

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-053826- -00003-0000

Fecha: 2007-08-14 17:02:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 536 PERICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 05.053.826
Asunto : Solicitud de Patente para **PROCESO PARA PREPARAR 2,6-DIAMINO-4,5,6,7-TETRAHIDRO-BENZOTIAZOL.**
Solicitante : CIPLA LIMITED
Clase : A61K 031/428, A61P 025/016
Publicada en : La Gaceta No. 573 Del 28 de febrero de 2007
Fecha de Solicitud : 2 de junio de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$202.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12092 841 002 2
MSMASGID-105210WPC12092
No. M-2007-105210MSM

86
56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-053826- -00003-0000

Fecha: 2007-08-14 17:02:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 61,601
FECHA : JULIO 31 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769915	31/07/2007	55,200,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

0010:12092-841002-2

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-53826

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 573 DE

FECHA 28 DE FEBRERO DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 30 DE MAYO DE 2007

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑴ Anmeldenummer: 85116016.8

⑸ Int. Cl.⁴: **C 07 D 277/82**
A 61 K 31/425

⑵ Anmeldetag: 16.12.85

⑶ Priorität: 22.12.84 DE 3447075
13.03.85 DE 3508947

⑷ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.07.86 Patentblatt 86/27

⑹ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑺ Anmelder: Dr. Karl Thomas GmbH
Postfach 1765
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

⑽ Erfinder: Griss, Gerhart, Dr. Dipl.-Chem.
verstorben(DE)

⑾ Erfinder: Schnelder, Claus, Dr. Dipl.-Chem.
Albrecht-Dürer-Strasse 19
D-6507 Ingelheim/Rhein(DE)

⑿ Erfinder: Hurmaus, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem.
Sicherstrasse 19
D-7950 Biberach 1(DE)

⓫ Erfinder: Koblinger, Walter, Prof. Dr.
Belghofergasse 27
A-1121 Wien(AT)

⓬ Erfinder: Pichler, Ludwig, Dr.
Gusshausstrasse 24/11
A-1040 Wien(AT)

⓭ Erfinder: Bauer, Rudolf, Dr.
Aarstrasse 4
D-6200 Wiesbaden(DE)

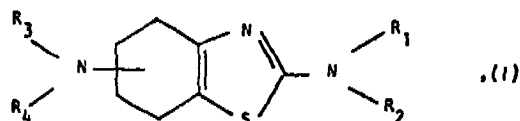
⓮ Erfinder: Mierau, Joachim, Dr.
An den Wälden 3
D-6500 Mainz 33(DE)

⓯ Erfinder: Hinzen, Dieter, Prof. Dr.
Konrad-Adenauer-Strasse 26
D-6501 Zornheim(DE)

⓰ Erfinder: Schingnitz, Günter, Dr.
Unter den Gärten
D-6550 Bad Kreuznach 14(DE)

①④ Tetrahydro-benzthiazole, deren Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

①⑤ Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Tetrahydrobenzthiazole der allgemeinen Formel



in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe, eine Alkanoylgruppe, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe, wobei die oben erwähnten Phenylkerne jeweils durch 1 oder 2 Halogenatome substituiert sein können.

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe.

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe, eine Alkanoylgruppe, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe, wobei

der Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe bedeuten, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

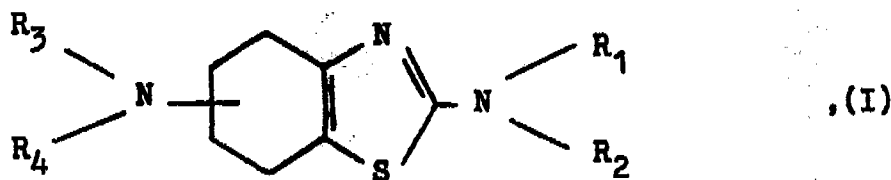
Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der einer der Reste R₁ oder R₂ oder beide der Reste R₁ und R₂ einen Acylrest bedeuten, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf das Zentralnervensystem und/oder den Kreislauf.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an und für sich bekannten Verfahren herstellen.

