

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

449
185

Radicación : 3-98846- -14-0 Fecha: 2009-11-18 10:25:51
Trámite : 11 PATENTE IYI
Evento : 379 FASE NACIONAL II
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : HUMBERTO RUBIO CAMACHO Folios 1

Señor (a) (es)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
CRA. 7 NO. 74 - 64, OF. 506
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 57846
Fecha : 17/11/2009
Expediente : 3-98846
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

j Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

A) contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 28- 55 Int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 - Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

445
186

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Secretaría General

E. _____ S. _____ D. _____

REF: Expediente No.: 03-98846
Marca: Derivados sustituidos de la 2ª pmdina.
Clase: PI
Resolución No.: 57846

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, por medio del presente escrito solicito a ese Despacho me sea notificada oficialmente la Resolución No. 57846 de ~~noviembre~~ 17 de 2.009, correspondiente al Expediente de la referencia; por lo cual solicito sea entregada copia de la Resolución, a mi dependiente.



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

YOLANDA CORTES

C.C. 51.907.772 Btá.
SE ANEXA MEMORIAL

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 5 7 8 4 6

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP 02/05078 de fecha 08 de mayo del 2002, fue radicada en esta Superintendencia el 07 de noviembre del 2003 bajo el número 03098846, para que se dé comienzo a la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 554 del 29 de julio del 2005, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 170 a 178 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el número 03-098846-00012-0000 del 08 de septiembre del 2009, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 183 a 187 con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El nuevo capítulo reivindicatorio se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se 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*".

117
189

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 5 7 8 4 6

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 6 contenidas en los folios 183 a 187, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para la misma el privilegio de patente solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

" DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA "

Clasificación IPC: C 07 D 213/36, A 61 K 31/435.

Reivindicación(es): 1 a 6 **Folio(s):** 183 a 187

Titular(es): GRUNENTHAL GMBH.

Domicilio(s): Aachen, Alemania.

Inventor(es): Bernd Sundermann, Corinna Maul, Helmut Buschmann y Barbara Heller.

Prioridad N°: 101 23 163.6 **Fecha:** 09 de mayo del 2001 **País:** DE.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 02/05078 **Fecha:** 08 de mayo del 2002.

Vigente desde: 08 de mayo del 2002 **Hasta:** 08 de mayo del 2022

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **57846**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de Grünenthal GmbH., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

17 NOV. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Carrera 7 N° 74 – 64, Of. 506.
Bogotá D.C.

W

[54] ANALGETIC COMPOUNDS,
COMPOSITIONS AND PROCESS OF
TREATMENT

- [75] Inventor: Daniel Lednicer, Evansville, Ind.
 [73] Assignee: The Upjohn Company, Kalamazoo, Mich.
 [21] Appl. No.: 263,840
 [22] Filed: May 15, 1981

Related U.S. Application Data

- [60] Continuation of Ser. No. 897,105, Apr. 17, 1978, abandoned, Division of Ser. No. 783,806, Apr. 1, 1977, Pat. No. 4,113,866.
 [51] Int. Cl.³ A10N 33/02; A10N 37/30; C07C 87/34
 [52] U.S. Cl. 424/330; 424/316; 260/501.18; 564/306
 [58] Field of Search 564/306, 337, 338; 260/501.18; 424/316, 330

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

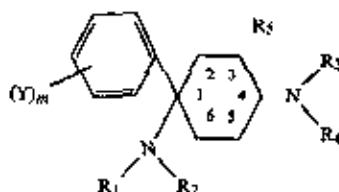
4,113,866 9/1978 Lednicer 564/306 X

Primary Examiner—Robert V. Hines

Attorney, Agent, or Firm—William G. Jameson; John J. Killinger

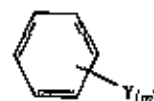
[57] ABSTRACT

Novel compounds of the formula:



wherein R₁ is a variable consisting of hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, CH₂-alkenyl wherein alkenyl is from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, cycloalkylmethyl

of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive; R₂ is a variable consisting of hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, inclusive, with the proviso that R₁ and R₂ cannot both be hydrogen at the same time; Y is a variable consisting of alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkanoyloxy from 2 to 5 carbon atoms, inclusive, alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyloxy of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, benzyloxy; m is an integer 0, 1, 2; R₃ is a variable consisting of hydrogen and alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; R₄ is a variable consisting of alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, CH₂-alkenyl wherein alkenyl is of from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, and arylalkyl wherein alkyl is from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and aryl is



wherein Y' is CF₃, halogen, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; and R₃ and R₄ when taken together with the nitrogen atom to which they are attached can form saturated heterocycles of from 5 to 7 ring members, a second hetero atom of said ring can be oxygen or nitrogen, e.g., morpholine, piperazine, and said heterocycles can be monosubstituted having a total of up to 9 carbon atoms, with the proviso that when



is pyrrolidinyl, then m=1, 2, having analgettic activity in humans and animals are prepared in unit dosage forms. The compositions are useful in relieving pain by administering orally, parenterally, and rectally to humans and animals.

