



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DE
7

El presente documento es un formulario de solicitud de patente de invención, el cual debe ser llenado por el solicitante o su representante legal, y debe ser acompañado de los documentos que acrediten la originalidad de la invención y la identidad del solicitante.

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ELI LILLY AND COMPANY sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado INDIANA

Dirección Lilly Corporate Center , Indianapolis, Indiana, 46285, Estados Unidos de América.

Ciudad INDIANAPOLIS Teléfono 009 1 317 276 3425

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Thomas Mitchell Koenig y David (nmn) Mitchell.

Identificación 10007 Wildwood Lane Camby, Indiana 46113 y 8728 Santana Lane,

Dirección Indianapolis, Indiana 46278, Ambos residentes en Estados Unidos de América.

Ciudad Camby e Indianapolis. Teléfono 009 1 317 276 3425

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " PROCEDIMIENTO DE RACEMIZACION DE FLUOXETINA QUIRAL "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 26-04-99 (31) No. Solicitud 60/131.074

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

26 OCT. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07B55/00, A61K 31 /135

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para epimerizar los isómeros de fluoxetina dando el racemato.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.271	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u>	
Copia certificada de la primera solicitud: US 60/131.074 DE FECHA 26-04-99	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple de María Mercedes Uricoechea Torres de Fecha Marzo de 2000	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

Superintendencia de Industria y Comercio
Calle 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Commutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 23.490
FECHA : ABRIL 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000355	6,080,000.00
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000356	5,042,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Commutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

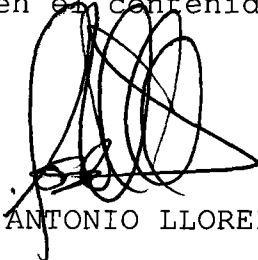
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE RACEMIZACIÓN DE FLUOXETINA QUIRAL

La presente invención proporciona un procedimiento para epimerizar los isómeros de fluoxetina dando el racemato.

PROCEDIMIENTO DE RACEMIZACIÓN DE FLUOXETINA QUIRAL

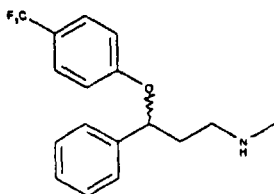
La (R)-Fluoxetina, (R)-N-metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, es útil para el tratamiento de la depresión y otras indicaciones. Por ejemplo, véanse las patentes de Estados Unidos números 5.708.035 y 5.356.934. El isómero (R) puede obtenerse mediante un número de procedimientos, uno de los cuales es la resolución de la fluoxetina, o compuesto racémico N-metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina racémica. Este procedimiento para obtener (R)-fluoxetina produce cantidades significativas de material enriquecido con el isómero(S), que tendría que ser desechado sin un procedimiento eficiente y económico que lo convirtiera en el material de partida racemato. La presente invención proporciona un procedimiento eficiente y económico para epimerizar los isómeros de fluoxetina.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto racémico fluoxetina, que comprende: hacer reaccionar una mezcla enriquecida en cualquier isómero de fluoxetina con una base que tiene un contraión altamente iónico en un disolvente aprótico altamente dipolar. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto racémico fluoxetina, que comprende: hacer reaccionar una mezcla enriquecida en (S)-fluoxetina con una base que tiene un contraión altamente

iónico en un disolvente aprótico altamente dipolar.

El término "fluoxetina" se refiere al compuesto racémico N-metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, el compuesto de fórmula

5



10 En el presente documento, las designaciones Cahn-Prelog-~~4~~ Ingold de (R)- y (S)- se usan para referirse a isómeros específicos donde sean designados.

Se entiende que el presente procedimiento es útil para cambiar la relación isomérica de mezclas enriquecidas en
15 isómeros de fluoxetina. El término "mezcla enriquecida en un isómero" se refiere a una mezcla de estereoisómeros de fluoxetina en la que un isómero está presente en mayor cantidad que el otro isómero. Tales mezclas pueden tener cantidades mayores que las de un intervalo que va desde
20 ligeramente más cantidad del isómero enriquecido hasta material que es substancialmente un isómero.

La utilidad del presente procedimiento no disminuye significativamente cuando la mezcla de isómeros producida, mientras que no sea un racémico en el sentido de que la
25 mezcla de isómeros sea 1:1, se aproxima más al racémico. Por

tanto, tal como se ha usado en el presente documento el término "racémico" o "racemato", se refiere a mezclas de isómeros que son 1:1, a mezclas de isómeros que están más próximas a 1:1 que en la mezcla de isómeros de partida.

5 Se ha descubierto que los isómeros de fluoxetina pueden epimerizarse con una base que tenga un contraión altamente iónico en un disolvente aprótico altamente dipolar. La reacción puede llevarse a cabo usando una cantidad catalítica de base o puede llevarse a cabo usando un gran exceso molar.