89

Patentansprüche

1. Tetrahydro-benzthiasole der allgemeinen Formel



in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6
 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit je-
 weils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1
 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalka-
 noylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
 teil, wobei die oben erwähnten Phenylkerne jeweils durch 1
 10 oder 2 Halogenatome substituiert sein können,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4
 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7
 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlen-
 15 stoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 3
 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7
 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoyl-
 gruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
 wobei der Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome
 20 substituiert sein kann,

Conformational Analysis. II. The 2-Bromo-4-t-butylcyclohexanones

Norman L. Allinger, and Janet Allinger

J. Am. Chem. Soc., 1958, 80 (20), 5476-5480 • DOI: 10.1021/ja01553a041

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on December 23, 2008

More About This Article

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/ja01553a041> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



ACS Publications
High quality. High impact.

Journal of the American Chemical Society is published by the American Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington, DC 20036

done in carbon tetrachloride solution employing the fingerprint region of the infrared spectra of pure Ie, Ia and the equilibrated mixtures, the four most suitable wave lengths being chosen.

For the equilibrium $Ie \rightleftharpoons Ia$ in carbon tetrachloride the experimentally determined equilibrium constant was 3.5. This value corresponds to a free energy change of -0.75 kcal./mole (27°). The equilibrium constant established for the dioxane solution was 1.7 and the calculated change in free energy was -0.32 kcal./mole (29°). The percentages of axial conformational isomer in the equilibrium $Ie \rightleftharpoons Ia$ in carbon tetrachloride and dioxane solution are given in Table II and are compared to those values estimated in the earlier study for 2-bromocyclohexanone. The data for the two systems are certainly in reasonable agreement.

TABLE II

PERCENTAGE OF AXIAL CONFORMER AT EQUILIBRIUM

Solvent	2-Bromocyclohexanone	2-Bromo-4- <i>t</i> -butylcyclohexanone
Carbon tetrachloride	74% ^a	78% ^b
Dioxane	67% ^a 51% ^c	63% ^b

Method of analysis: ^a Ratio of the extinction coefficients of the infrared carbonyl absorption maxima of 2-bromocyclohexanone and cyclohexanone.³ ^b This study, see Experimental for details. ^c Dipole moment studies.⁴

Molecular Weight Determinations.—A mixture of *cis*- and *trans*-2-bromo-4-*t*-butylcyclohexanone (infrared analysis estimated 53% Ie, 47% Ia) had an experimentally determined effective molecular weight 1.2 times greater than the actual molecular weight in cyclohexane solution at a total molal concentration close to that employed for the infrared studies. 4-*t*-Butylcyclohexanone (II) was also slightly complexed in cyclohexane at a similar molal concentration, the ratio of the effective to the actual molecular weight being 1.1. The amount of complexing determined for these compounds in cyclohexane solution was extremely small compared to the corresponding values of 2.7 and 4.8 found³ for 2-bromocyclohexanone and cyclohexanone, respectively. This difference, and also that found in the infrared spectra, shows that the *t*-butyl group does make some change in the properties of the carbonyl group.

Summary.—The infrared and ultraviolet spectral characteristics established for *cis*- and *trans*-2-bromo-4-*t*-butylcyclohexanone are in agreement with the data obtained from the model polycyclic compounds and for the conformational isomers of 2-bromocyclohexanone. The compositions of the equilibrium mixtures of Ia and Ie in carbon tetrachloride and dioxane solutions provide unequivocal evidence that a significant amount of equatorial bromine is present in simple monocyclic α -halocyclohexanones and that the equilibrium constant for equatorial $\rightleftharpoons$ axial is influenced by the particular solvent in which the measurement is made. All the data for *cis*- and *trans*-2-bromo-4-*t*-butylcyclohexanone are entirely consistent with and offer support for the previously proposed interpretation² of the 2-bromocyclohexanone system.

