



No. 06-021580- -00003-0000

Fecha: 2007-12-27 15:21:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira. 11 PATENTEIYII Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 66

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD PUBLICADA

Numero del expediente: 06-021580

Solicitante: H. LUNDBECK A/S.

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "METODO DE ELABORACION DEL THIP".

Gaceta: 580

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACION	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u> Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	C.C. ☐ NT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal:

No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____



C.C. 51.975.664

TP. 83823

3
108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-021580- -00003-0000

Fecha: 2007-12-27 15:21:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 66

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 105,013
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71247173	18/12/2007	3,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	256,000.00
		TOTAL :	\$ 256,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



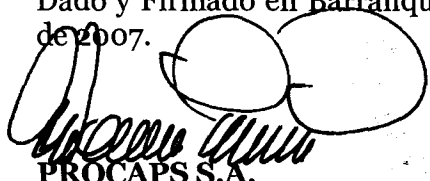
PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06.021.580**, titulada "**METODO DE ELABORACION DEL THIP**", cuyo titular es **H LUNDBECK A/S**, publicada en la gaceta No. 580 del 28 de Septiembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

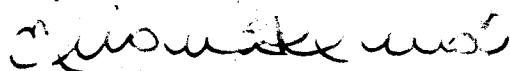
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 6 días del mes de Diciembre de 2007.


PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16.251.923 de Palmira
Representante Legal

Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
09*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, -inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
09*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

PROCAPS S.A. NIT. 890.321.151-0 TOMAS IRIARTE



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
09*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condicion de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representacion de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSNSKI GONTOVNIK, C.C. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones socia-

***** C O N T I N U A *****

100154505-C

CFSA S.A. NIT. 890 321 151-0 FORMAS FICENTES



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

m. Rojas

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06 21580
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"METODO DE ELABORACION DEL THIP"
Solicitante : H LUNDBECK A/S.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 580 del 28 de septiembre de 2007

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "METODO DE ELABORACION DEL THIP", cuyo titular es H LUNDBECK A/S, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

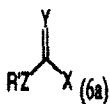
Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Gaboxadol. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

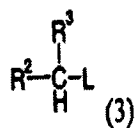
2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 3 de marzo de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud DK20030001277 5 de septiembre de 2003; US20030500422P 5 de septiembre de 2003, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 580 del 28 de septiembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005023820 del 2005-03-17.

2.2. La solicitud colombiana **06 21580** objeto de la presente oposición, se refiere a un método para la preparación de THIP que comprende los siguientes pasos:

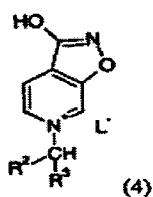
a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



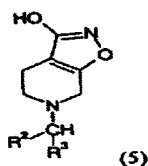
con un agente de alquilación de la fórmula (3)



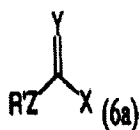
en la cual R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y L es un grupo saliente, para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



en la cual L, R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente, b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



en la cual R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente, c) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6a)



en la cual R' es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo....

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel

inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP0000338 publicada el 24 de enero de 1979.
- D2: DE3145473 publicada el 26 de agosto de 1982.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción, revela un esquema reactivo I en la página 12 del compuesto Va, el cual es reaccionado con ácido para la forma THIP. Según este documento anterior D1, se revela que dicho compuesto Va recae dentro de los compuestos (8a), reivindicados. A partir de D1, una persona versada en la materia puede sustituir un metil ester por un etil ester para resolver el problema del solicitante y proveer un proceso de preparación de THIP comenzando desde 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo(5,4-c)piridina. La única diferencia entre este compuesto y D1, es un extra grupo de metileno en un ester. Ahora bien, el documento D2, revela en el ejemplo 1, 3- hidroxi - 6 - (pert-butiloxicarbonil) - 4, 5, 6, 7-tetrahidroisoxazolo (5,4-c) piridina, muy similar a aquel reivindicado como compuesto (8a). Así las cosas, a partir de los documentos D1 y D2 en combinación, es posible deducir los compuestos intermedios y el método para la preparación de THIP, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA O NIVEL INVENTIVO.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06021580 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que

lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“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.”*. A la fecha de prioridad, 5 de septiembre de 2003, a partir de los documentos D1 y D2 en combinación, es posible deducir los compuestos intermedios y el método para la preparación de THIP, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL THIP”**, cuyo titular es **H LUNDBECK A/S**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 580.

3. PRUEBAS

121

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: EP0000338 publicada el 24 de enero de 1979.
- D2: DE3145473 publicada el 26 de agosto de 1982.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

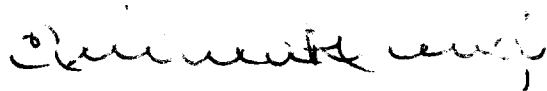
1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: EP0000338 publicada el 24 de enero de 1979.
 - D2: DE3145473 publicada el 26 de agosto de 1982.

119
122

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 78100191.2

1 Int. CL2: **C07D498/04, C07D211/78,**
C07D491/10, A61K31/435

22 Date of filing: 19.06.78

30 Priority: 20.06.77 GB 25740/77

23 Applicant: **Krogsaard-Larsen, Povl, Elmevej 25**
Blovstroed, DK-3450 Allerød (DK)

43 Date of publication of application: 24.01.79
Bulletin 79/2

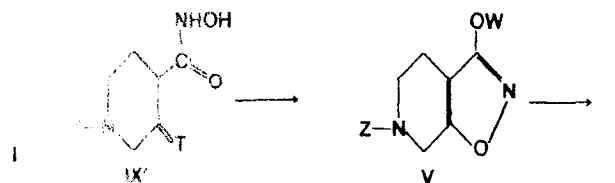
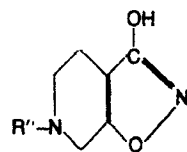
24 Inventor: **Krogsaard-Larsen, Povl, Elmevej 25**
Blovstroed, DK-3450 Allerød (DK)

54 Designated Contracting States: BE CH DE FR GB IT
NL SE

25 Representative: **Patentanwälte Dipl.-Ing. A. Grünecker,**
Dr.-Ing. H. Kinkeldey, Dr.-Ing. W. Stockmair,, Dr. rer.
nat. K. Schumann, Dipl.-Ing. P. Jakob, Dr. rer. nat. G.
Bezdold Maximilianstrasse 43, D-8000 München 22 (DE)

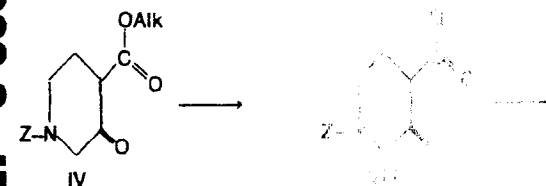
55 Isoxazolo(5,4-c)pyridine derivatives, their production and pharmaceutical compositions containing them.

57 Isoxazolo-(5,4-C)-pyridine derivatives of the formula



EP 0 000 338 A2 in which R'' is hydrogen, acetyl or a group of the formula $R_5\text{OCO}-$ in which R_5 is C_{1-4} -alkyl, phenyl, substituted phenyl; phenylalkyl or substituted phenylalkyl and salts thereof, and intermediates IV, VIII', IX' and V.

Compounds (I) may be prepared according to the following reaction scheme:



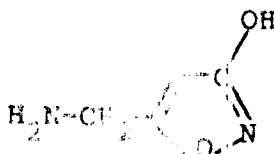
in which Z is hydrogen or a protecting group, T is a group convertible by hydrolysis into an oxo group, Q is a leaving group and W is hydrogen or a group removable to yield the free hydroxy group.

Compounds (I) exhibit a γ -aminobutyric acid related activity and are useful as active ingredients in pharmaceutical compositions which may, optionally, further contain a sedative, tranquilizer or a neuroleptic.

The present invention relates to novel compounds having GABA-related activity.

GABA (gamma-aminobutyric acid) is known to be a neurotransmitter in the central nervous system (CNS) in mammals. GABA is found predominantly in the brain where it is a dominant inhibitory transmitter (Curtis, D.R. and Johnston, D.A.R., *Ergebn. Physiol.*, 1974, 69, 97 - 188).

It has been reported (Aranzaitzelsforschung, 1968, 18, 311 - 315) that muscimol of the formula



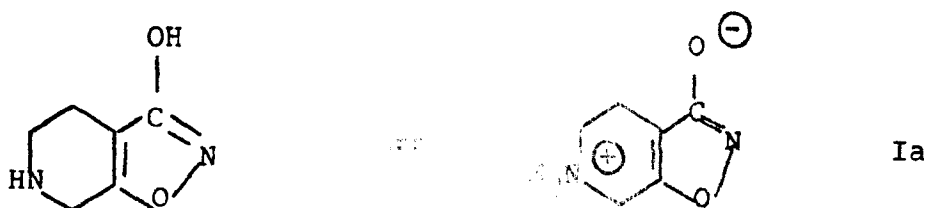
(a substance found in fly agaric (*Amanita muscaria*)) has various interesting pharmacological properties and especially shows an inhibition of motoric functions. Later, it was reported that muscimol is a very potent GABA agonist with respect to bicuculline-sensitive postsynaptic receptors (Johnston et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, 2488, and Curtis et al., *Brain Res.*, 1971, 32, 69 - 96), but it also shows activity as an inhibitor of the high

affinity uptake of GABA in rat brain slices (Johnston, Psychopharmacologia, 1971, 22, 120 - 231). Reduced function in the GABA system is believed to be related to the etiology of parkinsonism, epilepsy, Huntington's chorea (Thomas N. Chase and Judith R. Walters, GABA in Nervous System Function, edited by E. Roberts, T.N. Chase, and D.B. Tower, Raven Press, New York, 1976, 497-513) and schizophrenia, and administration of agents influencing the GABA system is therefore under consideration and research for the therapeutical treatment of such GABA system malfunction-related diseases. It is also under consideration to administer agents influencing the GABA system against diseases in which malfunctions of the pituitary hormones are involved, e.g., diseases where a decreased secretion of prolactin is involved, and it is furthermore, contemplated that such agents may be useful against arteriosclerotic diseases in the brain where a vasodilatation is desired. However, unfortunately, muscimol has toxic effects, such as narcotic effects (derealisation and depersonalisation), and the difference between the effective dose and the toxic dose of muscimol is very small (Arzneimittelforschung, 1966, 18, 311 - 315), which may limit or prevent the therapeutic use of muscimol. Furthermore, it would be highly desirable to provide a substance having a more specific GABA activity than muscimol which, as mentioned above, shows considerable GABA-uptake inhibitor activity in addition to its GABA agonist activity. In an attempt to establish a structure/activity relation, various muscimol analogues or muscimol-like substances have been synthesized and tested (Krogsgaard-Larsen et al., Journal of Neurochemistry, 1975, 25, 797 - 802 and 803 - 809). However, none of the compounds tested showed a GABA agonist activity of the same potency as that of muscimol.

