

Drigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

136
138

AS: 82.486

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00033728 00000003 Folios: 21
Fecha (AMD): 2002-12-19 16:03:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION 6
3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

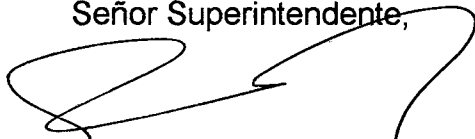
E. S. D.

REF.: Expediente No. 00 033.728 solicitud de Patente a nombre de
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad. EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., según lo acredita el documento de poder protocolizado en la Secretaría General, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 02-80,159 por valor de \$318.000.

Señor Superintendente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
T.P. No.1003 del C.S.J.
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Diciembre 19, 2002
CPB/hsr.

137
139

NIT: 800170017-2

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 00033728 00000008

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-12-19 16:03:56

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

***** CONSIGNACION *****

DE CONSIGNAR	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Nº. PASO
DEPOSITO A CREDITO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5703403	28/11/2002	7,700,000.00

***** D E B E R T O *****

DEBITO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
DEBITO A CREDITO LTDA	112 PTO DGT 1 EXAMEN DE PATENTABILIDAD	318,000.00
	TOTAL :	318,000.00

DEBITO CREDITO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RECEPCION



RECIBO DE DINERO SOLICITADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

138
140
-375
2005-07-21

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Ramiro Castro Duque
Apoderado

Oficio N° 00005944

REFERENCIA	Radicación	00 33728
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31259, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-27
- . Ejemplos: folios 27-33
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 34-39, con correcciones en folio 53
- . Se perdió el derecho a prioridad, de acuerdo a lo establecido en el folio 137

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 16 de la presente solicitud, se refiere a un proceso para la preparación de deramciclano, de fórmula (I), de alta pureza, así como a medicamentos que lo contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/54

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el objeto de la solicitud es un procedimiento para obtener deramciclano que permita purificar el compuesto con más facilidad, por lo tanto, no es

139 HHT

lógico proteger de manera independiente el compuesto deramciclano (que de por sí es conocido en el estado de la técnica). Se recomienda redactar las reivindicaciones 1-4 de tal manera que sean dependientes del proceso de síntesis de las reivindicaciones 5-12 que es el que tiene el carácter novedoso e inventivo de la solicitud.

Los términos “si es necesario” y “si se desea” no delimitan el alcance de la reivindicación 5

La expresión “ventajosamente” de la reivindicación 13 no tiene carácter técnico conocido

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 15-16 que trata de “el uso de los compuestos...”, no es patentable, debido a que los usos no son objeto de patente de acuerdo a la legislación vigente.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la presente solicitud - 10.05.00-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	GB 2065122	“Éteres básicos. Su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen”	24.06.81

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”*

La publicación GB 2065122 revela compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. El ejemplo 15 revela la preparación del compuesto deramciclano.

140
447

Comparando elemento por elemento, el compuesto de las reivindicaciones 1-4 de la presente solicitud es igual al de la anterioridad citada, y puede afectar la novedad de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	GB 2065122	1-4	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 21 JUL. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1015	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

14-10-05

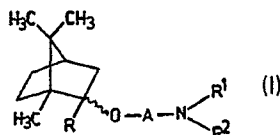
141
~~142~~

(12) UK Patent Application (19) GB (11) 2 065 122 A

- (21) Application No 8039376
 (22) Date of filing 9 Dec 1980
 (30) Priority data
 (31) EE 2715
 (32) 14 Dec 1979
 (33) Hungary (HU)
 (43) Application published
 24 Jun 1981
 (51) INT CL³
 C07C 93/02 A61K 31/38
 31/135 31/395 C07C
 93/12 C07D 295/08
 333/14
 (52) Domestic classification
 C2C 1200 1510 1626 215
 220 221 225 226 227 22Y
 246 250 252 254 25Y 26Y
 290 29X 29Y 30Y 313
 31Y 323 32Y 338 34X
 360 363 364 36Y 43X
 493 500 506 50Y 620 623
 624 634 650 660 662 680
 682 699 770 776 802 80Y
 AA LF LG WH WS WW
 (56) Documents cited
 GB 1204520
 GB 895050
 GB 861900
 (58) Field of search
 C2C
 (71) Applicant
 Egyt Gyógyszerkészítési
 Gyár,
 30 Kereszturi ut, Budapest
 X, Hungary
 (72) Inventors
 Zoltan Budai,
 László Magdany,
 Aranka Lay,
 Tibor Mezei,
 Katalin Grasser,
 Lujza Petőcz,
 Ibolya Kosócszky
 (74) Agent
 Frank B. Dehn & Co.,
 Imperial House, 15/19
 Kingsway, London, WC2B
 6UZ

(54) Basic Ethers, Their Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing the Same