Experimental

2-Bromo-4-*t*-butylcyclohexanone (I).—The bromination of 4-*t*-butylcyclohexanone¹¹ (II) was carried out in aqueous solution on a 0.1-mole scale as previously described² for the bromination of cyclohexanone. The crude product was extracted in series with ether and the ether extracts were washed in series twice with water, twice with dilute sodium bicarbonate solution, once with water, and then dried with magnesium sulfate. The ether was evaporated and the pale yellow residue was repeatedly and rapidly Claisen distilled at the lowest possible pressure (about 0.5 mm.) until decomposition was no longer evident (constant pressure was maintained). Three distillations were required and a lower boiling fraction containing starting material was removed each time. There was obtained 6.5 g. of a colorless liquid, b.p. 75° (0.5 mm.), n_D^{20} 1.4959. This material plus 1.5 g. of I obtained from another preparation was redistilled through a two-foot column of the Podbielniak type. A small fore-run was obtained and then nine fractions were collected having the boiling range 78.5 – 85° (0.5 mm.); a residue of 0.4 g. remained. Fraction 1, 0.8 g. had n_D^{20} 1.4932 and fraction 9, 0.6 g. had n_D^{20} 1.4946. The infrared carbonyl absorption region for fraction 1 showed a maximum at 1736 cm^{-1} and an inflection at 1742 cm^{-1} . Fraction 9 had its maximum at 1742 cm^{-1} with an inflection at 1736 cm^{-1} . The infrared spectra were obtained in carbon tetrachloride solution at similar concentrations of material and the two spectra were run consecutively on the same sheet of paper. Clearly, the low boiling fractions were rich in Ia while the high boiling fractions were rich in Ie. This order is as predicted by the dipole rule.¹² The final yield of I was 5.8 g. (25%) and the compound was a colorless liquid which could be stored at 0° protected from light with no evidence of decomposition. Exposure to light and higher temperatures resulted in facile decomposition.

Three other preparations on the same scale were performed and the yields and refractive indices of I were approximately the same. Two preparations were carried out employing ether as solvent for the reaction.¹³ The yields were 25–30% and the physical properties of I were similar to those described above.

***cis*-2-Bromo-4-*t*-butylcyclohexanone (Ie).**—Fractionally distilled compound I, 1.8 g. n_D^{20} 1.4978, was dissolved in 5 ml. of pentane with gentle warming, and the solution was cooled to 0° . There was obtained 1.2 g. of white needles, m.p. 54 – 64° . Two recrystallizations from pentane at 25° afforded 0.5 g. of white needles, m.p. 67 – 68.2° . A second crop, 0.2 g., having m.p. 67.2 – 68.2° was obtained from the filtrates.

Anal. Calcd. for $C_{16}H_{27}BrO$: C, 51.47; H, 7.35. Found: C, 51.66, 51.25; H, 7.31, 7.23.

Crystallization from pentane of I purified only by simple distillation afforded a solid having m.p. 64 – 68° with a cloudy melt. Repeated crystallizations from a variety of solvents did not improve the melting range; the contaminant most probably was a dibromo-4-*t*-butylcyclohexanone.

***trans*-2-Bromo-4-*t*-butylcyclohexanone (Ia).**—A sample of I from fractional distillation, 3.0 g., n_D^{20} 1.4955, was dissolved in pure pentane and the solution was placed on a chromatographic column of 90 g. of silica gel (Davison Chemical Corp., mesh size 100–200) which had been made up in and washed with 500 ml. of pure pentane. A heat effect at the top of the column was noted. The chromatogram was developed first with 1 l. of pure pentane, second with 500 ml. of 5% chloroform in pentane, and then with 20% chloroform in pentane. A trace of material was present in the third 500-ml. fraction and 200-ml. fractions were collected hence; the solvent was removed *in vacuo* at 30° . Fraction 4 contained 0.18 g. of a yellow oil; fractions 5, 6, 7 had 0.34, 0.27 and 0.24 g., respectively, of colorless oil; fractions 8 and 9 each contained less than 0.10 g. of material. The remaining material was eluted from the column with pure chloroform, and there was obtained 1.4 g. of an oil which promptly solidified. Crystallization of this material from pentane afforded pure Ia.