The present invention relates to novel compounds showing GABA-related activity, to salts thereof with acids or bases, and to pharmaceutical compositions containing the novel compounds or a salt thereof as an active ingredient. Moreover, the present invention relates to a method for the preparation of the novel compounds and salts thereof and to a method for the treatment of neurological and psychiatric disorders, such as epilepsy, parkinsonism, schizophrenia and Huntington's chorea, or diseases

in which malfunctions of the pituitary hormones are involved, or arteriosclerotic diseases in the brain where a vasodilatation is desired, by administering a therapeutically active amount of the novel compound or a non-toxic salt thereof to a living animal body including human beings.

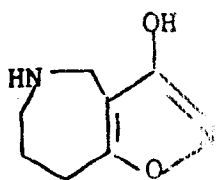
According to the present invention it has now been found that the novel compound of the formula Ia



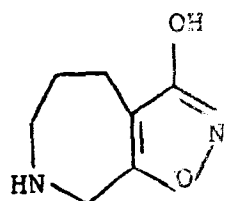
(4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-3-ol)

is well tolerated and is a very potent GABA agonist having a very specific activity, being inactive as a GABA-uptake inhibitor. Particulars concerning the activity of this compound are given in the section "Test Results" below.

The potent, specific GABA agonist activity of the compound Ia is especially remarkable on the background of the fact that the known very closely related compounds, that is,



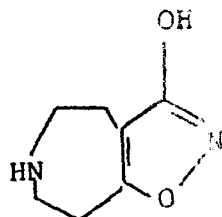
5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo-
[4,5-c]azepine-3-ol (P. Krogs-
gaard-Larsen, Acta Chem. Scand. B
31, 1977, 584 - 588, and P. Krogs-
gaard-Larsen and G.A.R. Johnston,
J. Neurochem., 1978, 30, 1377 - 1382).



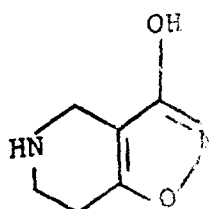
5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo-
[5,4-c]azepine-3-ol (P. Krogs-
gaard-Larsen, Acta Chem. Scand. B
31, 1977, 584 - 588, and P. Krogs-
gaard-Larsen and G.A.R. Johnston,
J. Neurochem., 1978, 30, 1377 - 1382).

0000338

11
12



5,6,8-trihydro-4H-isoxazolo-
[4,5-b]azepine-3-ol (P. Krogsgaard-Larsen et al., J. Neurochem., 1975, 25, 803, and P. Krogsgaard-Larsen and G.A.R. Johnston, J. Neurochem., 1978, 30, 1377 - 1382).

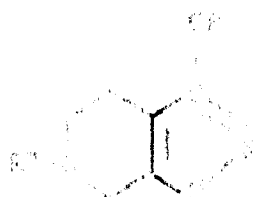


4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]-
pyridine-3-ol (P. Krogsgaard-Larsen
et al., J. Neurochem., 1975, 25,
803, and P. Krogsgaard-Larsen and
G.A.R. Johnston, J. Neurochem., 1978
30, 1377 - 1382).

do not show such potent and specific GABA agonist activity.

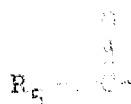
Although the present invention is not to be limited by any theory, it is believed that the remarkable selective activity of the compound Ia is ascribable to the particular position of the nitrogen atom in the 6-membered ring in relation to the acidic hydroxy group in the 5-membered ring.

The present invention therefore relates to the novel compound Ia and to derivatives thereof which upon administration will be decomposed in situ to yield the parent compound Ia, in particular compounds of the general formula I



I

wherein R' is hydrogen, alkyl or a group of the general formula VII



VII

wherein R₅ is C₁₋₈ alkyl, phenyl, phenyl substituted in the 4-position with halogen, lower alkyl, or lower alkyl; or

phenylalkyl such as benzyl or phenylethyl in which the phenyl group may be substituted in the 4-position with halogen, lower alkoxy, or lower alkyl; and salts thereof.

It is believed that among the compounds I, the only species showing pronounced GABA agonist activity in the brain is the compound Ia. However, the groups R' which are different from hydrogen may enhance the penetration of the compounds into the brain in that they may enhance the ability of the compounds to pass the blood-brain barrier, and will thereafter be split off in situ to yield the parent compound. Also, a prolonged effect of Ia may be obtained via decomposition in situ of compounds wherein R' is different from hydrogen, to yield the parent compound.

In the present specification "lower alkyl" and "lower alkoxy" designate such groups containing 1 - 4 carbon atoms.

The compounds of the general formula I may exist in a tautomeric form, as shown by the formula I'



and in the present specification and claims, the formula I is to be understood as covering this tautomeric form and mixtures of the two tautomeric forms.

Examples of compounds of the general formula I in which R' is different from hydrogen, are:

6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[5,4-c]pyridine-3-ol,
methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,
ethyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,

tert.butyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,
 phenyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,
 4-chlorophenyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,
 4-methoxyphenyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,
 benzyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate,

and salts thereof with bases.

Examples of salts of the compound of the formula Ia are acid addition salts thereof, such as pharmaceutically acceptable salts with inorganic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulfuric, phosphoric acids and the like, or with organic acids, such as organic carboxylic acids, e.g. acetic, propionic, glycolic, malic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, glutamic, benzoic, pantoic acid and the like, or organic sulfonic acids, e.g. methane sulfonic, ethane sulfonic, benzene sulfonic, toluene sulfonic acid and the like, which salts may be prepared by procedures known per se, e.g. by adding the acid in question to the base, preferably in a solvent.

Compounds of formula Ia form pharmaceutically acceptable salts with bases, such as metal salts, e.g. sodium, potassium, calcium or aluminium salts, and ammonium and substituted ammonium salts, e.g. salts of amines such as triethylamine, triethanolamine, ethylpiperidine, procaine, dibucaine and the like.

TEST RESULTS.

Affinity Binding Experiments

In order to study the interaction of the compound Ia with the central GABA receptors in vitro the compound Ia was tested in affinity binding experiments. The affinity binding (sodium-inde-

0000338

pendent binding) of GABA to membranes isolated from rat brains was studied as described by Etna, P.O. and Snyder, S.H., Brain Res., 1975, 100, 81 - 97. IC_{50} values, inhibitor concentrations causing 50% inhibition of GABA binding were determined.

<u>Inhibitor</u>	<u>IC_{50} value</u>
Ia	$0.13 \pm 0.005 \mu M$ *)
Muscimol	$0.002 \pm 0.003 \mu M$

*) In earlier studies $IC_{50} = 0.6 \mu M$ was found. The value stated ($0.13 \pm 0.005 \mu M$) is based on studies of 5 different concentrations of Ia, each determined in triplicate and the stated IC_{50} value is calculated by log-probit analysis. The difference between the two IC_{50} values determined for Ia is the result of the development of an improved technique for the preparation of rat brain membranes.

Microelectrophoretic Experiments

In order to study the interaction of the compound Ia with the central GABA receptors [2, 10], the compound Ia was tested in microelectrophoretic experiments. Experiments were performed on lumbar dorsal horn interneurons and Renshaw cells of cats anaesthetized with pentobarbital sodium. The approximate potency of the depressant action of the compound was assessed relative to that of GABA on the basis of microelectrophoretic currents required to produce equal membrane potential inhibitions of the firing of the central neurones. The inhibitory action of Ia on central neurones was antagonized by the specific GABA antagonist bicuculline methochloride (BMC).

<u>Compound</u>	<u>potency</u>	<u>active</u>	<u>Reversible anta-</u> <u>gonism by BMC</u>
GABA	+++	+++	yes
Ia	+++	+++	yes

The compound Ia did not interact with the GABA uptake system at

0000338

concentrations of 10^{-3} M, and it did not interact with the GABA metabolizing enzyme, GABA-transglutamate aminotransferase and L-glutamate L-garnoxylase at concentrations of 10^{-3} M.

Based on the above-mentioned experiments, the compound Ia is a specific and very potent GABA agonist.

Compound Ia has been compared with muscimol, the most potent GABA agonist so far known, in a series of pharmacological experiments:

Toxicity.

Compound Ia has been shown to be a well-tolerated substance:

Substance	LD ₅₀ Toxicity (Mice)		
	i.p.	i.p.	p.o.
Muscimol	12	12	22
Compound Ia, HBr	145	145	>320

Thus, compound Ia is considerably less toxic than muscimol.

Injections into Stereotaxic Sites in Rats.

a) Bilateral injections of 0.1, 0.5, and 1.0 μ g of Ia, HBr have been injected. The rat showed a pronounced stereotypic behaviour.

Ia was shown to be weaker than muscimol.

b) Unilateral injections of 0.1 and 0.5 μ g of Ia, HBr have been

0000338

injected. The rats started a strong and prolonged contralateral turning.

Ia was found to be weaker than muscimol.

Pharmacological Results in mice.

a) Potentiation of morphine-induced gnawing (Scheel-Krüger et al.: Muscimol differentially facilitates stereotypy but antagonizes motility induced by dopaminergic drugs. A complex GABA-DOPAMINE interaction. *Life Sciences*, 1978, Vol. 22, 75 - 84).

ED₅₀ mg/kg (oral dose which causes potentiation in 50% of the subjects)

Muscimol, HBr	0.1
Compound Ia, HBr	3.1

b) Antagonism of morphine-induced motility (Christensen et al.: Muscimol antagonizes morphine hypermotility without potentiation of analgesia. *European J. Pharmacol.*, 1978, 48, 459 - 462).