11 Claims, No Drawings

The foregoing tablets are useful for treatment of arthritic pain in adult humans by oral administration of 1 tablet every 12 hours.

EXAMPLE 22

Tablets

One thousand oral tablets, each containing 50 mg. of 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane and a total of 400 mg. of chlorphenesin carbamate are prepared from the following types and amounts of materials:

1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexanone: 50 g.
Chlorophenesin Carbamate: 400 g.
Lactose: 50 g.
Corn starch: 50 g.
Calcium stearate: 2.5 g.
Light liquid petrolatum: 5 g.

The ingredients are thoroughly mixed and slugged. The slugs are broken down by forcing through a number sixteen screen. The resulting granules are then compressed into tablets, each containing 50 mg. of 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane and 400 mg. of chlorphenesin carbamate.

The foregoing tablets are useful for treatment of low back pain by the oral administration of 1 tablet every six hours.

EXAMPLE 23

Oral syrup

One thousand ml. of an aqueous suspension for oral use, containing in each 5 ml. dose, 100 mg. of 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane is prepared from the following types and amounts of ingredients:

1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane: 20 g.
Citric acid: 2 g.
Benzoic acid: 1 g.
Sucrose: 700 g.
Tragacanth: 5 g.
Lemon oil: 2 ml.
Deionized water q.s.: 1000 ml.

The citric acid, benzoic acid, sucrose, tragacanth, and lemon oil are dispersed in sufficient water to make 850 ml. of solution. The 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane is stirred into the syrup until uniformly distributed. Sufficient water is added to make 1000 ml.

The composition so prepared is useful in the treatment of headache in adult humans at a dose of 1 teaspoonful 4 times a day.

EXAMPLE 24

Parenteral solution

A sterile aqueous solution for intramuscular use, containing in 1 ml. 25 mg. of 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane is prepared from the following types and amounts of materials:

1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane hydrochloride: 30 g.
Lidocaine hydrochloride: 4 g.
Methylparaben: 2.5 g.
Propylparaben: 0.17 g.
Water for injection q.s.: 1000 ml.

The ingredients are dissolved in the water and the solution sterilized by filtration. The sterile solution is filled into vials and the vials sealed.

EXAMPLE 25

Suppository, rectal

One thousand suppositories, each weighing 2.5 g. and containing 100 mg. of 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane are prepared from the following types and amounts of ingredients:

1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane: 100 g.
Propylene glycol: 162.5 g.
Polyethylene glycol 4000 q.s.: 2300 g.

The 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane is added to the propylene glycol and the mixture milled until the powders are finely divided and uniformly dispersed. The polyethylene glycol 4000 is melted and the propylene glycol dispersion added slowly with stirring. The suspension is poured into unchilled molds at 40° C. The composition is allowed to cool and solidify and then removed from the mold and each suppository foil wrapped.

The suppositories are useful in the treatment of headache by the insertion rectally of 1 suppository every six hours.

EXAMPLE 26

Compositions are similarly prepared following the procedure of the preceding Examples 19 through 25 substituting an equimolar amount each of 1-dimethylamino-4-N-morpholino-1-phenylcyclohexane;

1-dimethylamino-4-(N-piperidino)-1-phenylcyclohexane;

1-dimethylamino-4-(N-allyl-N-methylamino)-1-(p-chlorophenyl)cyclohexane;

1-(m-hydroxyphenyl)-1-dimethylamino-4-morpholinocyclohexane;

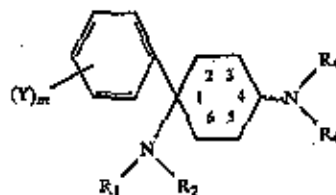
1-n-butylmethylamino-1-(p-chlorophenyl)-4-N-morpholinocyclohexane;

1-(m-hydroxyphenyl)-1-(n-butylmethylamino)-4-N-morpholinocyclohexane; or

1-(m-hydroxyphenyl)-1-(methyl-n-butylamino)-4-(N-pyrrolidinyl)cyclohexane or their pharmacologically acceptable salts for the 1-(p-chlorophenyl)-1-dimethylamino-4-(N-morpholino)cyclohexane of the Examples.

1 claim:

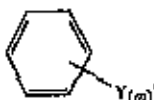
1. A compound of the formula:



wherein R_1 is hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or cycloalkylmethyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive; R_2 is hydrogen, or alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, inclusive, with the proviso that R_1 and R_2 cannot both be hydrogen at the same

45
152
191

time; Y is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyloxy of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or benzyloxy; m is an integer 0, 1, or 2; R_3 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; R_4 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is of from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, and arylalkyl wherein alkyl is from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and aryl is

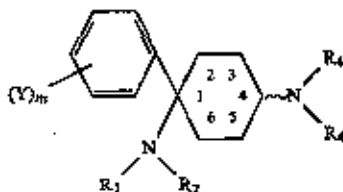


wherein Y' is CF_3 , halogen, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; and its acid addition salts.

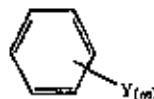
2. A compound according to claim 1 in its less polar form.

3. A compound according to claim 1 which is 1-p-chlorophenyl-1-dimethylamino 4-(N-allyl-N-methylamino)cyclohexane.

4. A composition for relief of pain comprising an analgetic amount of a compound of the formula:



wherein R_1 is hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or cycloalkylmethyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive; R_2 is hydrogen, or alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, inclusive, with the proviso that R_1 and R_2 cannot both be hydrogen at the same time; Y is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyloxy of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or benzyloxy; m is an integer 0, 1, or 2; R_3 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; R_4 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is of from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, and arylalkyl wherein alkyl is from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and aryl is



wherein Y' is CF_3 , halogen, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and alkoxy of from 1 to 4 carbon

atoms, inclusive; or its pharmacologically acceptable salts, in association with a pharmaceutical carrier.

5. A composition according to claim 4 wherein the compound of the Formula is in its less polar form.

6. A composition according to claim 4, in unit dosage form where the concentration of the compound is from 5 to 500 mg. per dosage unit.

7. A composition according to claim 4 wherein the compound is 1-p-chlorophenyl-1-dimethylamino-4-(N-allyl-N-methylamino)cyclohexane.

8. A method for the relief of pain comprising the systemic administration to a human or animal of an analgetic amount of a compound of the formula:



wherein R_1 is hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or cycloalkylmethyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive; R_2 is hydrogen, or alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, inclusive, with the proviso that R_1 and R_2 cannot both be hydrogen at the same time; Y is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyloxy of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, or benzyloxy; m is an integer 0, 1, or 2; R_3 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; R_4 is alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, CH_2 -alkenyl wherein alkenyl is of from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, and arylalkyl wherein alkyl is from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and aryl is



wherein Y' is CF_3 , halogen, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; or its pharmacologically acceptable acid addition salts.

9. The method of claim 8 wherein the compound of the Formula is in its less polar form.

10. The method of claim 8 wherein the compound is administered in an amount of from 0.1 mg. to 7 mg. per kg. body weight of the said human or animal.

11. The method of claim 8 wherein the compound administered is 1-p-chlorophenyl-1-dimethylamino-4-(N-allyl-N-methylamino)cyclohexane.

* * * * *



US005801201A

United States Patent [19]

Graudums et al.

[11] Patent Number: 5,801,201

[45] Date of Patent: Sep. 1, 1998

[54] 1-PHENYL-2-DIMETHYLAMINOMETHYL-CYCLOHEXAN-1-OL COMPOUNDS AS PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS

[75] Inventors: Ivars Graudums, Stolberg; Werner Winter, Aachen; Ernst Franks, Stolberg; Wolfgang Werner Alfred Strassburger, Wuersele; Elmar Josef Friderichs, Stolberg, all of Germany

[73] Assignee: Gruenthal GmbH, Aachen, Germany

[21] Appl. No.: 769,744

[22] Filed: Dec. 19, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 20, 1995 [DE] Germany 195 47 766.9

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/135; C07K 217/56

[52] U.S. Cl. 514/646; 514/647; 564/440; 564/442; 564/443

[58] Field of Search 564/440, 442, 564/443; 514/646, 647

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,652,589 3/1972 Flick et al. 548/578

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

616646 4/1962 Belgium
997399 4/1964 United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

Sawa, Yoichi et al., "1-Substituted 2-(dimethylaminomethyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexanols", *Chemical Abstracts*, vol. 87, No. 7, Aug. 15, 1977.

Kato, Takeshi et al., "Synthesis of N-substituted (6-benzyl-4,4-dimethyl-2-cyclohexenyl) methylamines and related compounds", *Chemical Abstracts*, vol. 101, No. 3, Jul. 16, 1984.

Reichert et al., "Aminomethylierungsprodukte alkylsubstituierter Cyclohexanone", *Arzneimittel-Forsch.*, No. 13, pp. 991-999 (1963).

Krapcho et al., "Solvolysis Studies of Cycloalkylcarbinyl Tosylates . . .", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 36, No. 1, pp. 146-157, 1971.

Shiotani et al., "Studies on Structure-Activity Relationship of Analgesics. XIII Syntheses of Homobenzenomorphans and Related Compounds", *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 20, pp. 277-283, 1972.

Hwu Jr., et al., "Total Synthesis of (+)-Androst-4-en-3-one-carboxylic Acid", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pp. 721-723 (1984).

Gray et al., "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. CLXXXI. Further Studies of Remote Group Interactions after Electron Impact in 4-Substituted Cyclohexanones", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 35, No. 5, May 1970.

Goodman and Gilman, Chapters 21 and 22, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, New York, 1990, pp. 485-573.

Ravilla et al., "Derivados Del Ciclohexano 4,4-Disustituido", *Anales de Quimica*, vol. 69, pp. 915-920 (1973).

Raffa et al., "Complementary and Synergistic Antinociceptive Interaction between the Enantiomers of Tramadol", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 267, No. 1, p. 340 (1993).

Raffa et al., "Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, and Atypical Opioid Analgesic", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 260, No. 1, pp. 275-285 (1992).

Litchfield et al., "A Simplified Method of Evaluating Dose-Effect Experiments", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 96, pp. 99-113 (1949).

D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 72, pp. 74-79 (1941).

Primary Examiner—Richard L. Raymond
Attorney, Agent, or Firm—Evenson, McKeown, Edwards & Lenahan, PLLC

[57] ABSTRACT

1-phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-ol compounds, methods of preparing them and the use of these compounds in drugs are described.

8 Claims, No Drawings

D2
147
152
167

149 184 195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	03-098846
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	63.1
	Folios	11

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP02/05078</u>		
Fecha de Presentación Interna.	<u>08 de Mayo de 2002</u>		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 12 a 59 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 60 a 83 como se radicó inicialmente
Folios 127 a 143 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 01
09 de Mayo de 2001, DE, 10123163.6
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 127 a 143

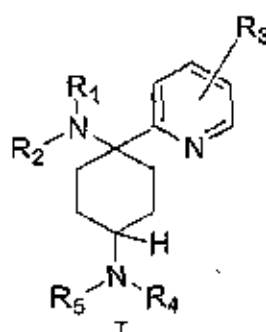
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 09 de Mayo de 2001 y su correspondiente documento, se aceptaron para el estudio de patentabilidad según concepto técnico 0982.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina con fórmula general I, que actúan sobre el sistema de receptor de nociceptina/ORL1 (Ver folio 17)



Reivindicación 1-5: Derivados sustituidos

Reivindicación 6-7: Medicamento

Reivindicación 8-9: Uso

Reivindicación 10-11: Proceso de preparación

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina (Ver folios 15, 76)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona medicamentos que contienen compuestos de fórmula I.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** C07D 213/36, A61K31/435

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- No se encontraron datos comparativos de las ventajas técnicas y el efecto superior de los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina con lo previamente descrito en el estado de la técnica.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 referida a los derivados sustituidos en sus radicales R_1 y R_2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$. El solicitante debe especificar y aclarar el tipo de anillo al cual se refiere.
- Los radicales R_7 , R_8 , R_9 y R_{12} se encuentran descritos de forma general y amplia pues no se especifica la clase o tipo de sustituciones dentro del campo de la química orgánica.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- Las reivindicaciones 8 y 9, se refieren al uso de los derivados, las cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

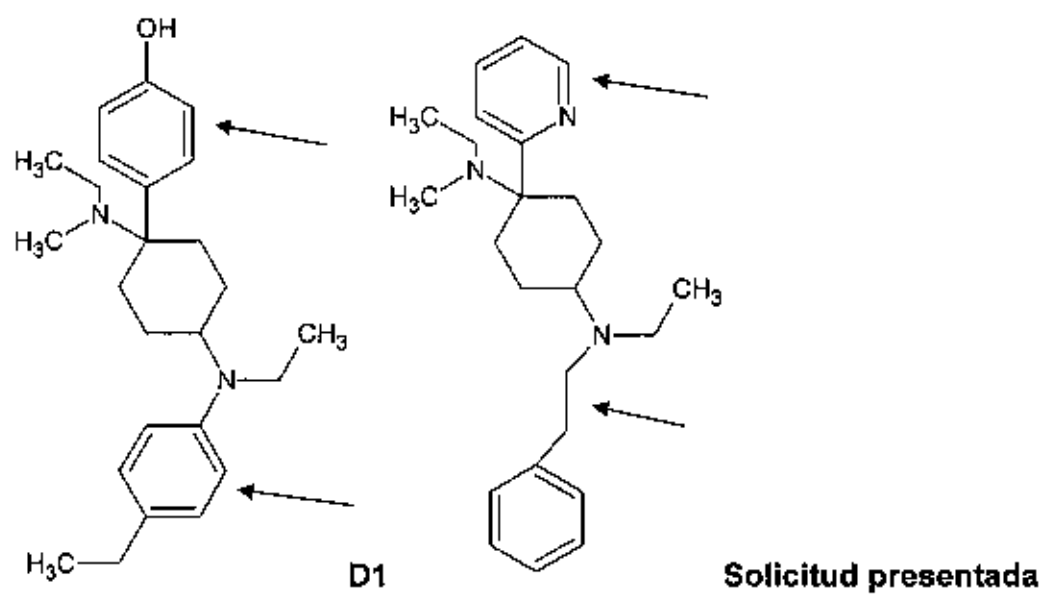
157
198

1/52

Donde R_1 puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
 R_2 puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
 Y puede ser alquilo, halógeno, hidroxil
 R_3 es alquilo de 1-4 carbonos
 R_4 es alquilo de 1-4 carbonos, arilalquilo donde el alquilo es 1-4 carbonos

(Ver reivindicación 1, columna 46, líneas 51-68 y columna 47, líneas 1-10)

Al realizar los reemplazos en la estructura química se encuentra el siguiente compuesto:



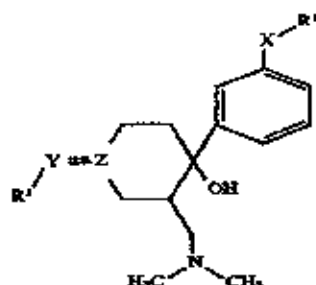
La diferencia con la solicitud presentada es el cambio del arilo sustituido (**D1**) por un heteroarilo y la inversión de la cadena arilalquilo (**D1**) por una cadena alquilarilo.

El solicitante debe demostrar el efecto inesperado y la ventaja superior frente a los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica, reemplazando el anillo arilo sustituido con un **heteroarilo** y utilizando una **cadena alquilarilo** en el nitrógeno en la posición 4 del ciclohexano en vez de una cadena arilalquilo.

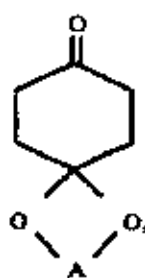
El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles **“para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina”**, sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en **D1** colocando un anillo de **piridina** y cambiando la posición del radical arilalquilo a **alquilarilo** en la solicitud presentada; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad inventiva. Por lo tanto la solicitud presentada carece de nivel inventivo.

Proceso de Preparación

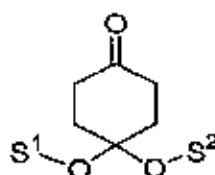
D2 enseña la preparación de compuestos de fórmula I a partir de un ciclohexanona de fórmula XV con un grupo protector alquilo (Ver columna 9, líneas 45-51) obtenida mediante de reacciones de aminación y reducción:



El solicitante parte de una ciclohexanona protegida de fórmula II para la preparación de los compuestos de la solicitud presentada mediante reacciones de aminación, acilación, alquilación y reducción.



D2



II

El solicitante utiliza compuestos previamente conocidos para la preparación de derivados de aminociclohexano.

El solicitante debe demostrar su aporte al estado de la técnica del proceso de preparación pues para el experto en la materia es evidente la síntesis de los compuestos de la solicitud presentada a partir de una ciclohexanona con grupos protectores tal como se referencia en D2, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4,447,454	1-7	Nivel Inventivo
D2	US 5,801,201	10-11	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante no anexa los datos comparativos con los compuestos en el estado de la técnica que demuestren su efecto inesperado y ventajas superiores, y cuya afinidad por los receptores ORL1 se encuentra mayor a partir del 10% en concentraciones de 1µM.

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

154
200

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

16 MAYO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.0998

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-098846-00018-0004

Fecha: 2013-05-29 17:03:52
Tra. 11 PATENTE(IYI)
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 323 ANUALIDADES
Folios: 2

707

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.03-098846
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **GRÜNENTHAL**
GMBH. Certificado 601

Por Resolución No.57846 del 17 de Noviembre de 2009 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención para DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4- DIAMINA, certificado 601 a nombre de GRÜNENTHAL GMBH.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo N° por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Mayo de 2013 y el 08 de Mayo de 2014.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura