



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-50944

54. TITULO

PROCEDIMIENTO

NUOVO TITULO: PREPARACION DE INTERMEDIOS AUXILIARES QUIRALES
CON BASE EN IMIDAZOLIDIN-2-ONATO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK³¹/415

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO

FILADELFIA, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

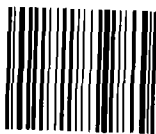
22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO



00 50944

IC

FE

VE

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No.de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Lendon Norwood PRIDGEN (fallecido)

Karen PRIDGEN (viuda de Lendon N.Pridgen)

Identificación

Dirección

Colegeville, Pennsylvania, Estados Unidos

Colegeville, Pennsylvania, Estados Unidos

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

PROCEDIMIENTO

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha Julio 9, 1999

(31) No. Solicitud 60/143.110

Fuente : Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/415.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe y reivindica un procedimiento mejorado para elaborar auxiliares quirales importantes.

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 SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
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	☐

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

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No.2978



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

BOGOTÁ, D.C., 15 de mayo de 2007
Señor
Jefe de Oficina
Superintendencia de Industria y Comercio
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Bogotá, D.C.

Atentamente,

Jefe de Oficina

Jefe de Oficina

Jefe de Oficina

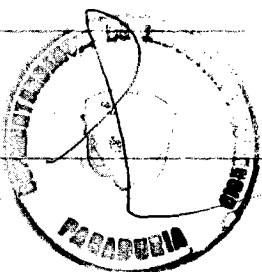
Jefe de Oficina

Jefe de Oficina

Jefe de Oficina

Jefe de Oficina

Jefe de Oficina



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

PROCEDIMIENTO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar intermedios auxiliares quirales que son útiles en las síntesis asimétricas de compuestos orgánicos útiles. Estos auxiliares son imidazolidin-2-onas. De particular importancia, la presente invención se refiere a cualquier mejora en el procedimiento para preparar derivados de ciclopentanos condensados con anillos aromáticos, específicamente indan-2-carboxilatos y ciclopentano[b]piridino-2-carboxilatos. Esta mejora se refiere al procedimiento para preparar intermedios quirales importantes usados en la preparación de indanos y ciclopentano[b]piridinas. Este intermedio quiral es (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los intermedios que son útiles en la síntesis asimétrica para producir un centro asimétrico son muy importantes para la química orgánica en general y, específicamente, dentro del campo farmacéutico. La expresión "auxiliar quiral" significa un grupo funcional no racémico que imparte una reacción diastereoselectiva en un centro proquiral lejano de una molécula. Los intermedios auxiliares quirales que son útiles en tales síntesis son conocidos en la técnica. Éstos incluyen 1,3-oxazolidin-2-onas, véase Soloshonok y col., *Org. Letters*, 747(2000) y reseñas allí, e imidazolidin-2-onas, véase Bongini y col., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 1457 y referencias allí. Toda información dentro de estas referencias, necesaria para comprender y usar esta invención, se incorpora como referencia.

El intermedio quiral (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona es uno de estos auxiliares importantes útiles para preparar compuestos farmacéuticamente activos. También son útiles otras imidazolin-2-onas estructuralmente relacionadas, incluyendo su enantiómero. Los procedimientos conocidos de la bibliografía para obtener estos compuestos tienen un número de problemas. Se deseaba un método mejorado para preparar estos auxiliares. Se han encontrado y descrito ahora mejoras útiles al procedimiento para preparar estos intermedios auxiliares clínicos.

Más específicamente, estas mejoras del procedimiento se pueden usar para preparar antagonistas del receptor de endotelina. Ciertos ácidos indan-2-carboxílicos y ciclopentano[6]piridinas son antagonistas útiles del receptor de endotelina; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.817.693; 5.716.984 y 5.389.620. Los racematos de estos compuestos tienen actividad farmacéutica importante; sin embargo, los enantiómeros tienen actividad mejorada. Por ejemplo, el ácido (+)(1S,1R,3S)-3-[2-hidroxiet-1-iloxi]-4-

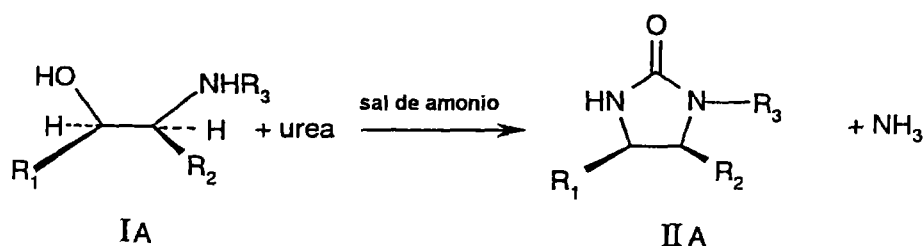
metoxifenil]-1-[3,4-metilendioxfenil]-5-propoxilindan-2-carboxílico y el ácido (+)(1S,2R,3S)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-propoxilindan-2-carboxílico están en desarrollo y son productos comerciales potenciales.