MED mg/kg (minimum effective dose)

Muscimol, HBr	0.1
Compound Ia, HBr	1.1

c) Antagonism of isoniazide-induced convulsions (Modification (mice; two times lower concentration of isoniazide) of Mao et al.: Evidence for an involvement of GABA in the mediation of cerebellar c-GMP decrease and the anticonvulsant action of diazepam. *Naunyn-Smiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1975, 289, 369 - 378).

MED mg/kg (minimum effective dose)

Muscimol, HBr	0.1
Compound Ia, HBr	1.1

0000338

Conditions and procedure for isoniazide antagonism test:

Mice, male, 20 - 25 g
Isoniazide 300 mg/kg s.c.
Macrolon cages type III

The test compound is injected i.p. in the doses 0, 1/2, 1/8 and 1/32 of the determined LD_{50} . In case of insoluble substances, the doses 1/4, 1/16 and 1/64 of the determined "i.p. LD_{50} " are used. Five mice are used for each dose level. Immediately after administration of test substance, isoniazide 300 mg/kg is injected s.c. This dose of isoniazide induces intermittent tonic clonic seizures within 60 minutes.

The calculations are performed on "on line procedure" on the EDP-terminal. The results are recorded as % increase in time until convulsions started in addition the least dose (MED) which shows significant anticonvulsant effect. Effective dose, calculated by means of van der Waals test).

Conclusion:

Based on these experiments, compound Ia has been shown to be a potent GABA agonist. Compound Ia is weaker than muscimol but considerably less toxic.

The compounds of formula I may be prepared by

a) subjecting a compound of the general formula V



V

in which Z is hydrogen or an protecting group readily re-

movable, e.g. by hydrolysis, suitably a group R" as defined above or a trityl or formyl group, and Z is hydrogen or a group readily removable, e.g. by hydrolysis, or which yields the free hydroxy group, such as a lower alkyl group, aryl, tetrahydropyranyl, acetyl, arylsulfonyl, or lower alkoxycarbonyl, with the proviso that at least one of Z and R" in formula Ia is different from hydrogen;

to removal of any group W different from hydrogen and any group Z different from R" and, if desired, removal of any group Z which falls under the definition of R" and desired, converting the compound of formula Ia, if obtained as a salt thereof, into the zwitterion form thereof by treatment with a base or into another salt, and, if desired, converting the compound Ia, when obtained, into a compound Ib in which R' is different from hydrogen, by treatment with a reactive derivative of acetic acid or with an ester of the general formula



wherein X' is a leaving group and R' is as defined above, or

b) for the preparation of a compound of the general formula I in which R" is different from hydrogen, subjecting a compound of the general formula IX'



in which R" is as defined above, except hydrogen, to hydrolysis and cyclization, and

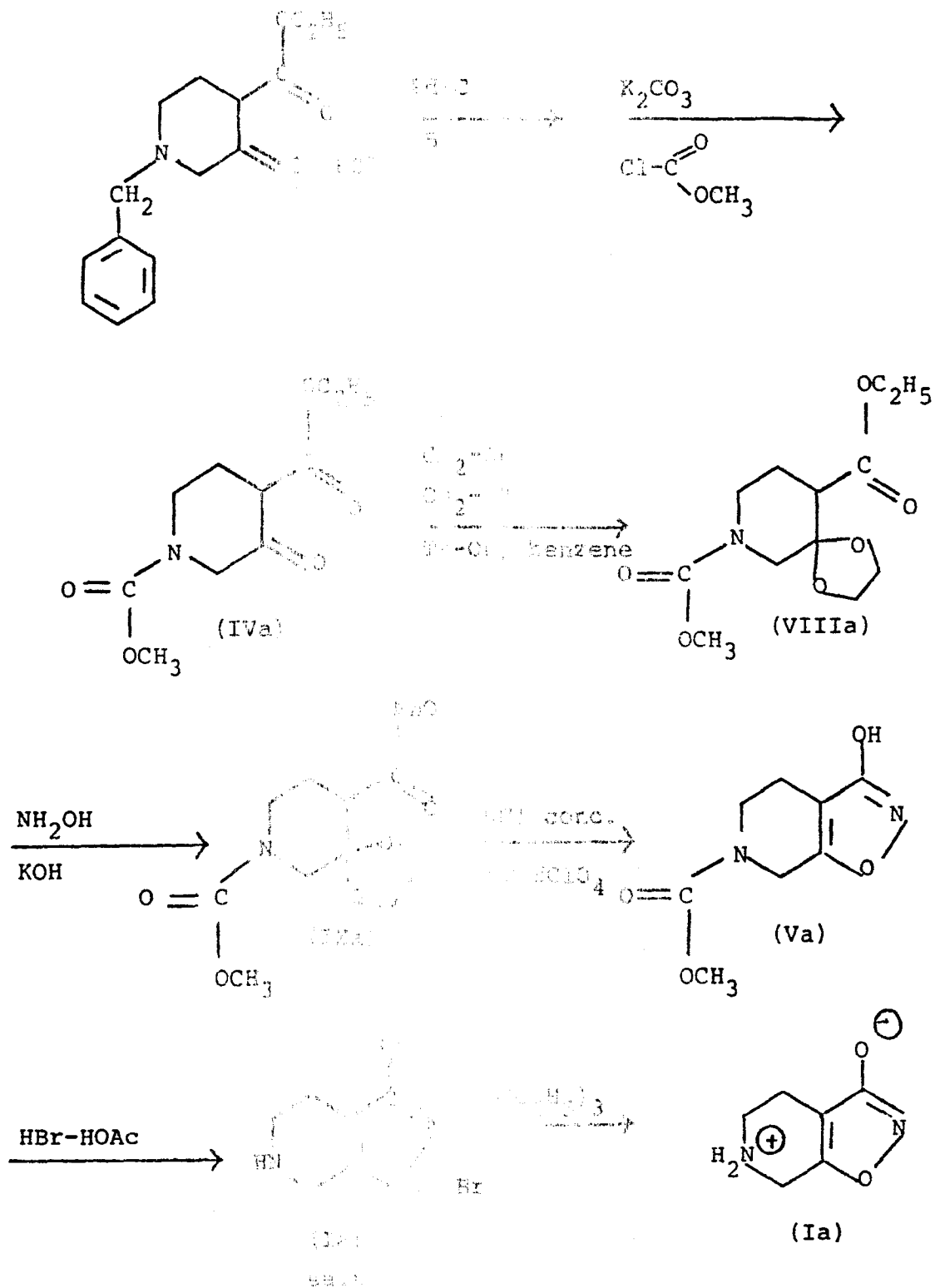
if desired, converting a resulting compound in which R" is different from hydrogen, into a salt thereof.

An example of a full synthesis of a compound Ia from a known starting material appears from the examples and from the below Reaction Scheme 1:

0000338

13

REACTION SCHEME I:



p-Toluenesulfonic acid

0000338

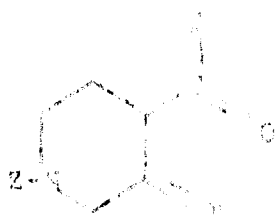
75
171
38

Compound IVa in reaction scheme I is a key intermediate in the above synthesis and in other syntheses of the compounds of the present invention. Similar key intermediates may contain other hydrolysable N-protecting groups and other lower alkyl groups, and hence, in its broad concept, this novel key intermediate of the present invention has the general formula IV



IV

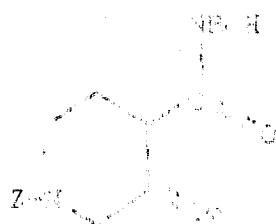
in which Alk is a lower alkyl group and Z is hydrogen or an amino-protecting group readily removable, e.g. by hydrolysis, suitably a group R" (as defined above) or a silyl or formyl group. Hence, specific examples of Z are the following: hydrogen, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propyloxycarbonyl, tert.butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-chlorobenzyloxycarbonyl, trityl, formyl, acetyl. Other novel intermediates according to the present invention are the compounds of the formulae VIIIa and IXa in reaction scheme I, and also the general classes which they represent, which is, compounds of the general formula VIII'



VIII'

in which Z is as defined above, Q is a group convertible, by hydrolysis, into an oxo group, e.g., an acetal group such as a dimethyl acetal, and Q is a leaving group which, on reaction with water, leaves, forms a hydroxamic acid group, examples of Q being halogens, especially chlorine and bromine, hydroxy, the residue of an ester, the residue of an activated amide, the residue of an activated ester, lower alkoxy, and the like, and compounds of the general formula IX'

0000338



IX'

in which Z and T are as defined above, and also, at the stage of compound Va (which is both a compound of the general formula I and an intermediate for the preparation of compounds of the general formula I), an intermediate may be used which in generalized form has the formula V above.

An interesting aspect of the present invention is the compound Ia as intermediate in the preparation of compounds of formula I in which R" is different from hydrogen.

The present invention also relates to the total sequence of synthesis stages $IV \rightarrow VIII' \rightarrow IX' \rightarrow V \rightarrow I$ and to the final stages thereof, i.e., $VIII' \rightarrow IX' \rightarrow V \rightarrow I$ and $IX' \rightarrow V \rightarrow I$.

The conversion of ethyl 4-benzylpiperidine-4-carboxylate into the intermediate IV as exemplified by IVa, is usually performed in lower alkanols, e.g. ethanol or ethanol/water. The removal of the N-benzyl group may be effected with gaseous hydrogen in the presence of a hydrogenation catalyst, e.g. platinum, palladium or Raney nickel. The ethyl 4-benzylpiperidine-4-carboxylate formed is dissolved, e.g. in water, and treated with an acid acceptor, e.g. alkali carbonate, or a mixture of chloroformic acid, e.g. methyl chloroformate. The mixture is kept near 0°C during the reaction. The compound IV is isolated by extraction into an organic solvent followed by evaporation of the solvent.

The formation of the compound of formula VIII' as exemplified by

0000338

37
H
138

the ethylene acetal VIII is usually performed in a solvent, e.g. benzene, which forms an azeotropic mixture with water. The reaction is preferably carried out at reflux temperature and with a strong acid, e.g. a sulfuric acid as catalyst.

