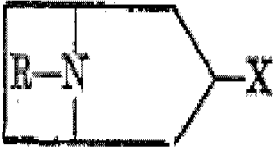
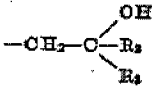
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, reclama: Un compuesto representado por la formula (I), folio 39 pg 14.

D1 divulga: compuestos derivados de 8-alkylnortropanes así como sus sales de amonio cuaternario, de formula(folio 61, columna 1)

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 61, líneas 44-45)
-CH2-C-(R2) (R3)	 folio 61, columna 1, líneas 46-51
R2 Y R3	SI (R2 Y R3 son los mismos sustituyentes de la solicitud, folio 61, líneas 56-63)
X ⁻ (Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ , SO ₃ ⁻ , bencenosulfonato, toluenosulfonato)	folio 61, columna 1, 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 65, columna 3, líneas 49-56), así como sus sales de amonio cuaternario (folio 65, columna 3, líneas 49-56), con actividad anticolinérgica.

Las diferencias entre la solicitud y D1, son: que el N de la formula (I), de la solicitud, tiene dos grupos metilos (CH₃) como sustituyentes, y la anterioridad solo uno; además que en la solicitud no esta presente el grupo OH del [-CH2-C (OH)-(R2) (R3)].

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 (folios 30-32, pg 5-7) 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 anticolinérgica.

Para un experto en la materia es obvio incluir un CH₃ y un grupo OH en la formula (I) de D1 , para obtener el compuesto de formula (I) que se pretende reclamar y sus respectivas sales, ya que están sugeridas en D1, además es de 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.

66

13. Conclusión:

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

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.818	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
-------------------------	--