

Bogotá D.C., 19 de octubre de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-101549- -00005-0000

Fecha: 2009-10-22 15:52:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 602 SUSTITUPODER Folios: 1

Señora Jefe

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: **Sustitución de poder**

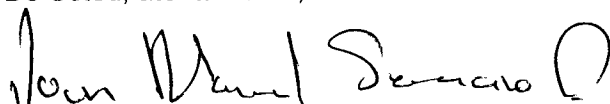
Patente de Invención FORMA CRISTALINA DELTA DE
CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA
CONTIENEN

Radicado 2006101549

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la tarjeta profesional No. 124.953 del C. S. de la J., actuando en calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, me dirijo respetuosamente a su Despacho para manifestarle que sustituyo con idénticas facultades el poder a mi conferido al señor **JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA**, quien se identifica como aparece al pie de su firma, y se encuentra domiciliado en la Carrera 11 No. 86 - 32 (oficina 101) de Bogotá, D.C.

Ruego al Despacho que se sirva reconocerle personería y que los actos administrativos proferidos por su Despacho sean notificados en lo sucesivo al apoderado sustituto en el casillero asignado por su Despacho o por la dirección antes anotada.

De Usted, atentamente,



JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.

T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.

Acepto,



JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA

C.C. No. 79'779.990 de Bogotá D.C.

T.P. No. 113.206 del C. S. de la J.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-101549

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **579** DE

FECHA **31 DE AGOSTO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **28 DE NOVIEMBRE 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



(11) Numéro de publication : **0 534 859 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt : **92402630.5**

(22) Date de dépôt : **25.09.92**

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 223/16, C07D 405/12, C07D 491/056, A61K 31/55, // (C07D491/056, 317:00, 223:00), (C07D491/056, 319:00, 223:00)**

(30) Priorité : **27.09.91 FR 9111894**

(43) Date de publication de la demande : **31.03.93 Bulletin 93/13**

(84) Etats contractants désignés : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**

(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Peglion, Jean-Louis**
5 Allée des Bégonias
F-78110 Le Vesinet (FR)

Inventeur : **Vian, Joel**
12 Avenue Sainte Marie
F-92370 Chaville (FR)
 Inventeur : **Vilaine, Jean-Paul**
21 rue des Vallées

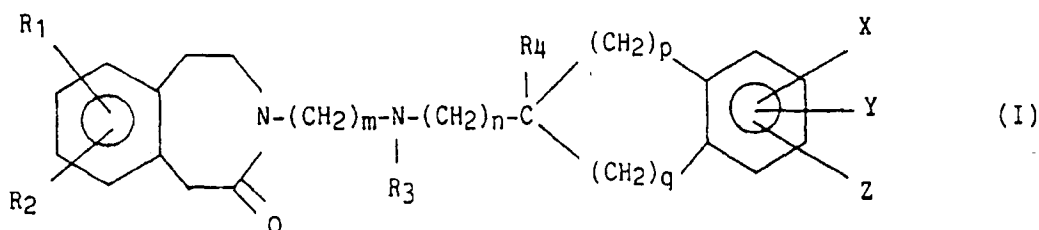
F-92290 Chatenay Malabry (FR)
 Inventeur : **Villeneuve, Nicole**
135 rue Danton Bat A1
F-92500 Rueil Malmaison (FR)
 Inventeur : **Janlak, Philip**

11 rue A. Antonini
F-92110 Clichy (FR)
 Inventeur : **Bidouard, Jean-Pierre**
5 Résidence Croix Blanche
F-92380 Chilly Mazarin (FR)

(74) Mandataire : **Reverbiori, Marcelle**
Adir et Compagnie, 1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(54) **3-Benzazépin-zones substituées par un groupe benzocyclobutyl- ou indanyl-alkyl-amino-alkyle, utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.**

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle p et q, identiques ou différents, représentent 0,1 ou 2 à condition que la somme p + q soit égale à 1 ou 2.

Ces composés sont utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.

93
93

	3,25 ppm	; doublet	; 1H ;
	3,05 ppm	; triplet	; 2H ;
5	2,8-2,3 ppm	; doublet, multiplet et triplet	; 5H ;
	2,3 ppm	; singulet	; 3H ;
	1,75 ppm	; multiplet	; 2H.

10 **EXEMPLE 2**

(+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

15 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant la forme optiquement active (+), dédoublée sous forme de sel de (d) camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (+) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

20 On fait réagir la (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine obtenue au stade A de l'exemple 1 avec une quantité équimolaire de l'acide (d) camphosulfonique dans l'éthanol. Après évaporation sous vide du solvant, le sel est recristallisé une première fois dans l'acétate d'éthyle puis dans l'acétonitrile jusqu'à l'obtention de l'énantiomère (+) avec une pureté optique supérieure à 99 % (évaluation par Chromatographie Liquide Haute Performance sur colonne CHIRALCEL®OD).