(57) The invention relates to novel basic ethers of the general formula (I) and pharmaceutically acceptable acid addition salts and quaternary salts thereof,



wherein

R¹ and R² may be the same or different and represent a C₁₋₅ alkyl group or a C₃₋₆ cycloalkyl group or they form, together with the adjacent nitrogen atom, a heterocyclic ring containing 4—7 carbon atoms and

optionally a further hetero atom, e.g. an oxygen, sulfur or nitrogen atom, and this latter may be optionally substituted by a C₁₋₃ alkyl, benzyl or phenyl group, R represents a phenyl, phenyl-(C₁₋₃ alkyl) or thienyl group optionally substituted by one or more halogen or C₁₋₃ alkoxy substituent(s), A represents a C₂₋₅ straight or branched alkylene chain, and  represents a valence bond of α or β configuration.

The new compounds of the general formula (I) possess valuable anticonvulsive, motility inhibiting, hexobarbital narcosis potentiating and analgesic effects, which are, in the case of certain compounds, complemented by weak antiserotonin, gastro-intestinal tract-inhibiting and antiinflammatory effects, and they can be applied to advantage in therapy.

GB 2 065 122 A

Analysis for $C_{26}H_{38}ClNO_5$ (480.06):

Calculated: C: 65.05% H: 7.98% Cl: 7.39% N: 2.91%
 Found: C: 64.9% H: 8.04% Cl: 7.24% N: 2.83%

Example 12

5 Preparation of $(\pm)$ -2-(p-chloro-benzyl)-2-(2'-dimethylamino-ethoxy)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane 5

On starting from 3.9 g (0.1 mole) of sodium amide, 27.9 g (0.1 mole) of $(\pm)$ -2-(p-chloro-benzyl)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-ol and 14.9 g (0.11 moles) of 1-diethylamino-2-chloro-ethane, one proceeds in the way as specified in Example 1.

10 Yield: 35.4 g (93.7%) of a pale yellow viscous oil 10
 B.p.: 162—167°C/26.7 Pa
 Hydrogen fumarate, m.p.: 110—112°C

$$K \left(\frac{\text{octanol}}{\text{water}} \right) = 5.64$$

Analysis for $C_{27}H_{40}ClNO_5$ (494.08):

15 Calculated: C: 65.64% H: 8.16% Cl: 7.17% N: 2.83% 15
 Found: C: 65.12% H: 8.31% Cl: 7.08% N: 2.77%

Example 13

Preparation of (+)-2-p-chlorophenyl-2-(3-dimethylamino-2-methylpropoxy)-1,7,7-trimethylbicyclo(2,2,1)heptane

20 On starting from 3.9 g (0.1 mole) of sodium amide, 26.5 g (0.1 mole) of (+)-2-(p-chloro-phenyl)- 20
 1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-ol and 16.5 g (0.11 mole) of 1-dimethylamino-2-methyl-3-chloro-propane, one proceeds in the way as specified in Example 1.

Yield: 32.3 g (88.7%) of a pale yellow oil
 B.p.: 154—158°C/26.7 Pa
 25 Hydrogen fumarate, m.p.: 159.5—162.5°C 25

$$K \left(\frac{\text{octanol}}{\text{water}} \right) = 2.47$$

Analysis for $C_{26}H_{38}ClNO_5$ (480.06):

Calculated: C: 65.05% H: 7.98% Cl: 7.38% N: 2.91%
 Found: C: 65.30% H: 8.15% Cl: 7.38% N: 3.03%

30 Example 14 30

Preparation of $(\pm)$ -2-(3'-dimethylaminopropoxy)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane

On starting from 3.6 g (0.1 mole) of sodium amide, 23.04 g (0.1 mole) of $(\pm)$ -2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)-heptan-2-ol and 13.4 g (0.11 moles) of 1-dimethylamino-3-chloro-propane, one proceeds in the way as specified in Example 1.

35 Yield: 28.6 g (90.64%) of a pale yellow oil 35
 B.p.: 157—160°C/160 Pa
 Hydrogen fumarate, m.p.: 169.5—171.5°C

Analysis for $C_{25}H_{37}NO_5$ (431.58):

40 Calculated: C: 69.58% H: 8.64% N: 3.24% 40
 Found: C: 69.65% H: 8.36% N: 3.18%

Example 15

Preparation of $(\pm)$ -2-(2'-dimethylaminoethoxy)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane

3.9 g (0.1 g atom) of potassium metal are added to 100 ml of anhydrous xylene, and the mixture is reacted with 23.04 g (0.1 mole) of $(\pm)$ -2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-ol under
 45 vigorous stirring. When the formation of hydrogen gas has ceased, a solution of 10.3 g (0.11 moles) of 45
 1-dimethylamino-2-chloro-ethane in 30 ml of anhydrous xylene is introduced, under further stirring. The reaction mixture is kept at 100°C for 6 hours, then washed thrice with 50 ml of water, and extracted with a solution of 15 g (0.1 mole) of tartaric acid in 80 ml of water or with 0.11 mole of diluted aqueous hydrochloric acid. The aqueous phase is made alkaline to pH 10 with an aqueous
 50 solution of potassium hydroxide of 20% under cooling (at 0—5°C). The base separated as an oil is 50
 extracted with ether. After distilling off the solvent the residue is either purified with fractionated

Example 20**Preparation of ($\pm$)-2-dimethylaminoethoxy-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane**

- Into a flask equipped with a stirrer and filled with nitrogen there are weighed 60 ml of anhydrous ether and 3.3 g of lithium metal cut in small pieces. After starting the stirrer, 1—2 ml from 31.3 g (0.2 mole) of bromobenzene are added. The remaining bromobenzene is diluted with 60 ml of anhydrous ether and added to the reaction mixture, which is kept boiling. After the total amount of bromobenzene is added, the mixture is kept boiling for an hour, then cooled to room temperature and excess lithium is filtered off. Thereafter the solution is reacted with a solution of 27.4 g (0.18 moles) of ($\pm$)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-one in 50 ml of anhydrous ether under stirring, and the mixture is kept boiling for two hours. Then a solution of 18.54 g (0.198 moles) of 1-dimethylamino-2-chloroethane in 20 ml of anhydrous ether is added. After refluxing for a few hours the reaction is completed. The mixture is cooled to room temperature and washed several times with water until neutral. Then a solution of 20.88 g (0.18 mole) of fumaric acid in 200 ml of water is added, and the mixture is stirred for two hours. The crystals are filtered off and dried.
- Yield: 68.9 g (91.7%) of ($\pm$)-2-dimethylaminoethoxy-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane hydrogen fumarate
- M.p.: 180—182°C

Analysis for $C_{24}H_{35}NO_5$ (417.55)

- | | | | | |
|-------------|-----------|----------|----------|--|
| Calculated: | C: 69.03% | H: 8.45% | N: 3.35% | |
| Found: | C: 68.93% | H: 8.40% | N: 3.27% | |

Example 21**Preparation of ($\pm$)-2-benzyl-2[3-(N-cyclohexyl-N-methylamino)propoxy]-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane**

- On starting from 2.4 g (0.1 mole) of sodium hydride 24.4 g (0.1 mole) of ($\pm$)-2-benzyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo-(2,2,1)heptane-2-ol, 41.5 g (0.11 moles) of 1-(N-cyclohexyl-N-methyl amino)-3-chloropropane, 140 ml of anhydrous toluene and 64 ml of anhydrous dimethylformamide, the reaction is effected at 80°C in the way as specified in Example 2.
- Yield: 37.56 g (94.7%)
- Hydrogen fumarate, m.p.: 186°C (decomp.)

- Analysis for $C_{31}H_{47}NO_5$ (513.73):
- | | | | | |
|-------------|-----------|----------|----------|--|
| Calculated: | C: 72.48% | H: 9.22% | N: 2.73% | |
| Found: | C: 72.50% | H: 9.31% | N: 2.70% | |

Example 22**Preparation of ($\pm$)-2-(p-methoxyphenyl)-2-(3'-dimethylamino-propoxy)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptane**

- a. 4.8 g (0.2 g atom) of granulated magnesium metal are added to a solution of 37.4 g (0.2 moles) of 4-bromo-anisole. The Grignard-reagent thus-obtained is reacted with a solution of 30 g (0.2 moles) of ($\pm$)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-one in 20 ml of anhydrous ether. After refluxing for a few hours the Grignard complex is decomposed with a solution of 24 g of ammonium chloride in 80 ml of ice-cold water. The ether phase is separated, dried over magnesium sulfate and made free of solvent in vacuo. The residue of the evaporation is purified by fractionated distillation in vacuo.
- Yield: 43.9 g (84.4%) of a colourless viscous oil
- B.p.: 155—165°C/173 Pa
- b. On starting from a 50% suspension of 7.8 g (0.1 mole) of sodium amide in benzene, 26.03 g (0.1 mole) of ($\pm$)-2-(p-methoxyphenyl)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptan-2-ol and 13.4 g (0.11 moles) of 1-dimethylamino-3-chloropropane, one proceeds in the way as specified in Example 1.
- Yield: 29.7 g (85.96%) of a pale yellow viscous oil
- Hydrogen fumarate, m.p.: 149—151°C

Analysis for $C_{28}H_{39}NO_6$ (461.6):

- | | | | | |
|-------------|-----------|----------|----------|--|
| Calculated: | C: 67.65% | H: 8.52% | N: 3.03% | |
| Found: | C: 68.01% | H: 8.61% | N: 3.11% | |