En la solicitud PCT publicada el 15 de mayo de 1997 con el No. de Publicación Internacional WO 97/17342, se describe un procedimiento mejorado para preparar estos enantiómeros. El intermedio quiral de imidazolidin-2-ona se describió como un intermedio auxiliar quiral importante en este procedimiento.

La síntesis de este intermedio se da en la bibliografía condensando urea con efedrina; véase Close, *J. Org. Chem.*, **15**, 1131 (1950), y Drewes y col., *Chem. Ver.* **126**, 2663 (1993). Este procedimiento de la bibliografía tiene varios problemas asociados con él. El rendimiento es inferior que el deseado para un procedimiento comercial. El procedimiento también da una impureza indeseable de oxazolidin-2-ona como un 25-30% del producto aislado bruto. Se requiere la purificación antes de que se use el producto. Además, ciertos subproductos, tales como cloruro de amonio, ácido cianúrico y amoníaco, forman particulados sólidos que tienden a bloquear las conducciones de elevación en ciertas vasijas fijas y supone un riesgo para la seguridad. Se ha encontrado, descubierto y descrito en esta solicitud un procedimiento mejorado que supera los problemas asociados con el método conocido.

SUMARIO DE LA INVENCION

El procedimiento de esta invención implica el siguiente procedimiento:



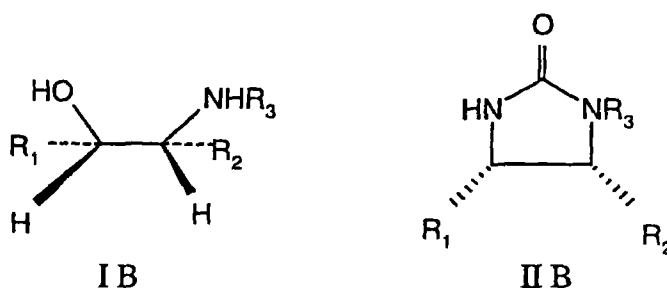
en el que:

R_1 es alquilo C_1-C_8 , ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -mercapto o CF_3 , naftilo o naftilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 o CF_3 ;

R_2 es alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , ciclohexilo, fenilo o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alcoxi C_1-C_6 , metilendioxi o CF_3 ; y

R_3 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxilo C_1-C_6 , metilendioxi, CF_3 o dialquilamino, y urea juntos en presencia de una sal de amonio no volátil.

- 5 El procedimiento de esta invención transcurre igualmente con el enantiómero del compuesto IA (compuesto IB) para producir el enantiómero del producto IIA (compuesto IIB). Las estructuras de los compuestos IB y IIB son como sigue:



10

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente. Los auxiliares quirales definidos por el compuesto IIB son también útiles en la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos útiles.

- Dentro de R_1 , un grupo preferido son aquellos restos que proporcionan una masa estérica tales como fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido. Se prefiere particularmente fenilo. En este procedimiento es igualmente útil una variedad de grupos dentro de R_2 y R_3 . Los grupos R_2 y R_3 preferidos son alquilo, fenilo o fenilalquilo. Dentro de R_1 , R_2 y R_3 , halo significa fluoro, bromo o cloro, y alquilo significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada.

- 20 Los compuestos de Fórmula I están comercialmente disponibles, o se preparan fácilmente por el experto en la técnica por métodos conocidos. La L-efedrina, un compuesto de Fórmula IA en la que R_1 es fenilo y R_2 y R_3 son metilo, y D-efedrina, el compuesto relacionado de Fórmula IB, son compuestos fácilmente disponibles y baratos, lo que es particularmente útil en este procedimiento.

- 25 El procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de una sal de amonio no volátil a temperatura elevada. Las sales de amonio adecuadas incluyen pero no se limitan a sulfamato de amonio, sulfato de amonio, y dihidrógenofosfato de amonio. Otras sales de amonio adecuadas se pueden determinar fácilmente por el experto en la técnica. Una sal de amonio preferida es sulfamato de amonio.