10 Se usan normalmente de uno a tres equivalentes molares de base. Cuando el material de partida es una sal, se usa un equivalente molar adicional de base. Los contraiones altamente iónicos incluyen potasio. Las bases adecuadas son aquellas que son capaces de proporcionar cantidades de

15 equilibrio de los intermedios que se muestran en el Esquema de Reacción A, más abajo. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidróxido potásico, t-butóxido potásico, amida potásica, y similares. Los disolventes apróticos altamente dipolares son bien conocidos en la técnica. Véase Solvents

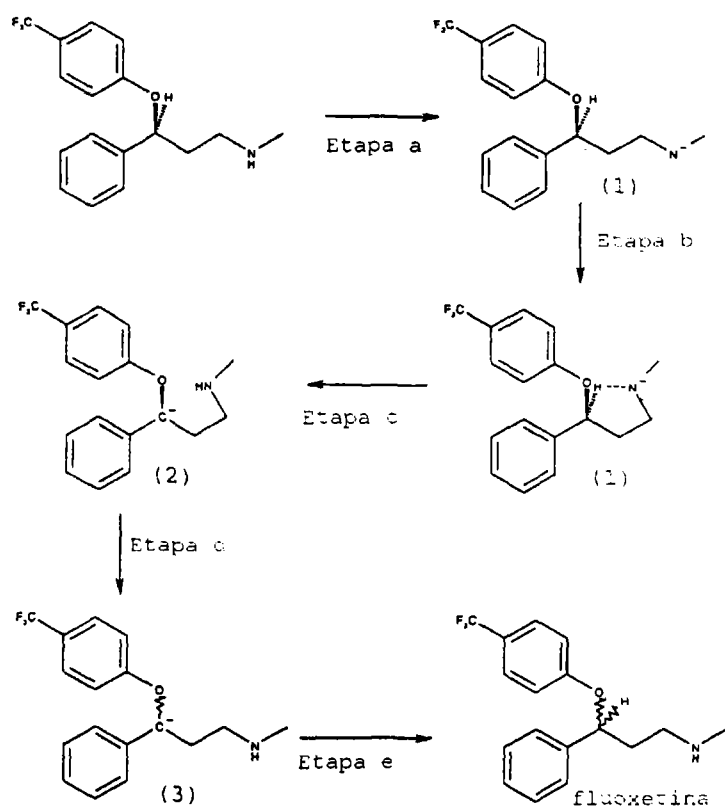
20 and Solvents Effects in Organic Chemistry (2ª Ed. 1990). Los disolventes adecuados también pueden ser altamente polarizables. Ejemplos de disolventes apróticos altamente dipolares incluyen dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, benzonitrilo, nitrobenceno, piridina, y N-

25 metilpirrolidinona, sulfolano, hexametilfosforamida, y

similares. El disolvente aprótico altamente dipolar seleccionado puede mezclarse, hasta un grado limitado, con otros disolventes apróticos sin ningún efecto perjudicial. Por ejemplo, el presente procedimiento tolera al menos un 20%
5 de tolueno mezclado con el disolvente aprótico altamente dipolar. La reacción procede bien a temperaturas mayores de aproximadamente 25°C hasta una temperatura en la que los materiales de partida o los productos se ven afectados adversamente. Se prefieren las temperaturas desde
10 aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 120°C, siendo las más preferibles temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C. Habitualmente, la reacción requiere desde 3 horas hasta 3 días.

Se teoriza que el presente procedimiento puede proceder
15 mediante el mecanismo descrito en el Esquema de Reacción A. Se pretende que la presente invención no esté limitada por la representación del mecanismo teórico establecido, sucesivamente en el Esquema de Reacción A.

Esquema de Reacción A



El Esquema de Reacción A representa el mecanismo teórico para el presente procedimiento de epimerización para la (S)-fluoxetina. Se entiende que el mecanismo es el mismo para cada isómero. También se entiende que las etapas representadas se cree que están en equilibrio con las etapas anteriores y/o posteriores.

En el Esquema de Reacción A, etapa a, una base que tiene

un contraión altamente iónico en un disolvente aprótico altamente dipolar capta el protón del -NH- de la (S)-fluoxetina para dar el compuesto (1). Cualquier base capaz de producir incluso una pequeña cantidad del intermedio (1) es adecuada para esta reacción. Se entiende que la naturaleza del disolvente influye en la fuerza de una base dada. La importancia de la naturaleza iónica del contraión y la polarizabilidad del disolvente pueden verse en la etapa b.

En el Esquema de Reacción A, etapa b, el compuesto (1) alcanza una conformación permitiendo un estado de transición de 5 miembros para la captación del protón bencílico. Debido a que el protón bencílico es probablemente menos lábil que el hidrógeno del -NH-, la eficiencia de esta etapa es potenciada por los contraiones altamente iónicos y por el uso de disolventes apróticos altamente dipolares que potencian la fuerza de la base del compuesto (1) y la disociación del compuesto (1) y el contraión.

En el Esquema de Reacción A, etapa c, el protón bencílico es captado para dar el carbanión (2), que se equilibra en el Esquema de Reacción A, etapa d, para dar el carbanión equilibrado (3). En el Esquema de Reacción A, etapa e, el carbanión equilibrado (3) es protonado para dar fluoxetina.