The hydroxamic acid IX' as exemplified by IXa is synthesized by reacting VIIIa with hydroxylamine, preferably in water or a lower alcohol, e.g. methanol, at a temperature between -20°C and room temperature, preferably between -10°C and 10°C . The compound may be isolated and purified by various means per se, e.g. column chromatography. When Q in formula VII is a halogen or the residue of an acid, the reaction is conducted in the presence of a base. Alternatively, the parent dicarboxylic acid itself (VIII', Q=OH) may be reacted with hydroxylamine in the presence of a condensing agent, e.g. dicyclohexylcarbodiimide or carbonyldiimidazole. As solvent, an ether solvent, e.g. methylene chloride or chloroform can be used.

The hydrolysis of the acetal group of IXa or, quite generally, the conversion of T in compound of formula IX' into an oxo group, followed by cyclization to a compound of formula V as exemplified by Va may be effected by treatment with a solution of a strong acid optionally also containing an oxidant, e.g. concentrated hydrochloric acid or 70% peracetic acid at a temperature between 0°C and 100°C , preferably between 20°C and 60°C . The compound V may be isolated by extraction with an organic solvent or by evaporation of the water. The compound can also be purified by column chromatography or by crystallization.

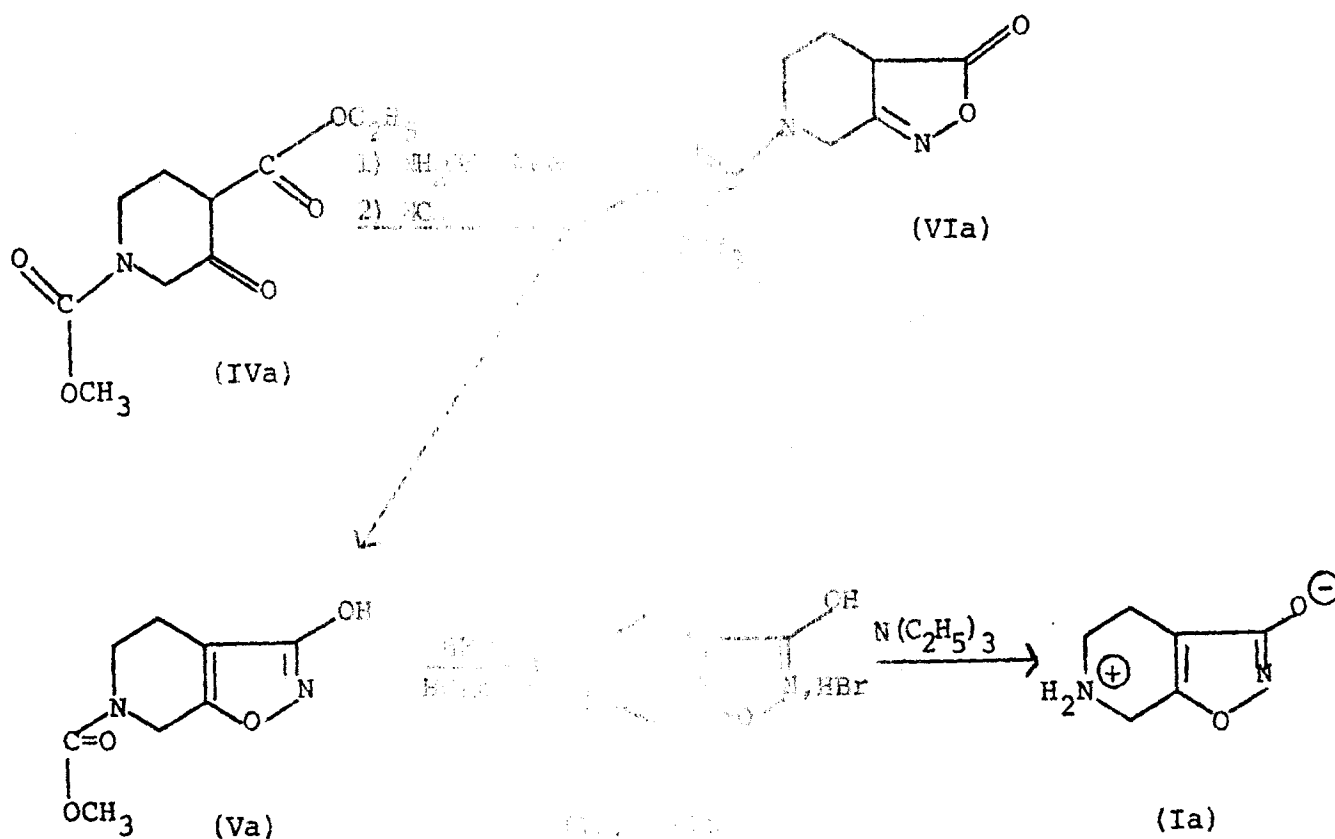
Removal of the protecting group W in compound V may be effected with a strong acid, e.g. hydrochloric or hydrobromic acid, in a solvent, e.g. acetic acid or water, or a mixture of water and a lower alcohol. The temperature may be kept between room temperature and the boiling point of the solvent. The reaction time is usually not longer than 1 hour. The Ia salt may be isolated by removing the solvent. The Ia salt may be transformed into Ia by treatment with a base, e.g. a tertiary amine, in a solvent, e.g. a mixture of water and a lower alcohol.

0000338

Compound Ia may be crystallized from another salt as described above.

An interesting synthesis is illustrated in the below reaction scheme II in which a compound of the general formula I, as exemplified by the compound Ia, is prepared:

REACTION SCHEME II



0000338

The reaction of a compound of the general formula IV as exemplified by IVa with hydroxylamine, NH_2OH , give a mixture of a compound of the general formula V and the corresponding isomeric compound V as exemplified by VIa. The reaction may be effected at a temperature between -50°C and 0°C , preferably between -30 and -10°C . The solvent is usually water or a lower alkanol or mixtures thereof.

The process illustrated in the scheme II, although yielding a mixture of two isomers, is nevertheless advantageous. It is very time-saving in that it permits the protection of the oxo group in compounds of the general formula Ia and the subsequent hydroxamic acid formation. The compounds formed in the reaction of IV with hydroxylamine, as exemplified by Va and VIa, are easily separated by manners known per se and by column chromatography.

When it is desired to produce compounds of the general formula I in which R'' is different from hydrogen, one may either omit the removal of the group R'' in step 2, as group 2 has the same identity as the desired group R'' , or one may introduce such group R'' into the compound of the general formula Ia.

The introduction of the group R'' may be performed by manners known per se. Thus, for example, if R'' is a group of the above formula VII, the introduction may be performed by treatment of compound Ia with the mixed anhydride of formic acid ester of the general formula $\text{X}-\text{CO}-\text{O}-\text{X}'$, wherein X' is a leaving group, especially halogen, SO_2R , or OR , in the presence of an acid acceptor, for example, triethyl carbonate. For example, the BOC-derivative can be used instead of tert.butyl azidoformate. When R'' is acetyl, the mixed anhydride of acetic acid, e.g. acetyl chloride or acetic anhydride may be used for the introduction of the group R'' .

The compounds of the formula I, and salts thereof may be formulated for administration in any convenient way by analogy with other pharmaceuticals.

Thus, the compositions comprising the compounds of the invention may be in the form of pharmaceutical preparations, e.g. in solid, semisolid or liquid form, which contain the active compound of the invention in admixture with a pharmaceutical organic or inorganic carrier or excipient suitable for enteral or parenteral application. The active compound may, e.g., be formulated with the usual carriers for tablets, pellets, capsules, suppositories, solutions, emulsions, suspensions and other suitable administration forms. Examples of carriers are glucose, lactose, gum acacia, gelatin, methylcellulose, starch paste, magnesium trisilicate, talc, corn starch, heavy metal silicates, silica, potato starch, urea, and other carriers suitable for use in manufacturing compositions in solid, semisolid, or liquid form, and in addition auxiliary, stabilizing, thickening, buffering, flavouring, and preservative agents can be contained in the composition of this invention.

The active compound is present in the compositions of the invention in an amount sufficient to produce the desired therapeutical effect upon administration. The dosage or therapeutically effective quantity of the compound varies and also depends upon the age and condition of each individual patient being treated.

A preferred tablet or capsule formulation for oral administration contains 0.1 - 200 mg, preferably 1 - 100, especially 5 - 50, mg of a compound of the formula I or a salt thereof per unit dosage which may be administered three times per day or as a sustained release composition.

Injection preparations may contain 0.1 - 200 mg, preferably 1 - 100, especially 5 - 50, mg of a compound of the formula I or a salt thereof per unit dosage. A preferred injected dose is about 0.5 to 2 ml.

0000338

147
142

The invention also relates to the use of the compounds of the general formula I and II as medicaments for treating GABA system malfunctioning diseases, and a process of treating GABA system malfunctioning diseases in human beings by administering, in an effective dose of a compound of the general formula I, or a salt thereof.

In the above-mentioned and in all the above-mentioned uses, it may be suitable or desirable to combine the compounds of the general formula I or II with other minor tranquillizers such as benzodiazepines or barbiturates, for example butyrophenones such as haloperidol, or phenothiazines such as chlorpromazine, thioxanthene, and the like, in such combinations, compositions and combined usages, the compounds of the general formula I or II are suitably administered in their effective amount, which is a preferred embodiment in lower amounts than the amount which they would be effective when used alone.

The invention is further illustrated by the below working examples. All compounds prepared according to the working examples have been subjected to elemental analysis for C, H, N and halogen, when present, and all agree within $\pm 0.4\%$ with the calculated values.

Example 1. (Reaction scheme)

a) Ethyl 1-methoxy-4-piperidine-4-carboxylate (IVa).

A solution of ethyl 4-bromo-4-piperidine-4-carboxylate (Iselin, B.M. and McPherson, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 178) (14.0 g; 47 mmol) in dry ethanol (300 ml; 50%) was

0000338

hydrogenated (ca. 80% H₂) in a Parr hydrogenation apparatus by using a 10% Pd-C catalyst (1.4 g). The reaction mixture was filtered and evaporated in vacuo. To an ice cooled solution of the residual material (50 ml) was added with stirring an iced solution of sodium carbonate (19.4 g; 140 mmol) in water (20 ml) followed by addition of methyl chloroformate (11.3 g; 120 mmol). Stirring was continued at 0°C for 30 minutes and at 25°C for 30 minutes. The mixture was extracted with three 100 ml portions of ether. The combined and dried (Na₂SO₄) ether phases were evaporated in vacuo to give 10.3 g of crude product. Ball-tube distillation at 0.5 mm (oven temperature 170°C) gave IVa (9.0 g; 84%) as a colorless oil, which slowly crystallized, m.p. 36--38°C. IR (film): 3000--2800 (several bands, m-s), 1700 (s), 1655 (s), 1490 (s). ¹H-NMR (CCl₄): δ 12.3 (1 H, s), 4.13 (q, J 7 Hz, 2 H, CH₂), 3.62 (3 H, s), 3.43 (2 H, t, J 7 Hz, CH₂), 1.30 (3 H, t, J 7 Hz).

b) Ethyl 1-methoxy-4-oxopiperidine-4-carboxylate
ethylene acetal VIIIb

A mixture of ethyl 1-methoxy-4-oxopiperidine-4-carboxylate (9.0 g; 38 mmol), ethylene glycol (100 ml), 4-toluenesulfonic acid (0.7 g), and sodium acetate (10 g) was refluxed for 6 days using a Dean-Stark trap. The mixture was washed with aqueous sodium carbonate (300 ml), water (300 ml), and saturated aqueous sodium chloride (300 ml). The organic phase was dried (K₂CO₃) and evaporated in vacuo to give 8.6 g of an oil. CC [silica gel, 20--35% methylene chloride (20--35%) was added] followed by ball-tube distillation at 0.5 mm (oven temperature 170°C) gave VIIIb (8.6 g; 95%) as a colorless oil. IR (film): 2970 (s), 2900 (s), 1700 (s). ¹H-NMR (CCl₄): δ 4.05 (q, J 7 Hz) and 3.92 (t, J 7 Hz, 2 H) (a total of 4 H), 3.60 (s) and 3.7--3.0 (m) (a total of 4 H) (CH₂), 2.2--1.6 (2 H, m), 1.23 (3 H, t, J 7 Hz).

0000338

c) 1-Methoxycarbonyl-4-oxopiperidine-4-carboxyhydroxamic acid ethylene acetal (IXa)

To a stirred and cooled solution of potassium hydroxide (7.3 g; 130 mmol) in methanol (100 ml) was added hydroxylammonium chloride (6.9 g; 100 mmol). After cooling at 0°C for further 30 minutes a solution of ethyl 1-methoxycarbonyl-4-oxopiperidine-4-carboxylate ethylene acetal (10.0 g; 41 mmol) in methanol (20 ml) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 8 days. Upon addition of glacial acetic acid and filtration the filtrate was evaporated in vacuo to give a solid. CC [silica gel (Woelm 0.063--0.1 mm): 60 g; eluent: ethyl acetate to which methanol (15--26%) and formic acid (1%) was added] afforded IXa (1.9 g; 29%) as a crystalline, TLC-pure substance [R_F : 0.23; eluent: ethyl acetate-formic acid (90:9:1)]. An analytical sample was recrystallized (benzene-tetrazene) to give IXa as colourless crystals, m.p. 136.0--138.0°C. IR (KBr): 3700--3350 (m), 3280 (m), 3210 (s), 1730--1670 (several bands, w-m), 1690 (s), 1640 (s), 1525 (m). ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO- d_6 (1:1)): δ 10.5--10.1 (1 H, s), 9.9--9.7 (1 H, s), 5.93 (s), 3.60 (s), and 4.1--3.1 (m) (a total of 4.13 ppm, 2.6 (1 H, m), 2.2--1.8 (2 H, m)).

d) Methyl 3-hydroxy-4-oxopiperidine-4-carboxyisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate (Va)

A solution of 1-methoxycarbonyl-4-oxopiperidine-4-carboxyhydroxamic acid ethylene acetal (10.0 g; 41 mmol) in concentrated hydrochloric acid (13 ml) was heated at 100°C for 30 minutes. The mixture was evaporated in vacuo to give a solid. CC [silica gel (Woelm 0.063--0.1 mm): 60 g; eluent: benzene to which ethyl acetate (40--70%) and formic acid (1%) was added] gave crystalline and TLC-pure Va (244 mg; 43%). Recrystallized (benzene-ethyl acetate-formic acid (50:50:1)). Recrystallized (benzene-cyclohexane) to give Va as colourless crystals, m.p. 136.0--138.0°C. IR (KBr): 3700--3350 (m), 3280 (m), 3210 (s), 1690 (s), 1640 (s), 1525 (m). ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.6 (1 H, s), 9.9--9.7 (1 H, s), 5.93 (s), 3.60 (s), and 4.1--3.1 (m) (a total of 4.13 ppm, 2.6 (1 H, m), 2.2--1.8 (2 H, m)).

0000338

s), 4.43 (2 H, s), 3.0--2.7 (2 H, q, J 6 and 7 Hz), 2.6--2.3 (2 H, q).

e) 3-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinium bromide (Ia (salt)).

A solution of methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate (50 mg; 0.25 mmol) in a solution of hydrogen bromide in glacial acetic acid (5 ml; 43%) was refluxed for 15 minutes. Upon evaporation of the excess in vacuo the residue was treated with the same reagent (5 ml) for further 15 minutes. Evaporation of the reaction mixture to dryness in vacuo and recrystallization (methanol) of the residue gave Ia (salt) (193 mg; 56%) as a white crystalline solid, m.p. 162--163°C (decomp.). IR (KBr): 3700--2900 (several bands, m-s), 3000-2300 (several bands, m-s), 1670 (s), 1625 (m), 1505 (w) cm⁻¹. UV (methanol): λ_{max} 212 (3.64) nm. pK_A values (NaOH, 25°C): 4.77 (ca. 5 H, s), 4.43 (2 H, s), 3.0--2.7 (2 H, q, J 6 and 7 Hz), 2.6--2.3 (2 H, q).

f) 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol zwitterion (Ia).

To a solution of methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinium bromide (70 mg; 0.25 mmol) in water (0.6 ml) was added a solution of sodium hydroxide (25 mg; 0.25 mmol) in ethanol (0.6 ml). The mixture was left at room temperature for 2 hours. Ia (42 mg; 86%) was isolated as a colorless solid, m.p. 242--244°C (decomp.). IR (KBr): 3700--2900 (several bands, m-s), 1670 (s), 1625 (m) cm⁻¹. UV (methanol): λ_{max} 212 (3.64) nm. pK_A values (H₂O, 25°C): 4.44 (ca. 5 H, s), 4.43 (2 H, s), 3.0--2.7 (2 H, q, J 6 and 7 Hz), 2.6--2.3 (2 H, q).

Example 2. (Reaction of methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate with sodium hydroxide)

Methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-6-carboxylate (V). A solution of methyl 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-oxoisoazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate (50 mg; 0.25 mmol) in a solution of hydrogen bromide in glacial acetic acid (5 ml; 43%) was refluxed for 15 minutes. Upon evaporation of the excess in vacuo the residue was treated with the same reagent (5 ml) for further 15 minutes. Evaporation of the reaction mixture to dryness in vacuo and recrystallization (methanol) of the residue gave Ia (salt) (193 mg; 56%) as a white crystalline solid, m.p. 162--163°C (decomp.). IR (KBr): 3700--2900 (several bands, m-s), 3000-2300 (several bands, m-s), 1670 (s), 1625 (m), 1505 (w) cm⁻¹. UV (methanol): λ_{max} 212 (3.64) nm. pK_A values (NaOH, 25°C): 4.77 (ca. 5 H, s), 4.43 (2 H, s), 3.0--2.7 (2 H, q, J 6 and 7 Hz), 2.6--2.3 (2 H, q).

0000338

To an iced solution of sodium hydride (9.6 g; 0.24 mol) and hydroxylammonium chloride (14 g; 0.12 mol) in water (100 ml) was added with stirring 3-hydroxycarbonyl-3-oxopiperidine-4-carboxylate (22.1 g; 0.12 mol). Upon standing at 5°C for 5 hours the solution was concentrated to dryness in vacuo. The residue was dissolved in concentrated hydrochloric acid (75 ml) and heated to 70°C for 10 minutes. The mixture was evaporated in vacuo to the formation of a black residue, which was extracted with three 100 ml portions of chloroform. The combined chloroform phases were dried and evaporated in vacuo to the formation of a black residue. TLC ((silica gel F₂₅₄), eluent: benzene-ethyl acetate-formic acid (25:25:1)) showed the presence of two components with R_f values 0.31 and 0.16 corresponding to Va and 3-OH, respectively. Column chromatography (silica gel: 300 g; solvent: ethyl acetate-formic acid (30:20:1)) lead to 10% yield.

Example 3.

Methyl 3-hydroxycarbonyl-3-oxopiperidine-6-carboxylate (Va) (Reaction 8)

A solution of the pyridine-6-carboxylate (10 g) in perchloric acid (70%; 35 ml) was heated to 40°C for 10 minutes. Upon cooling, NaOH (40 ml; 28%) was added with stirring and cooling. The mixture was extracted with three 100 ml portions of chloroform. The combined and dried chloroform phases were filtered and evaporated to dryness. The residue which was dissolved in ethyl acetate (100 ml) was cooled and cooling, Va was isolated as crystals by filtration and washing twice with 30 ml portions of ethyl acetate. Yielded crystalline Va, m.p. 139 - 141°C.

Instead of heating to 40°C for 10 minutes, the same result may be achieved on standing at room temperature for 16 hours.

0000338

147
1474,5,6,7-Tetrahydro-1,2,4,5-tetrazolo[5,4-c]pyridine-3-ol zwitterion (Ia).

A solution of methyl 2,3,4,5-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridine-6-carboxylate (10 g) in hydrogen bromide in glacial acetic acid (33% HBr) was left for 16 hours at ambient temperature. Evaporation in vacuo gave the HBr salt of Ia as a yellowish crystalline material, which was dissolved in a mixture of water and ethanol (200 ml). Triethylamine was added to the solution and caused Ia zwitterion to crystallize. Upon standing for 24 hours at 5°C and filtration, the precipitate was washed with a mixture of water (25 ml) and ethanol and gave the zwitterion (26 g; 95%) as a white crystalline solid, m.p. 242 - 244°C (decomp.).

0000338

148

Claims.

1. Compounds of the general formula I



I

wherein R'' is hydrogen, acyl, or a group of the general formula VII



VII

wherein R5 is C₁₋₆ alkyl, phenyl, or phenyl substituted in the 4-position with halogen, lower alkyl, or lower alkyl; or phenyl-alkyl in which the phenyl group may be substituted in the 4-position with halogen, lower alkyl, or lower alkyl; and salts thereof.

2. A compound according to claim 1 characterized in that R' is 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridine-3-ol, or a salt thereof.

3. Compounds of the general formula IV



IV

in which Alk is a lower alkyl group and Z is hydrogen or an amino-protecting group.

0000338

fig
149

4. Compounds of the general formula VIII'



VIII'

wherein Z is hydrogen or a group removable to yield a hydroxamic acid group, T is a group convertible, by hydrolysis, to an amino group, and Q is a leaving group which, on reaction with hydroxylamine, forms a hydroxamic acid group.

5. Compounds of the general formula IX'



IX'

wherein Z and T are as in claim 1.

6. Compounds of the general formula V



V

wherein Z is as defined in claim 1, and W is hydrogen or a group removable to yield a hydroxamic acid group, with the proviso that at least one of Z and W is different from hydrogen.

0000338

110
150

7. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, a compound of the general formula I as stated in claim 1 or a salt thereof together with a pharmaceutical carrier or excipient.

8. A pharmaceutical composition according to claim 7 which additionally contains a local anesthetic or a neuroleptic.

9. A process for the preparation of the general formula I



I

wherein R'' is hydrogen, methyl or a group of the general formula VII



VII

wherein R₅ is C₁₋₆ alkyl, benzyl, phenyl substituted in the 4-position with halogen, lower alkoxy, or lower alkyl; or phenylalkyl in which the phenyl group may be substituted in the 4-position with halogen, lower alkoxy, or lower alkyl as defined hereof, characterized by

a) subjecting a compound of the general formula V



V

0000338

2
157

in which Z is hydrogen or a protecting group, and W is hydrogen or a group which will yield the free hydroxy group, with the proviso that if Z and W is different from hydrogen;

to removal of any group which is not from hydrogen and any group Z different from hydrogen, or to removal of any group Z which falls under the definition of Z; if desired, converting the compound of formula Ia, or a salt thereof, into the zwitterion form thereof, or reacting with a base or into another salt, and, if desired, converting the compound Ia, when obtained, into a compound in which Z is different from hydrogen, by treatment with a reagent such as acetic acid or with an ester of the general formula



wherein X' is as defined above, and R₅ is as defined above, or

b) for the preparation of a compound of the general formula I in which R" is different from hydrogen, subjecting a compound of the general formula IX



IX"

in which R" is as defined above, except hydrogen, to hydrolysis and cyclization, and

if desired, converting the compound in which R" is different from hydrogen, into a compound thereof.

DE 31 45 473 A 1

1.13
1.53

1. 2-Substituierte 2,3-Dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, einschließlich, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit einer 2 Gruppen, ausgewählt aus niederen Alkyl-, niederen Alkoxygruppen und Halogenatomen, substituiert ist, eine Phenylalkylgruppe, eine Nitril-, eine Cyano- oder eine Gruppe $-NHR^1$, in der R^1 eine niedere Alkyl-, Phenyl- oder Cyclohexylgruppe ist, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze dargestellt werden.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



in der R^2 eine für die Aminogruppe ist, die leicht entfernt werden kann, reaktiven Derivat einer Säure der Formel $HO-C(=O)-R^2$, die die genannte Bedeutung hat, umgesetzt wird, wobei die Schutzgruppe R^2 abgespalten und die Verbindung der Formel I als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzes isoliert.

3. Arzneimittel, welches einen Wirkstoff einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisches Salz davon, zusammen mit einem üblichen Inertstoff oder Träger oder Excipienten.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich eine kleinere Menge eines Neuroleptikums enthält.

3145473

4
155

2-Substituierte 4,5-Dihydro-6-oxazolo [5,4-c]pyri-
din-3-on-Verbindungen, die bei ihrer Herstellung
und diese enthalten

Die Erfindung betrifft neue, nicht bekannte Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, einschließlich, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen, ausgewählt aus niederen Alkylgruppen, niederen Alkyloxygruppen und Halogenatomen substituiert ist, eine Phenylalkylgruppe, eine niedere Alkylalkylgruppe oder eine Gruppe $-NHR^1$, in der R^1 Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Phenyl- oder Cyclohexylgruppe ist, die gegebenenfalls pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze umfassen gezeigt werden konnte, daß sie ein wirksames GABA-Mimetikum (GABA) in Verbindung stehende Wirkstoffe sind zur Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer fehlerhaften Funktion des GABA-Systems in Verbindung stehen, wie Epilepsie, Parkinson, Huntington's Chorea (Chorea choroidae), Huntington's Chorea (Chorea choroidae), Krankheiten, die auf der fehlerhaften Funktion von Hypophysenhormonen beruhen und zerebrale Atrophie.

Derüberhinaus zeigen diese Verbindungen starke analgetische und myotonische Eigenschaften.

Die Verbindungen der Formel I sind Isooxazolo [5,4-c]pyridin-3-ol (im folgenden als Isooxazolo [5,4-c]pyridin-3-ol bezeichnet) hat, wie gezeigt wurde, eine Ähnlichkeit in der Beziehung zu GABA steht, wie dies z.B. in der Patentanmeldung Nr. 78 100 191.2 beschrieben ist, die eine relativ kurze Wirkungs-
dauer und eine hohe Wirksamkeit zeigen.

Erfindungsgemäß kann man sich so verhalten, daß Verbindungen der Formel (I) mit ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Ester, Ether, sowie eine mit GABA in Verbindung stehende Amino-Gruppe die Reihenordnung besitzen, wie dies bei der Reihenfolge (II) der Fall ist und einige der neuen Verbindungen dieser Erfindung zeigen sogar eine verlängerte Wirkung im Vergleich mit BIP. Darüberhinaus zeigen diese Verbindungen eine ausgeprägte analgetische und myotonische Wirkung.

Die Erfindung betraf die Herstellung von Arzneimitteln, die als Wirkstoff eine Verbindung von einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Stoffen, die in Massala davon enthalten.

Die Erfindung umfaßt auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung, Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer gestörten Funktion des GABA-Systems in Verbindung stehen, sowie eine zur Erleichterung von Schmerzen wechsellagerbarem Mittel ein Verfahren zur Behandlung von myotonischen Zuständen, zur Induzierung der Muskelschlaf und zur Behandlung von Muskelkrämpfen oder muskulärer Krämpfe.

Die Ausdrücke "aromatische" und "hiedere Alkoxygruppen" umfassen solche, die die Kohlenstoffatome einschließlicn haben.

Beispiele pharmazeutischer Salze von Verbindungen der Formel I sind: Salze mit anorganischen Säuren, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Natriumsulfate, Phosphate und dergleichen oder mit organischen Säuren wie Acetate, Propionate, Glycolate, Maleate, Citrate, Oxalate, Fumarate, Tartrate, Citrate, Oxalate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate, Äthansulfonate, Benzolsulfonate, Naphthylsulfonate und dergleichen, wobei diese Salze durch ein oder mehrere Verfahren hergestellt werden können, z.B. durch Einwirkung der jeweiligen Säure zur Base, vorzugsweise in wässriger Lösung.

Gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) hergestellt:



in der R^2 eine Aminogruppe oder eine Aminogruppe ist, die leicht entfernt werden kann, ein sensitives Derivat einer Säure oder einer Base, die die genannte Bedeutung hat, acyliert oder mit einer Gruppe R^2 abgespalten wird und das resultierende Produkt I als freie Base oder als pharmazeutisch verwertbares Säureadditionssalz isoliert wird.

Wenn R eine Isocyanatgruppe ist, so ist sich als besonders vorteilhaft erweist, wenn das Derivat ein Isocyanat der Formel $R^1-N=C=N-R^2$ ist.

Als Schutzgruppe für die funktionellen Gruppen verwendet, die anschließend abgespalten werden können, wie Alkylloxycarbonylgruppen, wurde eine Substitution mit verteilten Alkylgruppen angewendet gemäß den Verfahren von R. B. Woodward, in Proc. Nat. Acad. Sci., Bd. 69(3), 341 (1972).

Die R-Acyl-Gruppe wird nach dem üblichen Verfahren in doliheren Lösungsmitteln in einem geeigneten Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur hergestellt.

Bindige der allgemeinen Formel II werden zweckmäßig durch katalytische Reduktion von 2-Hydroxyisoxazolo [5,4-c]pyridin-3-ol (1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-oxazolo [5,4-c]pyridin-3-ol) mit einem Dialkyldicarbonyl, wie Di-tert-Butyldicarbonat hergestellt, wobei die Reduktion gemäß der Erfindung wird die Reduktion zweckmäßig unter milden Be-

dingungen, wie oben beschrieben, Analyse abgespalten. Wenn R^2 eine stark saure Base ist, kann sie zweckmäßig durch R^2H^+ (z.B. CH_3COOH oder Trifluoressigsäure bei etwa 0°C) ersetzt werden.

Das Erfindungsgebiet ist durch die folgenden
Arbeitsbeispiele nicht als Be-
schränkung der Erfindung zu verstehen.

3-hydroxy-6-(4-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoxazol-5-yl)-5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide

Es wurden 11,5 g (0,05 Mol) 2,4-Dinitrophenol in 25 cm³ Wasser suspendiert und 10 g (0,1 Mol) NaOH in 25 cm³ Wasser unter Rühren zugegeben, bis eine klare Lösung erhalten. Es wurden danach 10 g (0,1 Mol) Natriumcarbonat zugefügt und die Temperatur auf 20°C eingestellt gelassen. Das Gemisch wurde weitere 4 h bei 20°C gerührt. Danach wurden 300 cm³ Äthyläther zugegeben und das Wasser zugesetzt und der pH-Wert der Mischung auf 10,5 mit einer KHSO₄-Lösung eingeregelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 2 x 15 cm³ Äthyläther gewaschen. Über wasserfreiem Magnesiumsulphat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, wobei ein Rückstand von 2,1 g zurückblieb. F. 134-136°C, n_D^{20} 1,466, n_D^{25} 1,461 (breite, komplexe Banden), n_D^{30} 1,456.