El procedimiento se realiza a una temperatura de 75°-190°C. La reacción se realiza, al comienzo, en un disolvente orgánico inerte con un punto de ebullición mayor que 75°C, a fin de proporcionar una agitación eficaz de los agentes reaccionantes en fundido. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a bence-

5 no, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno y similares. Después que la reacción se calienta hasta el punto de ebullición del disolvente, se deja destilar. La masa fundida de la reacción se calienta a 160-190°C hasta que se termina la reacción.

La relación de agentes reaccionantes es al menos 1:1:1 equivalentes de urea:compuesto de Fórmula I:sal de amonio. Una relación preferida es 3:1:1 equiva-

10 lentes.

La vasija de reacción se carga con los agentes reaccionantes y entonces se purga con nitrógeno antes de que comience el calentamiento. Durante la reacción, comienza a desprenderse amoníaco cuando la mezcla de reacción alcanza una temperatura de alrededor de 100° o mayor. El amoníaco se puede recoger mediante el uso

15 de un depurador ácido. Se debería seguir y controlar la evolución del amoníaco en una velocidad razonable mediante el régimen de calentamiento de la mezcla de reacción.

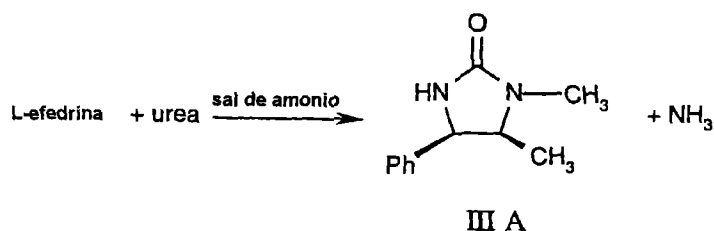
El tratamiento del procedimiento por adición de agua da por resultado un compuesto de Fórmula II con una pureza enantiomérica elevada y con cantidades mínimas de la impureza de oxazolidin-2-ona indeseada. El compuesto de Fórmula II se puede

20 usar directamente sin purificación adicional.

Un procedimiento particularmente preferido de esta invención es la preparación del compuesto (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona (compuesto de Fórmula IIIA). Este compuesto se refiere como el auxiliar quiral más preferido en el documento WO 97/17342, y es un intermedio crítico en el procedimiento estereoselectivo descrito

25 y reivindicado en el documento WO 97/17342. La solicitud completa publicada del documento WO 97/17342 se incorpora como referencia en esta solicitud.

El procedimiento para preparar este compuesto es como sigue:



El procedimiento se lleva a cabo en presencia de una sal de amonio no volátil a una temperatura de 90° a 190°. La reacción se realiza, al comienzo, en un disolvente orgánico inerte con un punto de ebullición mayor que 75°C, a fin de proporcionar una agitación eficaz de los agentes reaccionantes en fundido. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno y similares. La relación de agentes reaccionantes de urea:L-efedrina:sal de amonio es 3:1:1 equivalentes.

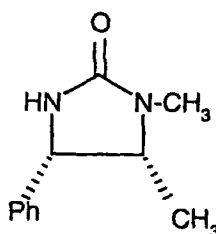
La vasija de reacción se purga con nitrógeno antes de que comience el calentamiento. Durante la reacción, comienza a desprenderse amoníaco cuando la mezcla de reacción alcanza una temperatura de alrededor de 140°. El amoníaco se puede recoger mediante el uso de un depurador ácido. Se debería seguir y controlar la evolución del amoníaco en una velocidad razonable mediante el régimen de calentamiento de la mezcla de reacción.

Después que la reacción se calienta a alrededor de 100° o hasta el punto de ebullición del disolvente, se deja que se separe el disolvente por destilación, y la masa fundida de la reacción se calienta a 160-190°C, preferiblemente 165-180°C, hasta que se termina la reacción. El intervalo de temperatura más preferido es 175-179°C.

El tratamiento con agua da por resultado el compuesto III con una pureza enantiomérica mayor que el 99,9%, y una mejora del rendimiento global de 10-25% sobre los procedimientos publicados. Además, la impureza de oxazolidinona obtenida con el procedimiento publicado más antiguo se produce en una cantidad menor que el 1%.