El producto epimerizado deseado se aísla fácilmente por procesos rutinarios que son bien conocidos y apreciados en

la técnica, tales como la extracción, evaporación, filtración, trituración y cromatografía.

La presente invención se ilustra además por los ejemplos y preparaciones siguientes. Estos ejemplos y preparaciones
5 sólo son ilustrativos y no están pensados para limitar la invención de ninguna forma.

Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a no ser que se designe de otro modo. Por ejemplo "°C" se refiere a grados Celsius; "N"
10 se refiere a normal o normalidad; "M" se refiere a molar o molaridad; "mol" se refiere a mol o moles; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "Kg" refiere a kilogramo o kilogramos; "g" se refiere a gramo o gramos; "mg" se refiere a miligramo o miligramos; "ml" se refiere a mililitro o mililitros; "l"
15 se refiere a litro o litros; "salmuera" se refiere a una solución acuosa de cloruro sódico saturada; "h" se refiere a hora u horas; "min" se refiere a minuto o minutos; "MTBE" se refiere a metil t-butil éter (también conocido como t-butil metil éter); "ee" se refiere a exceso enantiomérico; ←
20 "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, etc.

En los ejemplos y preparaciones, las condiciones de HPLC adecuadas son las siguientes: AGP® Quiral (Crom Tech, 10 cm x 4 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), eluída con
25 fosfato potásico 20 mM:metanol (pH ajustado a 4,8 con ácido

fosfórico y solución acuosa de hidróxido potásico 2 N) (9:1), a 1,0 ml/min, detección a 225 nM, en la que la (S)-fluoxetina y la (R)-fluoxetina tienen tiempos de retención de 5,5 minutos y 7,5 minutos; respectivamente.

5 Ejemplo 1

El clorhidrato de (R)-N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, (clorhidrato de (R)-fluoxetina, 1,0 g, 2,9 mmol, 100% isómero R), dimetilsulfóxido (DMSO, 20 ml) y t-butóxido potásico (0,973 g, 8,7 mmol) se mezclaron y calentaron a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con hidróxido sódico acuoso (2N, 40 ml) y se extrajo con éter etílico (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml), 15 secados sobre sulfato magnésico, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (0,802 g, 89%). El análisis del producto mediante HPLC Quiral indicó un 22% ee (39:61, S:R).

Ejemplo 2

20 El clorhidrato de (R)-N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, (clorhidrato de (R)-fluoxetina, 1,0 g, 2,9 mmol, 100% isómero R), dimetilsulfóxido (DMSO, 15 ml) e hidróxido potásico (en polvo, 0,488 g, 8,7 mmol) se mezclaron y calentaron a 90°C durante 25 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente,

la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con éter etílico (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml), secados sobre sulfato magnésico, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (0,816 g, 91%). El análisis del producto mediante HPLC Quiral indicó un 2,3% ee (47,7:52,3, S:R).

Ejemplo 3

N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina enriquecida enantioméricamente (enriquecida en (S)-fluoxetina, 1,0 g, 3,23 mmol, 79,5:20,5, isómero S:R), dimetilsufóxido (DMSO, 15 ml) e hidróxido potásico (en polvo, 0,544 g, 9,69 mmol) se mezclaron y calentaron a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con éter etílico (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml), secados sobre sulfato magnésico, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (0,962 g, 96,2%). El análisis del producto mediante HPLC Quiral indicó un 2,2% ee (48,9:51,10, S:R).

Ejemplo 4

N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina enriquecida enantioméricamente (enriquecida en (S)-fluoxetina, 1,0 g, 3,23 mmol, 79,5:20,5, isómero S:R), dimetilsufóxido (DMSO, 15 ml) e hidróxido potásico (en polvo,

10

0,544 g, 9,69 mmol) se mezclaron y calentaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con éter etílico (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml),
5 secados sobre sulfato magnésico, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (0,827 g, 82,7%). El análisis del producto mediante HPLC Quiral indicó un 3,0% ee (51,5:48,5, S:R).

Ejemplo 5

10 N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina enriquecida enantioméricamente (enriquecida en (S)-fluoxetina, 1,0 g, 3,23 mmol, 79,5:20,5, isómero S:R), N,N-dimetilacetamida (DMAC, 15 ml) e hidróxido potásico (en polvo, 0,544 g, 9,69 mmol) se mezclaron y calentaron a 90°C
15 durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter etílico (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml), secados sobre sulfato magnésico, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (1,0 g, 100%). El
20 análisis del producto mediante HPLC Quiral indicó un 18,6% ee (59,4:40,6, S:R).

Ejemplo 6

N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina enriquecida enantioméricamente (enriquecida en (S)-
25 fluoxetina, 25,0 g, 80,0 mmol, 79,5:20,5, isómero S:R),

11

dimetilsulfóxido (DMSO, 110 ml), hidróxido potásico (gránulos, 12 g, 213 mmol) y aproximadamente 2,5 g de ácido mandélico como impureza se mezclaron y calentaron a 85°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido
5 sódico (2N, 80 ml) y se extrajo con éter etílico (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron extraídos con salmuera (50 ml), secados sobre sulfato magnésico anhidro, y concentrados proporcionando la base libre de fluoxetina (19,8 g, 84,3%, corregido para la impureza). El análisis del
10 producto mediante HPLC Quiral indicó un 0,5% ee (49,8:50,2, S:R).

Ejemplo 7

N-Metil-3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina enriquecida enantioméricamente (enriquecida en (S)-
15 fluoxetina, 21,6 g, 70,0 mmol, 79,1:20,9, isómero S:R) en tolueno (aproximadamente 400 ml) obtenido a partir de la resolución de fluoxetina para dar el isómero R después de una extracción tal como se describe en la Preparación 1.1. El filtrado se destiló hasta aproximadamente 40 ml y se
20 añadieron 5 volúmenes de dimetilsulfóxido (DMSO, aproximadamente 200 ml) junto con hidróxido potásico (molido, 18,6 g, 175 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 85°C. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (aproximadamente 4
25 volúmenes) y metil t-butil éter (aproximadamente 4

volúmenes). El análisis de la capa orgánica mediante HPLC Quiral indicó un 0,2% ee (50,1:49,9, S:R).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el compuesto racémico fluoxetina a partir de una mezcla enriquecida en cualquier isómero, que comprende: hacer reaccionar una mezcla enriquecida en cualquier isómero de fluoxetina con una base que tiene un contraión de potasio en un disolvente aprótico altamente dipolar.
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que la mezcla se enriquece en (S)-fluoxetina.
3. El procedimiento según la Reivindicación 2 en el que la base se selecciona del grupo que consta de hidróxido potásico y t-butoxido potásico.
4. El procedimiento según la Reivindicación 2 en el que el disolvente aprótico altamente dipolar se selecciona del grupo que consta de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, benzonitrilo, nitrobenzono, piridina, N-metilpirrolidinona, sulfolano, y hexametilfosforamida.
5. El procedimiento según la Reivindicación 4 en el que el disolvente aprótico altamente dipolar es dimetilsulfóxido.
6. El procedimiento según la Reivindicación 5 en el que la base se selecciona del grupo que consta de hidróxido potásico y t-butoxido potásico.

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICACION

Se hace constar que el Señor(a) MARIA MERCEDES URICOECHEA TORRES

se encuentra debidamente registrado(a) ante el Ministerio de Relaciones

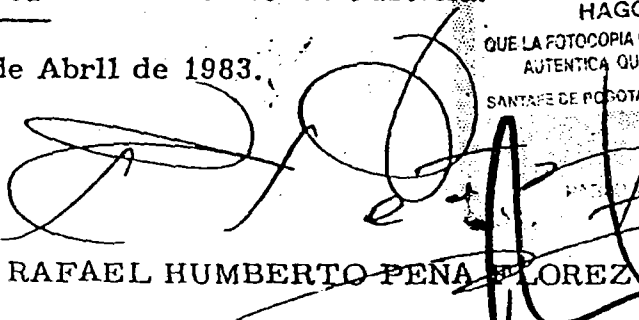
Exteriores, como traductor e interprete oficial para los idiomas _____

Ingles - Español - Ingles según resolución N° 10607

de fecha 31 de Diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia.

Se expide a los 6 dias del mes de Abril de 1983.

Atentamente,


RAFAEL HUMBERTO PEÑA FLOREZ
JEFE DE NEGOCIOS GENERALES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 21 AGO. 1998

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 29 JUL 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 16 JUN 1998

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 24 NOV 1998

23
20

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes

10 de marzo de 2000.

LA PRESENTE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA Y LA CUAL CUMPLE CON LOS REQUISITOS PARA QUE LE SEA CONFERIDA UNA FECHA DE RADICACIÓN SEGÚN 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD 60/131,074
FECHA DE RADICACIÓN: 26 de abril de 1999

Por Autoridad del
COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

(FIRMA P. SWAIN
Oficial de Certificaciones

(SELLO DORADO DE OBLEA)

María Mercedes Uribechea
Res. No. 10687 del Jefe de
Traductores Juramentados
María Uribechea

24
21

CUBIERTA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

Esta es una solicitud de radicación de SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

Bajo 37 CFR 1.53(c)

Caso No.		P-12623		Escriba un signo (+) +	
INVENTOR(ES) SOLICITANTE(S)					
Apellidos		Nombre		Dirección	
MITCHELL KOENIG		DAVID THOMAS MITCHELL		Indianapolis, Indiana Camby, Indiana	
TITULO DE LA INVENCION (máx 280 caracteres)					
PROCESO DE RACEMIZACION DE FLUOXETINA QUIRAL					
DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA					
[X] Firma o Nombre individual: ELI LILLY AND COMPANY. Patent Division/D.C. 104 Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285					
Attn:		Fax:			
ESTADO	IN	ZIP CODE	46285	PAIS	EE.UU.
PARTE(S) ADJUNTA(S) DE LA SOLICITUD (verifique que todas apliquen)					
☒	Especificación	11	No. de páginas		
☐	Dibujos		No. de hojas		
METODO DE PAGO (marcar uno)					
☐	Cheque u orden de dinero		No. de páginas		
☒	El Comisionado Asistente está autorizado Para cobrar comisión y crédito Cuenta No.		05-0840	COMISION PROVISIONAL	150.00

La invención fue hecha por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒

FECHA : 04/26/99

FIRMA DAVID M. STEMERICK

TELEFONO;

REGISTRO NO.

40.187

SOLICITUD PROVISIONAL UNICAMENTE PARA RADICACION DE PATENTE

Rótulo de correo "Expreso" No. EL 042028821US Fecha Depósito 26 de abril de 1999

Certifico que este documento o comisión está siendo depositado en el Servicio Postal de los EE.UU. en la fecha arriba indicada y dirigido al Comisionado Asistente de Patentes, Washington D.C. 20231.

(FIRMA) OLGA M. FRANZ

Maria Mercedes Cruz
Edu. Sup. 10/10/99
Tributaria 10/10/99

PROCESO DE RACEMIZACIÓN DE FLUOXETINA QUIRAL

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para preparar fluoxetina racémica de una mezcla enriquecida en un isómero, que comprende; hacer reaccionar una mezcla enriquecida en un isómero de fluoxetina con una base que tiene un contraión potásico en un solvente dipolar altamente aprótico.
2. Un proceso según la Reivindicación 1, en donde la mezcla es enriquecida en (S)-fluoxetina.
3. El proceso según la Reivindicación 2, en donde la base es seleccionada del grupo compuesto por hidróxido potásico y t-butóxido potásico.
4. El proceso según la Reivindicación 2, en donde el solvente dipolar altamente aprótico es seleccionado del grupo compuesto de sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, dimetilacetamida, benzonitrilo, nitrobenzeno, piridin, N-metilpirrolidinona, sulfolano y hexametilfosforamida.
5. El proceso según la Reivindicación 4, en donde el solvente dipolar altamente aprótico es sulfóxido de dimetil.
6. El proceso según la Reivindicación 5, en donde la base es seleccionada del grupo compuesto por hidróxido potásico y t-butóxido potásico.



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

. United States Patent and Trademark Office

March 10, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/131,074

FILING DATE: April 26, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. SWAIN
Certifying Officer**

04/26/99
JCS42 U.S. PTO

Modified PTO/SB/16 (6-95)
Approved for use through 04/11/98. OMB 0651-0037
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c)

Docket Number	P-12623	Type a plus sign (+) inside this box -->	+
---------------	---------	--	---

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
MITCHELL KOENIG	DAVID THOMAS	MITCHELL	Indianapolis, Indiana Camby, Indiana

JCS42 U.S. PTO
60/181074
04/26/99

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

CHIRAL FLUOXETINE RACEMIZATION PROCESS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Eli Lilly and Company
Patent Division/D.C. 1104
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285

STATE	IN	ZIP CODE	46285	COUNTRY	USA
-------	----	----------	-------	---------	-----

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of pages	11	☐ Small Entity Statement
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (Specify)

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number:	05-0840	

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,
SIGNATURE David M. Stemerick Date 4 / 26 / 99

TYPED or PRINTED NAME DAVID M. STEMERICK REGISTRATION NO. 40,187
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY

"Express Mail" mailing label number EL0420288210S Date of Deposit April 26, 1999
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

Olga M. Franz
Printed Name

Olga M. Franz
Signature

5

CHIRAL FLUOXETINE RACEMIZATION PROCESS

BACKGROUND OF THE INVENTION

(R)-Fluoxetine, (R)-N-methyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine, is useful for the treatment of depression and other indications. For example see US Patent Nos. 5,708,035 and 5,356,934. The (R)-isomer can be obtained by a number of methods, one of which is resolution of fluoxetine, racemic N-methyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine. This method for obtaining (R)-fluoxetine produces significant quantities of material enriched in the (S)-isomer, which would have to be discarded without an efficient and inexpensive method of converting it to the racemate starting material. The present invention provides an efficient and inexpensive process for epimerizing the isomers of fluoxetine.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a process for preparing racemic fluoxetine, comprising: reacting a mixture enriched in either fluoxetine isomer with a base having highly ionic counter-ion in an aprotic highly dipolar solvent. More particularly, the present invention relates to a process for preparing racemic fluoxetine, comprising: reacting a mixture enriched in (S)-fluoxetine with a base having highly ionic counter-ion in an aprotic highly dipolar solvent.

"Express Mail" mailing label number: EL042028821USDate of Deposit: April 26, 1999

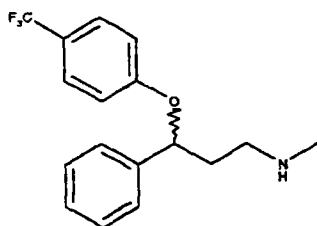
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service, under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231

Olga M. Franz
(Typed or printed name of person mailing paper)

Olga M. Franz
(Signature of person mailing paper or fee)

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "fluoxetine" refers to racemic N-methyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine, the compound of
5 the formula



Herein, the Cahn-Prelog-Ingold designations of (R)- and
10 (S)- are used to refer to specific isomers where designated.

It is understood that the present process is useful to change the isomeric ratio of mixtures enriched in fluoxetine isomers. The term "isomer enriched mixture" refers to a mixture of fluoxetine stereoisomers in which one isomer is
15 present in an amount greater than the other isomer. Such mixtures can have amounts greater than range from slightly more of the enriched isomer to material that is substantially one isomer.

The usefulness of the present process is not
20 significantly decreased when the mixture of isomers produced, while not racemic in the sense that the mixture of isomers is 1:1, is made closer to racemic. Thus, as used herein the term "racemic" or "racemate" refers to mixtures of isomers that are 1:1, to mixtures of isomers that are
25 closer to 1:1 than in the starting mixture of isomers.

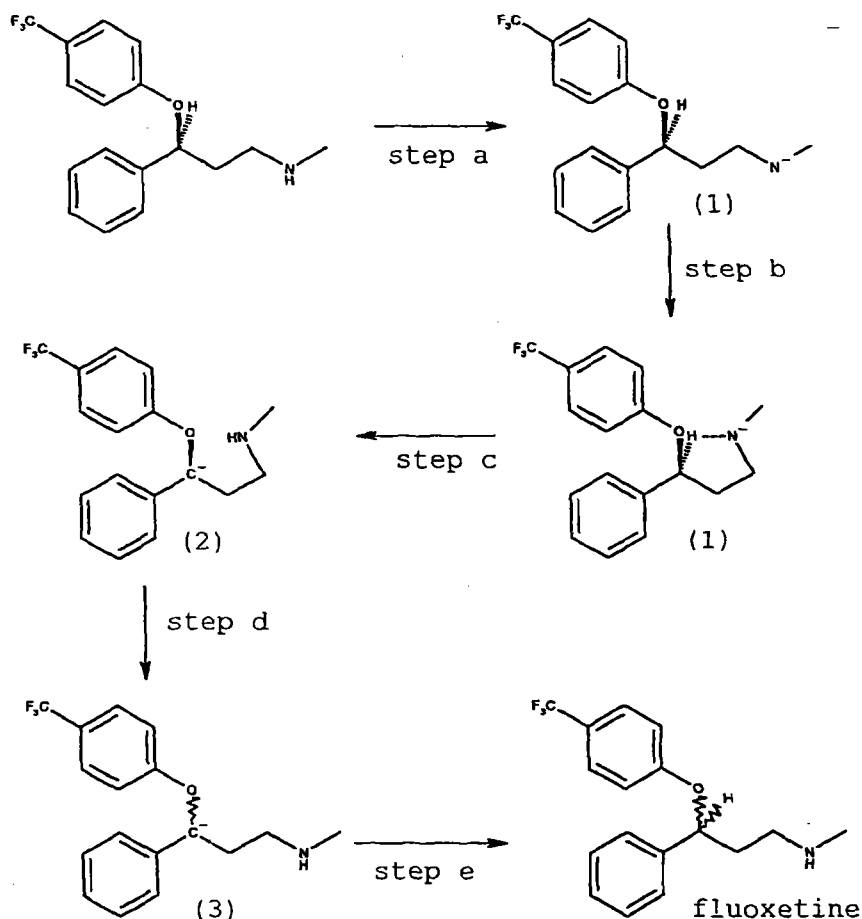
We have discovered that the isomers of fluoxetine can be epimerized with a base having a highly ionic counter-ion in an aprotic highly dipolar solvent. The reaction can be carried out using a catalytic amount of base or may be
30 carried out using a large molar excess. Typically from one

to three molar equivalents of base are used. When the starting material is a salt an additional molar equivalent of base is used. Highly ionic counter-ions include potassium. Suitable bases are those that are able to provide equilibrium quantities of the intermediates shown in Reaction Scheme A, below. Examples of suitable bases include potassium hydroxide, potassium t-butoxide, potassium amide, and the like. Aprotic highly dipolar solvents are well known in the art. See Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry (2nd Ed. 1990). Suitable solvents may also be highly polarizable. Examples of suitable aprotic highly dipolar solvents include dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, benzonitrile, nitrobenzene, pyridine, and N-methylpyrrolidinone, sulfolane, hexamethylphosphoramide, and the like. The aprotic highly dipolar solvent selected may be mixed, to a limited degree, with other aprotic solvents without detrimental effect. For example, the present process tolerates at least 20% toluene in admixture with the aprotic highly dipolar solvent. The reaction proceeds well at temperatures greater than about 25°C up to temperature in which starting materials or products are adversely affected. Temperatures of from about 50°C to about 120°C are preferred, with temperatures of about 60°C to about 90°C being more preferred. Typically, the reaction requires from 3 hours to 3 days.

We theorize that the present process may proceed by the mechanism described in Reaction Scheme A. It is intended that the present invention not be limited by the depiction of the theoretical mechanism set forth in Reaction Scheme A.

-4-

Reaction Scheme A



Reaction Scheme A depicts the theoretical mechanism for the present epimerization process for (S)-fluoxetine. It is understood that the mechanism is believed to be the same for each isomer. It is also understood that the steps depicted are believed to be in equilibrium with the steps before and/or after.

In Reaction Scheme A, step a, a base having a highly ionic counter-ion in an aprotic highly dipolar solvent abstracts the -NH- proton of (S)-fluoxetine to give compound (1). Any base capable of producing even a small amount of

32
29

P-12623

-5-

intermediate (1) is suitable for this reaction. It is understood that nature of the solvent affects the strength of a given base. The importance of the ionic nature of the counter-ion and the polarizability of the solvent can be
5 seen in step b.

In Reaction Scheme A, step b, compound (1) achieves a conformation allowing a five-membered transition state for abstraction of the benzylic proton. Because the benzylic proton is probably less labile than the -NH- hydrogen, the
10 efficiency of this step is enhanced by highly ionic counter-ions and by the use of aprotic highly dipolar solvents which enhance the base strength of compound (1) and the dissociation of compound (1) and the counter-ion.

In Reaction Scheme A, step c, the benzylic proton is
15 abstracted to give carbanion (2), which equilibrates in Reaction Scheme A, step d, to give the equilibrated carbanion (3). In Reaction Scheme A, step e, the equilibrated carbanion (3) is protonated to give fluoxetine.

The desired epimerized product is readily isolated by
20 routine procedures that are well known and appreciated in the art, such as extraction, evaporation, filtration, trituration, and chromatography.

The present invention is further illustrated by the following examples and preparations. These examples and
25 preparations are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way.

The terms used in the examples and preparations have their normal meanings unless otherwise designated. For example "°C" refers to degrees Celsius; "N" refers to normal
30 or normality; "M" refers to molar or molarity; "mol" refers to mole or moles; "mmol" refers to millimole or millimoles; "kg" refers to kilogram or kilograms; "g" refers to gram or grams; "mg" refers to milligram or milligrams; "mL" refers milliliter or milliliters; "L" refers to liter or liters;

33
35

P-12623

-6-

"brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution; "h" refers to hour or hours; "min" refers to minute or minutes; "MTBE" refers to methyl t-butyl ether (also known as t-butyl methyl ether); "ee" refers to enantiomeric excess; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography, etc.

In the examples and preparations suitable HPLC conditions are as follows: Chiral AGP[®] (Crom Tech, 10 cm x 4 mm, 5 micron particle size), eluted with 20 mM potassium phosphate:methanol (pH adjusted to 4.8 with phosphoric acid and aqueous 2 N potassium hydroxide solution) (9:1), at 1.0 mL/min, detection at 225 nm, in which (S)-fluoxetine and (R)-fluoxetine have retention times of 5.5 minutes and 7.5 minutes; respectively.

Example 1

(R)-N-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine hydrochloride ((R)-fluoxetine hydrochloride, 1.0 g, 2.9 mmol, 100% R-isomer), dimethylsulfoxide (DMSO, 20 mL) and potassium t-butoxide (0.973 g, 8.7 mmol) were combined and heated at 90°C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with aqueous sodium hydroxide (2N, 40 mL) and extracted with ethyl ether (2X50 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (0.802 g, 89%). Chiral HPLC analysis of the product indicated 22%ee (39:61, S:R).

Example 2

(R)-N-Methyl -3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine hydrochloride ((R)-fluoxetine hydrochloride, 1.0 g, 2.9 mmol, 100% R-isomer), dimethylsulfoxide (DMSO, 15 mL) and potassium hydroxide

(powdered, 0.488 g, 8.7 mmol) were combined and heated at 90°C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with ethyl ether (2X50 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (0.816 g, 91%). Chiral HPLC analysis of the product indicated 2.3% ee (47.7:52.3, S:R).

10 Example 3

Enantiomerically enriched N-Methyl -3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine (enriched in (S)-fluoxetine, 1.0 g, 3.23 mmol, 79.5:20.5, S:R-isomer), dimethylsulfoxide (DMSO, 15 mL), and potassium hydroxide (powdered, 0.544 g, 9.69 mmol) were combined and heated to 110°C for 1 h. The reaction mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with ethyl ether (2X50 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (0.962 g, 96.2%). Chiral HPLC analysis of the product indicated 2.2% ee (48.9:51.10, S:R).

Example 4

Enantiomerically enriched N-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine (enriched in (S)-fluoxetine, 1.0 g, 3.23 mmol, 79.5:20.5, S:R-isomer), dimethylsulfoxide (DMSO, 15 mL), and potassium hydroxide (powdered, 0.544 g, 9.69 mmol) were combined and heated to 80°C for 3 h. The reaction mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with ethyl ether (2X50 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (0.827 g, 82.7%). Chiral HPLC analysis of the product indicated 3.0% ee (51.5:48.5, S:R).

Example 5

Enantiomerically enriched N-Methyl -3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine (enriched in (S)-fluoxetine, 1.0 g, 3.23 mmol, 79.5:20.5, S:R-isomer), N,N-dimethylacetamide (DMAC, 15 mL), and potassium hydroxide (powdered, 0.544 g, 9.69 mmol) were combined and heated to 90°C for 6 h. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl ether (2X50 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (1.0 g, 100%). Chiral HPLC analysis of the product indicated 18.6% ee (59.4:40.6, S:R).

Example 6

Enantiomerically enriched N-Methyl -3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine (enriched in (S)-fluoxetine, 25.0 g, 80.0 mmol, 79.5:20.5, S:R-isomer), dimethylsulfoxide (DMSO, 110 mL), potassium hydroxide (pellets, 12 g, 213 mmol) and about 2.5 g mandelic acid as an impurity were combined and heated to 85°C for 12 h. The reaction mixture was diluted with sodium hydroxide (2 N, 80 mL) and extracted with ethyl ether (2X100 mL). The combined organic extracts were extracted with brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to provide fluoxetine free base (19.8 g, 84.3%, corrected for the impurity). Chiral HPLC analysis of the product indicated 0.5% ee (49.8:50.2, S:R).

Example 7

Enantiomerically enriched N-Methyl -3-(4-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine (enriched in (S)-fluoxetine, 21.6 g, 70 mmol, 79.1:20.9, S:R-isomer) in toluene (about 400 mL) obtained from the resolution of

36
33
P-12623

-9-

fluoxetine to the (R)-isomer after extraction as described in Preparation 1.1. The filtrate was distilled to about 40 mL and 5 volumes of dimethylsulfoxide (DMSO, about 200 mL) along with potassium hydroxide (crushed, 18.6 g, 175 mmol) were added. The reaction mixture was heated to about 85°C. After about 7 hours, the reaction mixture was cooled and diluted with water (about 4 volumes) and methyl t-butyl ether (about 4 volumes). Chiral HPLC analysis of the organic layer indicated 0.2% ee (50.1:49.9, S:R).

009240-4201E109

WE CLAIM:

1. A process for preparing racemic fluoxetine from a mixture enriched in either isomer, comprising:
 - 5 reacting a mixture enriched in either fluoxetine isomer with a base having a potassium counter-ion in an aprotic highly dipolar solvent.
- 10 2. A process according to Claim 1 wherein the mixture is enriched in (S)-fluoxetine.
- 15 3. The process according to Claim 2 wherein the base is selected from the group consisting of potassium hydroxide and potassium t-butoxide.
- 20 4. The process according to Claim 2 wherein the aprotic highly dipolar solvent selected from the group consisting of dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, benzonitrile, nitrobenzene, pyridine, N-methylpyrrolidinone, sulfolane, and hexamethylphosphoramide.
5. The process according to Claim 4 wherein the aprotic highly dipolar solvent is dimethyl sulfoxide.
- 25 6. The process according to Claim 5 wherein the base is selected from the group consisting of potassium hydroxide and potassium t-butoxide.

64431074.042699

P-12623

-11-

ABSTRACT

The present invention provides a process for epimerizing the
5 isomers of fluoxetine to the racemate.

659240-4207E109

38
33

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | / | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | | [] |
| • Título o nombre de la Invención | / | [] |
| • Descripción | 6 | [] |
| • Reivindicaciones | 18 | [] |
| • Resumen | 19 | [] |
| • Comprobante de Pago | 2 | [] |

COMPLETA

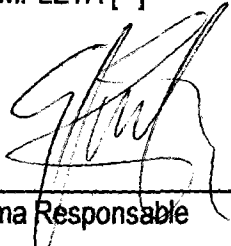
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: 2000-04-24

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-029229

Fecha: 25 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.851 al folio 51.857 del
libro de Protocolo N° 174, obra el poder
N° 11.271 conferido por ELI LILLY AND
COMPANY

domiciliado(a) en Indianapolis - Indiana.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado f

42
38

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-04-25

EXPEDIENTE 00-029229

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

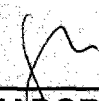
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x]** **NO []** **EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [x]** **NO []** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [x]** **NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [x]** **NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 25 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

43
39

PRIMER EXAMEN DE FORMA

Radicación no 0-29229

2130
2000-07-07.

Concepto Técnico no 1042 Clasificación Internacional de Patentes C07B59/00, A61K 31/135

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

PUBLICACIÓN

Santa Fe de Bogotá, D.C., *7 de julio de 2000*.

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202001

40

Expediente 00-29229

Auto 1180

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

416
2001-06-27

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 6 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 26 de Octubre del 2000.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., _____ el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 305 (de fecha 27/06/2001) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 25-10-2001 y SI _____ NO _____ se presentaron observaciones por parte de terceros.