2-Benzoyl-4,5-dichloro-3-methylpyridin-6,4-o]pyridin-2-on
und dessen 2,4-Dichlor-3-Methyl-6,4-Derivat

Es wurden 2,5 g Benzoesäureanhydrid in 10 ml Toluol mit 2,5 g Benzoesäureanhydrid in 10 ml Toluol unter Rückflußbedingungen (100°C) 2 Stunden erhitzt. Die Lösung wurde mit eis-

gekühlter Chloroformlösung (2 x 25 cm³) gewaschen, über wasserfreie CaH_2 getrocknet und das Chloroform abgedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 20 cm³ eines Gemisches aus Äther und Chloroform gelöst. Nachdem eine Weile gerührt wurde, fiel 2-Benzoyl-6-(t-butyloxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-3-on aus. Ausbeute: 1,3 g (5,5% d. Theorie).

Dieses Produkt wurde durch einen wasserfreien Trifluoressigsäureester-Kieselgel-Filtrer wasserfreier Trifluoressigsäure geleitet. Es wurde gerührt, bis die Entwicklung der Säure aufgehört hatte. Überflüssige Trifluoressigsäure wurde abgedampft und das erhaltene Öl wurde in einem kleinen Mengen trockenen Aceton gelöst. Es wurden 2 g des Öls in 10 cm³ trockenem Aceton zugeben. Dabei fiel das Oxalat von 2-Benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-3-on aus. Ausbeute: 80 mg (10% d. Theorie). (Gefunden: C 53,22; H 4,23; N 4,23; berechnet: C 53,89; H 4,23; N 4,23).

2-Acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-3-on und dessen Oxalat

Es wurden 1,5 g 2-Benzoyl-6-(t-butyloxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-3-on in 50 cm³ Chloroform 2 Stunden mit 5 g Acetylchlorid unter Rückflußbedingungen (über Silica gel) umgesetzt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (über Silica gel) in einem Mischel mit einem Gemisch aus Äther und Chloroform isoliert. Die t-Butyloxycarbonylgruppe wurde nach Beispiel 2 abgespalten, wobei 1,5 g des Produkts erhalten wurden. F. 177-178°C (Zersetzung). (Gefunden: C 64,70; N 10,58; für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet: C 64,70; N 10,29 %).

2-Isobutyryl-6-(t-butyloxycarbonyl)-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on
und dessen Oxalat

Das Zwischenprodukt 6-(t-butyloxycarbonyl)-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on wurde gemäß Beispiel 3 hergestellt. Ausbeute an reiner Ausbeute von 82 %. $\text{F. } 118-119^{\circ}\text{C}$. Die t-butyloxycarbonylgruppe wurde gemäß Beispiel 2 abgespalten. Ausbeute des Oxalats erhalten 34 %. (Gefunden: C 47,72; H 5,50; N 9,49; berechnet: C 47,99; H 5,38; N 9,33 %).

2-Carbamoyl-6-(t-butyloxycarbonyl)-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on
und dessen Oxalat

Zu einer Suspension von 2-Carbamoyl-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on in 50 cm³ CH₂Cl₂ wurde eine Lösung von t-Butyloxycarbonyl-3-aminopropionsäure in 50 cm³ CH₂Cl₂ bei 0°C zugegeben. Nach langsamer unter Kühlen 4,8 g t-Butyloxycarbonyl-3-aminopropionsäure in 100 cm³ CH₂Cl₂ zugefügt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 0,5 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde in vacuo verdampft. Es wurden mit 10%iger Essigsäure 1,5 g (31 %) 2-Carbamoyl-6-(t-butyloxycarbonyl)-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-on erhalten. $\text{F. } 129-131^{\circ}\text{C}$. Die t-Butyloxycarbonylgruppe wurde gemäß Beispiel 2 abgespalten. Ausbeute des Oxalats 34 %. $\text{F. } 209-210^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung) (Gefunden: C 47,72; H 5,50; N 15,31; für C₉H₁₁N₃O₇ berechnet: C 47,99; H 5,38; N 15,31 %).

2-(N-Methylcarbamoyl)-6-(t-butyloxycarbonyl)-6,7-dihydroisoxazolo[5,4-c]
pyridin-3-on

Es wurden 4,2 g (0,02 Mol) t-Butyl-THP mit 3,0 g Methylisocyanat in 100 cm³ CH₂Cl₂ 2 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das flüchtige Material wurde abgedampft. Die zurückbleibende Öl wurde mit kaltem Isopropyläther gerührt, wobei ein weißer Niederschlag fiel. 2-(N-Methylcarbamoyl)-6-(t-butyl-oxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridin-3-on wurde erhalten. Die t-Butyloxycarbonylgruppe wurde gemäß Beispiel 2 abgespalten, wonach 90 % des Produktes erhalten wurden. F. 168-169°C (Zersetzung) (Lit. 1, S. 14, 15; F. 14,43; für C₁₀H₁₃N₃O₇ berechnet: C 50,53; H 5,97; N 11,83%).

2-(N-Cyclohexylcarbamoyl)-6-(t-butyl-oxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridin-3-on

Es wurden 1,9 g (0,02 Mol) t-Butyl-THP mit 1,9 g Cyclohexylisocyanat in 100 cm³ CH₂Cl₂ 2 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das flüchtige Material wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit kaltem Isopropyläther gerührt. 2-N-Cyclohexylcarbamoyl)-6-(t-butyl-oxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridin-3-on wurde erhalten. Die t-Butyloxycarbonylgruppe wurde gemäß Beispiel 2 abgespalten, wonach 88 % des Produktes erhalten wurden. F. 92-94°C. (Lit. 1, S. 14, 15; F. 14,43; für C₁₆H₂₁N₃O₇ berechnet: C 59,53; H 6,17; N 11,45; für C₁₅H₁₉N₃O₆ berechnet: C 59,59; H 5,97; N 11,83%).

2-(N-Phenylcarbamoyl)-6-(t-butyl-oxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]-pyridin-3-on

Es wurden 1,9 g (0,02 Mol) t-Butyl-THP, 2,4 Triethylamin und 2,5 g Phenylisocyanat in 100 cm³ trockenem Tetrahydrofuran 1,5 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das flüchtige Material wurde abgedampft und das zurückbleibende Öl wurde in 100 cm³ Isopropyläther gelöst. 2-(N-Phenyl-

3145473

167
103

carbamoyl(-6-(1,2,3,4,5,6,7-tetrahydroisoxa-
zolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-2-methyl-1,9 g (68 %).
F. 152-154°C.

Die n-Butyloxycarbonyl-Gruppe des groÙen Beispiels 2 abge-
spalten und ergibt die Verbindung des Beispiels 3. F. 214-218°C.
(Zersetzung) (Molgewicht 300,36; C 64,40; H 6,01; N 12,01; für
C₁₅H₁₅N₃O₂ berechnet: C 64,40; H 6,01; N 12,03 %).

Die Verbindungen des Beispiels 3 sind nach dem genannten
zuverlässigen Verfahren herzustellen, die in folgenden be-
schrieben werden.

Isoniazid-Artisanzid

Männliche Mäuse.

Isoniazid 300 mg pro kg Körpergewicht.

Macrolon-Häufigkeit 2 mg pro kg Körpergewicht.

Dosierung und Verfahren

Die Versuchstiere werden in 5 Gruppen zu der Dosierung
0, 1/2, 1/8 und 1/16 der errechneten LD₅₀ injiziert.

Im Fall von Isoniacid wurden die Dosierungen 0, 1/4, 1/16 und 1/64 der kontinuierlichen Dosierungen LD₅₀ verwendet.

Es wurden fünf Dosen pro Klasse verwendet.

Unmittelbar nach der Verabreichung der Versuchssubstanzen wurden 300 mg/kg Isoniacid verabreicht. Diese Dosis Isoniacid induziert unterhalb der LD₅₀ tonische Krämpfe innerhalb von 60 Minuten.

Die Berechnungen der ED₅₀ wurden in direkten Verfahren "on line" an einer elektronischen Rechteinrichtung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als ED₅₀ während des Auftretens der Krämpfe berechnet. Zusätzlich wurde die letzte Dosis berechnet, die einen Effekt zeigt (MED = minimale wirksame Dosis) nach dem Van der Waerden-Tests.

Die ED₅₀ wird in mg/kg bestimmt, die diese Zeit um 60 Minuten beträgt.

Gitterschreckversuch

Männliche Mäuse

Das Messergitter besteht aus einem Käfig aus unzerbrechlichem Kunststoff, der mit einem Gitter und einem Deckel aus dem Kunststoff besteht. Ein Mikrophon angebracht ist, das für die Messung der Lautstärke empfindlich ist. Ein Stimulator mit einem Motorantrieb bringt eine Reihenfolge von Schritten mit kontinuierlich ansteigender Intensität auf das Gitter auf. Die Häufigkeit der Schritte ist 100/sek. für die Dauer von 5 Millisekunden. Die Intensität wird auf einen digitalen Anzeiger übertragen, der mit dem Stimulator verbunden ist. Die Lautstärke wird durch Mäuseschreie bestimmt, die die letzte Stromstärke erscheint auf dem Anzeiger.

Dosierung

Die Testsubstanz wird in den Dosierungen $1/2$, $1/4$ und $1/8$ der LD_{50} verabreicht. Bei unlöslichen Substanzen werden die Dosierungen $1/4$, $1/8$ und $1/16$ der LD_{50} verwendet. 5 Mäuse werden für jede Dosierung gebraucht. Jede Maus dient als Ihre eigene Kontrolle.

Vor der Verabreichung der Testsubstanz werden die Tiere (jeweils eines pro Dosierung) getestet und die Schmerzschwelle in Abhängigkeit von der Intensität der Stromstärke bestimmt. Die Schmerzschwelle kann auf der Testkarte abgelesen werden.