El compuesto III se puede usar directamente, según se obtiene, en el procedimiento para preparar los compuestos deseados farmacéuticamente importantes, por ejemplo, según se usan dentro del procedimiento descrito en el documento WO 97/17432.

El uso de D-efedrina en el procedimiento particularmente preferido anterior produce el compuesto de Fórmula IIIB.



III B

Este compuesto es útil en la preparación de un número de compuestos farmacéuticos útiles.

Otra ventaja de los auxiliares quirales producidos por el procedimiento de esta invención es que se pueden recuperar de la síntesis asimétrica, y se pueden reusar.

5 Esto da por resultado mayores eficacias económicas.

Sin elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción precedente y los Ejemplos que siguen, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Los siguientes Ejemplos se deben interpretar como meramente ilustrativos, y no como una limitación del alcance de la presente invención.

10

EJEMPLO 1

(4R,5S)-1,5-Dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona

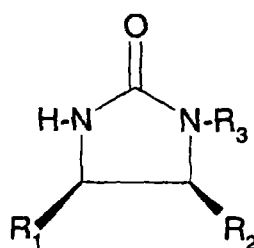
A un reactor de revestido de vidrio 75,7 litros se añadió tolueno (36 l), urea (16,4 Kg, 273,3 moles, 3 equiv.), sulfato de amonio (10,35 Kg, 92,3 moles, 1 equiv.) y L-efedrina (14,36 Kg, 86,9 moles, 1 equiv.). La vasija de reacción se purgó con nitrógeno, y entonces se calentó hasta 98°C para eliminar el tolueno. Después de 40 minutos, se destilaron los 36 l de tolueno. La reacción se calentó a 175°C. Comenzó a desprenderse amoníaco a ~140°C. Después de 1,5 horas de 175°C a 180°C, la HPLC indicó que la reacción había transcurrido hasta su terminación. La vasija de reacción se enfrió hasta alrededor de 105°C, y se extinguió con 27 l de agua. A 57°C, se añadieron 3 l de etanol. La reacción, como una suspensión lechosa, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se transfirió a una centrifugadora de tambor y se recogió. La torta húmeda centrifugada se enjuagó con 60 l de agua, y se recogió dando 11,65 Kg de torta húmeda. La torta húmeda se secó a vacío a 20-25°C durante 14 horas. El peso seco final del producto bruto fue 10,7 Kg (56,25 moles, 65% de rendimiento bruto). Este material se recristalizó en acetonitrilo:agua (93:7): p.f. 174-175°C; [α]_{25/D} -96,3° (c 1,0, CH₂Cl₂); [α]_{25/D} -46° (c 1,0, MeOH).

25

EJEMPLOS 2-5

Siguiendo los procedimientos establecidos en esta memoria y los del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes auxiliares quirales.

30



IIIA

<u>Ejemplo</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
2	2,5-dimetoxifenilo	CH ₃	t-butilo
5 3	4-hidroxifenilo	CH ₃	4-hidroxifenil-2-etilo
4	fenilo	CH ₃	3-(3-metoxifenil)-3-oxo-propilo
5	4-isopropilmercaptopenilo	CH ₃	n-octilo

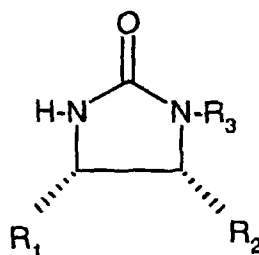
EJEMPLO 6

10 Sustituyendo D-efedrina por la L-efedrina en el procedimiento del Ejemplo 1 da el compuesto (4S,5R)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona.

EJEMPLOS 7-10

Si siguiendo los procedimientos establecidos en esta memoria y los del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes auxiliares quirales.

15



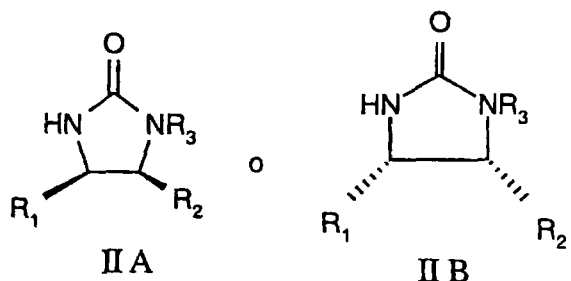
IIIB

<u>Ejemplo</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
7	2,5-dimetoxifenilo	CH ₃	t-butilo
20 8	4-hidroxifenilo	CH ₃	4-hidroxifenil-2-etilo
9	fenilo	CH ₃	3-(3-metoxifenil)-3-oxo-propilo
10	4-isopropilmercaptopenilo	CH ₃	n-octilo