25 Point de fusion ((d) camphosulfonate) : 160-162 °C.
Pouvoir rotatoire (concentration : 1 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]_{20,6}^{\circ}$
589	+ 32,0 °
578	+ 33,7 °
546	+ 39,7 °
436	+ 83,9 °
365	+195,6 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-[3-(iodo)propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

40 **STADE C :** (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one.

45 Le sel de (d) camphosulfonate du composé obtenu au stade A en solution dans l'acétate d'éthyle est préalablement basifié à l'aide d'hydroxyde de sodium, puis la phase organique est séparée, lavée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, et évaporée avant d'être mise en réaction selon le stade C de l'exemple 1.

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

50 Point de fusion : 104-106 °C.
Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.
Pouvoir rotatoire (base, concentration : 1 % dans le CHCl₃).

55

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}\text{C}$
589	+ 3,9 °
578	+ 4,4 °
546	+ 4,9 °
436	+ 8,10 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

A 0,7 g de (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one, on ajoute 14,9 ml d'HCl 0,1 N. On agite, filtre, concentre et recristallise dans 5 ml d'acétonitrile. On obtient 0,5 g de monochlorhydrate correspondant (rendement : 66 %).
Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO)

λ nm	$[\alpha]_{21}^{\circ}\text{C}$
589	+ 7,8 °
578	+ 8,0 °
546	+ 9,0 °
436	+ 15,3 °
365	+ 27,8 °

EXEMPLE 3

(-) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

De façon analogue à l'exemple 2, mais en utilisant la forme optiquement active (-), dédoublée sous forme de sel de (l)-camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (-) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

Point de fusion ((1) camphosulfonate): 160-162 °C.
Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}\text{C}$
589	- 32,2 °
578	- 34,1 °
546	- 39,9 °
436	- 84,5 °
365	- 198,1 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-[3-(iodo)propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE C : (-) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino]propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino]propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

Point de fusion (dibenzoyltartrate) : 104-106 °C.

Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.

Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{20,5 °C}
589	- 4,3 °
578	- 4,6 °
546	- 5,0 °
436	- 8,50 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

En opérant comme dans l'exemple 2 stade E, on obtient avec un rendement de 50 % le monochlorhydrate attendu.

Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{21 °C}
589	- 6,0 °
578	- 6,2 °
546	- 7,2°
436	- 13,5 °
365	- 26,5 °

EXEMPLE 4

(R,S) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amino] propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant à l'étape A₂ du stade A le chloroformiate d'éthyle par le chlorure de benzoyle, on obtient successivement :

STADE A : (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(benzyl)amine

Rendement : 90,4 %.

ETAPE A₁

Chlorhydrate de (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amine

96

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Julio César Ramírez
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 101549
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	<u>05239</u>
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional			
Fecha de Presentación Internal.			

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 38 - 44
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 46 - 48
- 1.3. Prioridad: Presentada en Francia el 11.10.05, bajo el número 0510352

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma cristalina Delta del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen"

Según las reivindicaciones 1-6 se refiere a la forma cristalina Delta del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que lo contienen

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de ivabradina de alta pureza que se puedan producir a escala industrial.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma Delta de ivabradina.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/55

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

- El contenido de las reivindicaciones 5 y 6, que trata de "Utilización de la forma cristalina...", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 11.10.05, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0534859	"3-benzazepinonas sustituidas por un grupo benzociclobutil o indanil-alquil-amino-alquilo útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares"	31.03.03

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

- La publicación EP 0534859 se relaciona con el compuesto ivabradina, su método de síntesis, su sal clorhidrato, formas farmacéuticas que la contienen y formas cristalinas obtenidas a partir de recristalización en acetonitrilo (ver ejemplo 2).
- Las reivindicaciones 1-4 de la presente solicitud se relaciona con la forma Delta de ivabradina y su obtención a partir de la disolución y cristalización del compuesto en acetonitrilo.

Comparando elemento por elemento, se aprecia que todos los elementos característicos de la forma cristalina reivindicada se encuentran revelados en D1, ya que dicho documento revela el clorhidrato de ivabradina que se recristaliza en acetonitrilo, que es el mismo procedimiento que se reivindica y, por lo tanto se revela la forma cristalina delta de ivabradina que se pretende

En conclusión, la anterioridad revela tanto la forma delta de ivabradina, así como su método de obtención, afectando la novedad de la presente solicitud

6. Conclusión:

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0534859	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 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
Directora de Nuevas Creaciones (c)

22 ABR. 2010

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

CONCEPTO TECNICO No. 1407	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---