15 Minuten vor der Verabreichung der Testsubstanz werden die Tiere getestet und die Schmerzschwelle bestimmt. Nach der Verabreichung der Testsubstanz nach der ersten Verabreichung in den Dosierungen 1 , $1/2$ und $1/4$ der LD_{50} werden die Tiere getestet und die Schmerzschwelle wird nach der zweiten Verabreichung bestimmt. Unlösliche Testsubstanzen werden in den Dosierungen $1/2$, $1/4$ und $1/8$ der LD_{50} getestet.

Die analgetische Wirkung wird festgestellt, wenn die Schmerzschwelle über den Kontrollwert (kontrollwert) erhöht ist. Der prozentuale Anstieg der Schmerzschwelle wird berechnet auf der Basis des Kontrollwertes. Die Berechnung erfolgt auch direkt auf der Datenverursachungsform. In diesem Fall werden die Testkarten selbst automatisch ausgewertet. Die Testkarten selbst automatisch ausgewertet werden als minimale wirksame Dosis (ED₅₀) bezeichnet. Die Werte werden aufgezeichnet.

Bestimmung der analgetischen Wirkung der Gehirnmembrane der Ratten

Ratzen (siehe auch Seite 100)

0,32 g-mol (siehe auch Seite 100 hergestellt)

10 g Fett

0,02 g-mol (siehe auch Seite 100)

0,02 g-mol (siehe auch Seite 100)

0,02 g-mol (siehe auch Seite 100)

0,02 g-mol (siehe auch Seite 100)

³H-GATA (siehe auch Seite 100) (etwa).

25 g (siehe auch Seite 100)

(siehe auch Seite 100) (sehr verdünnt).

A. Ratzen (siehe auch Seite 100)

Ratzen wurden in einem Eimer auf den Kopf getötet, ausgeschlachtet und die Luftröhre entfernt und in eiskalter Salzwasserlösung (siehe auch Seite 100) Spülen und Wiegen wurden in einem Eimer homogenisiert in 40 cm³ eiskalter Salzwasserlösung (siehe auch Seite 100) Verwendung eines Homogenisierers (siehe auch Seite 100) und einem Pistill aus Porzellan (siehe auch Seite 100) (Drehung mit langem Stab).

Die Pellets wurden in einem Eimer 400 g zentrifugiert und anschließend in einem Eimer 20 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Zu jedem erhaltenen Pellet wurde 10 g Salzwasser (siehe auch Seite 100) zugegeben und die Proben wurden 10 Minuten bei 1000 g zentrifugiert (siehe auch Seite 100). Nach Zugabe von weiteren 10 g Salzwasser wurden die Proben 20 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Die überstehenden Flüssigkeiten wurden in einem Eimer in den oberen Teil des Pellets gegeben. Diese überstehende Flüssigkeit wurde in einem Eimer 1000 g (4°C) zentrifugiert. Die Pellets wurden in 10 cm³ Wasser homogenisiert und die Flüssigkeit wurde in 2 Gläser verteilt. In jedem Glas wurde 10 cm³ Wasser zu jeder Probe

B. Vorbericht

C. Prufum

Es werden 12 g Wasser, 0,5 g Natriumchlorid auf Eis 780 mm³
Wasser, 20 mm³ eines beliebigen Arzneimittels, 20 mm³
einer Lösung von H-GABA mit einer Konzentration von 3
im Röhrchen. Die Membran der Membransuspension
eingefüllt. Die Proben auf Eis werden die /
bei 37°C schmelzen lassen und zentrifugiert. Die überstehende
Flüssigkeit wird abgelaßt. Der Niederschlag wird sorgfältig
mit 3 x 5 mm Wasser gewaschen. Überschüssiges Was-
ser wird entfernt. Der Niederschlag wird abgewogen. Es wird
1 cm³ Schmelzwasser zugegeben. Es werden 30 Minuten
bei 37°C im Wasserbad gehalten. Der Niederschlag oder Lumagel
mit einem Gitter durch ein Filterpapier gefiltert und

die Radioaktivität der flüssigkeits-Szintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung von ^3H -GABA wird durch die Messung der Radioaktivität von 1 nmol GABA bestimmt.

Jede Messung wird aus 3 Parallelmessungen (1 Vergleichsmessung, 2 Messungen von 1 bis 2 Reihen Testverbindungen) durchgeführt.

Die Messungen werden in Abhängigkeit von Kontrollen und Proben durchgeführt. Die gemessenen cpm-Werte wurden gegen die Konzentration auf halblogarithmischer Skala aufgetragen und die am besten passende S-förmige Kurve wurde durch die Werte als diejenigen Konzentrationen bestimmt, bei denen die Bindung 50 % der maximalen spezifischen Bindung betrug.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I aufgeführt. Die Werte sind durch die Nummer des Radionuklids angegeben, welche die Herstellung der jeweiligen Verbindung anzeigt.

Die ersten beiden Beispiele für THIP sind als Vergleichspunkte angegeben.

Test-substanz	^3H -GABA-Bindung IC_{50}
Beispiel 1	$2,0 \cdot 10^{-7}$
Beispiel 2	$> 10^{-4}$
Beispiel 3	$1,9 \cdot 10^{-7}$
Beispiel 4	$2,7 \cdot 10^{-6}$
Beispiel 5	$4,3 \cdot 10^{-7}$
THIP	$1,7 \cdot 10^{-7}$

Die Testsubstanzen sind nicht-toxische Säureadditionssalze, die bei Tieren, wie Hunden, Katzen, Mäusen und Affen einschließlich Menschen sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden können.

beispielsweise als Pulver, als Sirup, Pulvern, Sirups oder als sterile wässrige oder alkoholische Lösungen für Injektionen oder als sterile, sterilisierte, Erzeugnisse nach der Anwendung, die in der Praxis sehr reichhaltig.

Am zweckmäßigsten wird die Verbindung der Formel I oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Kapseln verabreicht. Die Verbindung kann auch als nicht toxisches Additiv in Form von Tabletten mit einer Säure in einer Mischung verabreicht werden, die am meisten bevorzugt eine Salzsäure-Lösung ist, berechnet als freies Ammoniumsalz. Die Dosis beträgt gewöhnlich von etwa 25 mg bis 100 mg pro Tag, je nach den Einzel-dosierungen, die in der Praxis in besonderen Fällen von einem Arzt oder einem anderen medizinischen Grundsatz bestimmt werden, das Arztbestimmt.

Bei der Herstellung der Verbindung der Formel I besteht die Möglichkeit, die Verbindung der Formel I mit einem Trägerstoff, wie z.B. Stärke, Kartoffelstärke, Cellulose, Gelatine, Laktose, Gummi oder einem anderen Trägerstoff zu mischen.

Wenn die Verbindung der Formel I als freie Base des freien Amins vorliegt, ist die Verbindung der Formel I mit einer Alkylgruppe mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Octyl, wobei die Zubereitung der Verbindung der Formel I eine wässrige Lösung für Injektionen darstellt, die in der Praxis häufig einen sehr vorzuziehenden Geschmack hat, der mit der entsprechenden Verbindung der Formel I verglichen werden kann.

Typische Beispiele für die Verbindung der Formel I, die 2-Carboxy-4-pyridin-3-on (abgekürzt als 2-Carboxy-4-pyridin-3-on) sind die folgenden:

1. Tabletten, die die Verbindung der Formel I als freie Base in Form von Tabletten enthalten.

57
170

In 1940

Lactone

Ketone

Glucose

Tea

2. Kapseln

In 1940

Lactone

Magnesium

Jeder kann die Kapseln zur Tabletierung kann verwendet werden, vorausgesetzt, daß diese Stoffe mit der Kapselwand kompatibel sind, und zusätzliche Zusetzungen, die in der Kapselwand ähnlich denjenigen sein, die in der Kapselwand, wie Thiotixene, Cloperthol, etc. verwendet werden. Auch Kombinationen von Kapseln mit I sowie ihre nicht-therapeutischen Wirkstoffen, anderen Wirkstoffen, insbesondere in der Kapselwand, Beruhigungsmittel, etc. sind im Erfindungsbereich.

Wie vorher erwähnt, die Kapseln der Verbindungen von Formel (I) oder (II) oder eines Salzes die Säure vorzugewählten, die Kapseln ein Anion enthält, das nicht toxisch oder anderweitig unbedenklich ist, wenigstens in den üblichen Dosierungen. Repräsentative Beispiele der bevorzugten Gruppe eingeschlossen sind: Acetate, Propionate, Sulfate, Acetate, etc. Sulfonate, Ethansulfonate, Lactate, etc. Citrate, Embonate und Malonate. Andere Säuren sind ebenfalls geeignet, um verwendet werden. Beispiele sind: Citronensäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, etc. Mandelsäure, Propionsäure, etc. Mandelsäure, Zitronensäure, Itaconsäure, Glycol-

31
271
171

säure, Benzoesäure, Salicylsäure, die ebenfalls als saure Salze oder als saure Ammoniumsalze verwendet werden können, oder als saure Ammoniumsalze erfindungsgemäße Verbindungen, die zu isolieren, kann dies durch Lösen des sauren Salzes in Wasser, Lösen des sauren Salzes in Wasser, Behandeln mit einem geeigneten Material, Extrahieren des sauren Salzes mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, Extrahieren und Verdampfen des sauren Salzes, Extrahieren und Destillieren, um das freie saure Salz zu erhalten.

Die Erfindung ist nicht auf die zur Linderung, Erleichterung oder Beseitigung der Manifestationen bestimmter Krankheiten, wie z.B. der Anomalien von Tieren, beschränkt, sondern ist auf alle Tiere, einschließlich des Menschen, ausgedehnt. Eine Verbindung der Erfindung mit einem geeigneten Säureadditionssalzes kann in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis etwa 200 mg pro Tag verabreicht werden, etwa 20 mg bis etwa 200 mg pro Tag. Die Dosis kann je nach Anweisung betragen.

Die Erfindung ist nicht auf die Details der Herstellung, der Verbindung oder der Zubereitung beschränkt. Offensichtliche Änderungen können von dem Fachmann ersichtlich sein.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N° 0723

ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-21580
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 04 JUL. 2008.