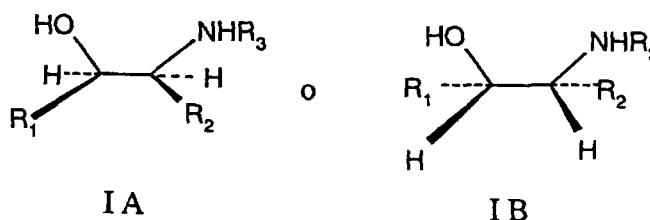
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula IIA o Fórmula IIB:

5



que comprende calentar un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB



10

en el que R_1 es alquilo C_1-C_8 , ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -mercapto o CF_3 , naftilo o naftilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 o CF_3 ;

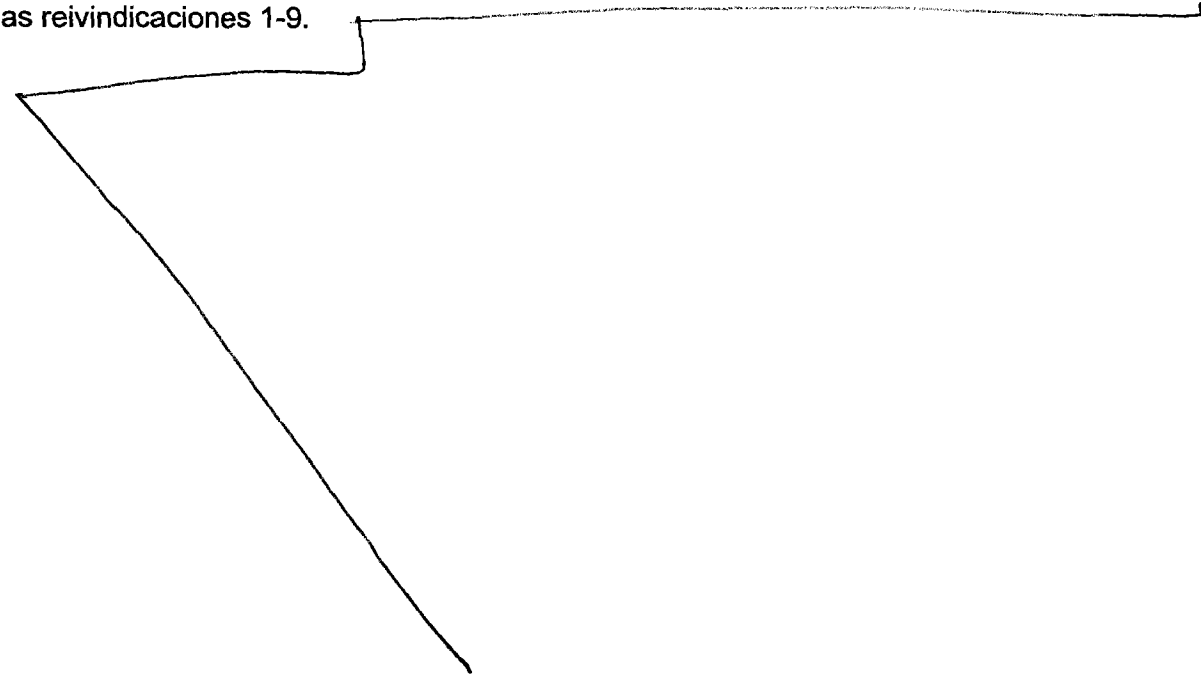
- 15 R_2 es alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , ciclohexilo, fenilo, o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alcoxi C_1-C_6 , metilendioxi o CF_3 ; y

R_3 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 , metilendioxi, CF_3 o dialquilamino, y urea juntos en presencia de una sal de amonio no volátil.

20

2. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo o fenilo sustituido.