The fractions 5–7, 0.85 g., were combined with 0.44 g. of material obtained in a similar manner and the sample was rechromatographed on 50 g. of silica gel employing the above-

(11) Kindly given to us by the Dow Chemical Co.

(12) N. L. Allinger, *This Journal*, **79**, 3443 (1957).

(13) E. J. Corey, *ibid.*, **76**, 175 (1954).

62

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	05-53826
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	1108
	Folios	009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/GB2003/004734</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>3 de Noviembre de 2003</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: 35 a 41 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 42 a 44 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: GB 0225701.2 de 4 de Noviembre de 2002.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "PROCESO PARA PREPARAR 2,6-DIAMINO-4,5,6,7-TETRAHIDRO-BENZOTIAZOL", folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-19: **Métodos para hacer 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol.**

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevos métodos de síntesis de tetrahydrobenzotiazoles.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos para hacer 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/428, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 4 de Noviembre de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

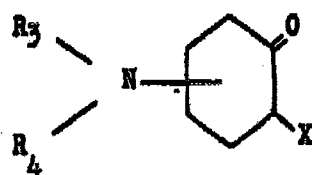
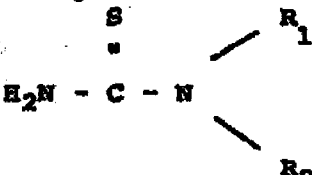
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP0186087	Tetrahydro-benzothiazoles, their production and their use as intermediates or drugs.	1986-07-02
D2	Allinger et al.	Journal of the American Chemical Society, Vol:80, Nr:20, Página(s):5476 – 5480	

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan métodos para preparación de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol que comprende 4 pasos, como se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta un procedimiento similar según la tabla a continuación.
- La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona el paso de brominación en solución acuosa. Pero no parecen conceder un efecto técnico inesperado ya que el resultado final del procedimiento continúa siendo tetrahidro-benzotiazol.
- El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la necesidad de nuevos métodos de síntesis, se había resuelto previamente mediante el procedimiento ya conocido en D1. Por esta razón se considera que la brominación en medio acuoso reivindicada es evidente para una persona medianamente versada en la materia. Adicionalmente, puesto que D2 ya había revelado la brominación de ciclohexanona en medio acuoso (D2, página 5478, columna 2), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los métodos de esta solicitud, por obvia combinación de estos dos documentos. Por lo anterior no puede reconocerse Nivel Inventivo.

2164

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES		
SOLICITUD - Reivindicación 1	D1 (EP0186087) Reivindicación 13	D2(Allinger et al.) Página 5478, columna 2
Un método de preparación de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol que comprende:	Procedimiento para preparación de tetrahidro-benzotiazol caracterizado por :	
1-Reacción de Br con 4-acetamido ciclohexanona en agua	a-Una ciclohexanona de fórmula general (II) donde R3 y R4 son H o alquilo C1-7 y X un grupo nucleófilo saliente ... 	
2-Adición de tiourea	..por medio de un tiourea de formula general 	
3-Adición de HBr en solución acuosa		...brominación de ciclohexanona en medio acuoso...
4-Aislamiento de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol		

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0186087	1 y dependientes (1 a 19)	Nivel inventivo
D2	Allinger et al.	1 y dependientes (1 a 19)	Nivel inventivo

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.

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 Nº 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

30 ENE. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.3715	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---

Vº 0003