25

3. Un procedimiento de la reivindicación 2, en el que R_2 es alquilo.
 4. Un procedimiento de la reivindicación 3, en el que R_3 es alquilo.
 - 5 5. Un procedimiento de las reivindicaciones 1-4, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 75-190°C.
 6. Un procedimiento de la reivindicación 5, en el que la Fórmula IA es L-efedrina.
 - 10 7. Un procedimiento de la reivindicación 6, en el que el procedimiento se lleva a cabo a 160-190°C.
 8. Un procedimiento para la preparación de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-
15 imidazolidin-2-ona, que comprende calentar alrededor de un equivalente de L-efedrina con tres equivalentes de urea y un equivalente de sulfamato de amonio a 175-179°C.
 9. Un procedimiento para la preparación de (4S,5R)-1,5-dimetil-4-fenil-
imidazolidin-2-ona, que comprende calentar alrededor de un equivalente de D-efedrina
20 con tres equivalentes de urea y un equivalente de sulfamato de amonio a 165-180°C.
 10. El compuesto (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona o (4S,5R)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona cuando se prepara mediante el procedimiento de las reivindicaciones 1-9.
- 

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe y reivindica un procedimiento mejorado para elaborar auxiliares quírales importantes.

P. Los folios 14 y 15 son tarjetas #2020124
Agosto 31/2000.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(31) No. DE SOLICITUD: 60/143.110

(72) INVENTORES:

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

Julio 9 de 1999

Lendon Norwood PRIDGEN (fallecido)
Karen PRIDGEN (viuda de Lendon N.Pridgen)

(33) PAÍS:

E.U.A.

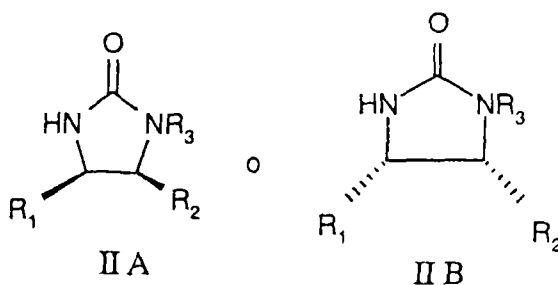
(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

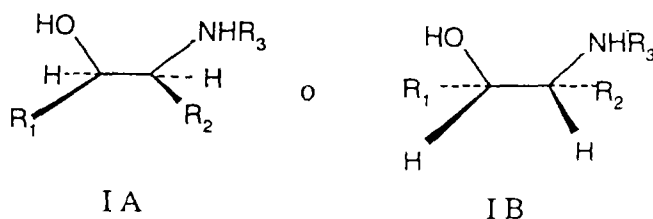
(54) TÍTULO: **PROCEDIMIENTO**

(57) RESUMEN:

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula IIA o Fórmula IIB:



que comprende calentar un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB



en el que R_1 es alquilo C_1-C_6 , ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -mercapto o CF_3 , naftilo o naftilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 o CF_3 ;

R_2 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , ciclohexilo, fenilo, o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alcoxi C_1-C_6 , metilendioxi o CF_3 ; y

R_3 es alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o fenilalquilo C_1-C_6 en el que cada fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, alquilo C_1-C_6 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_6 , metilendioxi, CF_3 o dialquilamino, y urea juntos en presencia de una sal de amonio no volátil.

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 []
- Reivindicaciones 11 []
- Resumen 13 []
- Comprobante de Pago 3 []

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: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-50944

Fecha: 10 de Julio del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo Nº 265, obra el poder
Nº 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-50944

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 ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ 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 ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 10 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00 - 50944

430
2000-08-31

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1459

IPC: A61K³¹/415

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)

Santa Fe de Bogotá, D.C., agosto 31 de 2000

202012

372
2000-08-31

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1459

Radicación n° 00-50944

IPC: A61K 31/415

- -El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo los cuales se refieren a un procedimiento para la preparación de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-imidazolin-2-ona.
- -En la reivindicación 1 no es claro lo que se quiere significar con los términos "amonio no volátil", por no es lo suficientemente claro para determinar de manera inequívoca a que compuesto se refiere.
- -La reivindicación 8 no es clara en la parte donde dice "...calentar alrededor de un equivalente de L-efedrina con tres equivalentes de urea y un equivalente de amonio...", equivalentes de que, o equivalentes en cuanto a que, si se refiere a cantidades, para las reacciones se debe referenciar técnicamente en moles.
- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal, las tarjetas de los archivos temático y propietarios y el extracto para publicación, debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 31 de agosto de 2000.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-09-07

EXPEDIENTE 00-50944

AUTO 2404

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: De acuerdo con lo previsto en los artículos 60 y 61 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y en concordancia con lo establecido en los artículos 12 y 13 del Decreto 117 de 1994, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemento o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 05 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 07 SET 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA