



No. 06-101550-00005.0000

Fecha: 2008-03-28 09:23:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REG/DEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVER Folios: 43

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Numero del expediente: 06-101550

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "FORMA CRISTALINA 2d
DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN."

Gaceta: 584

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u>802.006.279-4</u>	
	Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u>	Numero	
	E-mail:		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual	
		Numero <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

Eliana Bohorquez

C.C. 51.975.664

TP. 83823

81
51

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06101550

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "FORMA CRISTALINA DELTA D DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN"

Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER.

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 584 del 31 de diciembre de 2007

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *Gynopharm S.A.* conformada bajo las leyes de la

4
92
62

República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "FORMA CRISTALINA DELTA D DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN", cuyo titular es LES LABORATOIRES SERVIER, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

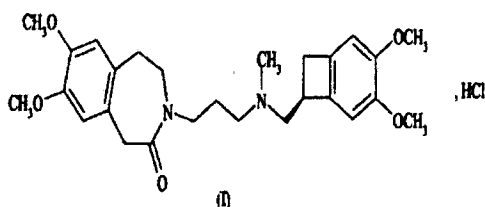
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Ivabradina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

83
63

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 9 de octubre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20050010354 del 2005-10-11; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 584 del 31 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007042657 del 19/04/2007.
- 2.2. La solicitud colombiana 06. 113705 objeto de la presente oposición, se refiere a una forma cristalina δ D del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



Caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo. La presente invención se refiere a la forma cristalina δ D del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en puntos x grados), de anchura de líneas a media altura ("FWHM" , expresada en

64
8

grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å). La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δD del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se precalienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura hasta cristalización completa, luego se deshidratan los cristales obtenidos. La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δD del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublingüales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables, las suspensiones bebibles.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones 5 y 6 se refieren al uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)*", los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- "*No serán patentables*

37
85
5
0

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente refieren al uso o al método de tratamiento, no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

2.5. Ahora bien, el documento D1 tiene por objeto nuevas (benzo - cicloalquil) - alquilaminas, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que los contienen., particularmente en la descripción revela compuestos de fórmula (I): en el cual P y Q, o son idénticos o diferentes y representan 0, 1 o 2 proporcionado con la suma $P+Q$ igual a 1 o 2, donde se advierte que estos compuestos son

útiles para el tratamiento de dolencias cardiovasculares. Particularmente en los ejemplos 1 a 3 se revela en esta anterioridad D1 formas cristalinas de (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 -{N -[(4,5-dimetoxi-1-benzo-ciclobutil)-metil]-N-(metil) -amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona. Como tal, se evidencia en estos ejemplos que esta anterioridad D1 divulga también formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina (I). Así, las cosas, como lo demuestra dicho documento D1 la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **06101550** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al*

público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.". A la fecha de prioridad, 11 de octubre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina (I), sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que

dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "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.". La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "**FORMA CRISTALINA DELTA D DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN**", cuyo titular es LES LABORATOIRES SERVIER, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 584 del 31 de diciembre de 2007.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

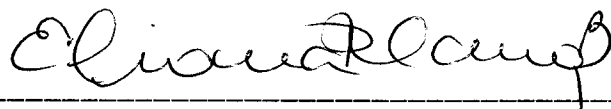
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

9/1/08

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06.101.550**, titulada "**FORMA CRISTALINA ?d DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.**", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER.**, publicada en la gaceta No. 584 del 31 de Diciembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de Marzo de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802706627-4

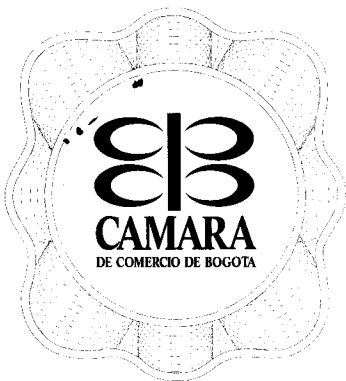
Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

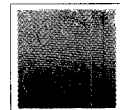
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



01



* 6 8 1 9 2 3 2 1 *



#72
a9

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIR? JUNTA DIRECTIVA DE LA C?MARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACI?N DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura P?blica No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta C?mara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A.-----

C E R T I F I C A

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y represen-tante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KA REN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombr e y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones c ambiarias a que esta obligada GYNOPHARS.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.---

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

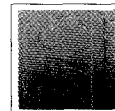
IMPRESO POR: DANIELA S.A. III 00011713 00000007



01



* 6 8 1 9 2 3 2 2 *



75
9B
02

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 3

vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

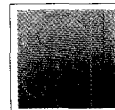
CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

*** CONTINUA ***

IMPRESO POR: CAMARAS S.A. INT. RECIBO 27-02-2008 19:00



#7
3A
au

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 5

Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal. Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal. Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOFARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOFARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y represen-tante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARS.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

APROBADO POR DANIELIANO S.A. N.º 82.010.115.840.000.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 25,225
FECHA : MARZO 28 DE 2008

RECEIVED BY THE SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NO. 00-401350-000005-0900

RECEIVED BY THE SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RECEIVED BY THE SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RECEIVED BY THE SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	648410	27/03/2008	28,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4767284	06/03/2008	482,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4767287	14/03/2008	1,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
	TOTAL :	\$ 266,000.00

DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

18
96
96

ANEXO 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 067 314**

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

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **92402630.5**
86 Fecha de presentación : **25.09.92**
87 Número de publicación de la solicitud: **0 534 859**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.93**

54 Título: **3-benzacepin-zonas sustituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil-alquil-amino-alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.**

30 Prioridad: **27.09.91 FR 9111894**

73 Titular/es: **Adir et Compagnie**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex, FR

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.03.95

72 Inventor/es: **Peglion, Jean-Louis;**
Vian, Joel;
Vilaine, Jean-Paul;
Villeneuve, Nicole;
Janiak, Philip y
Bidouard, Jean-Pierre

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.03.95

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

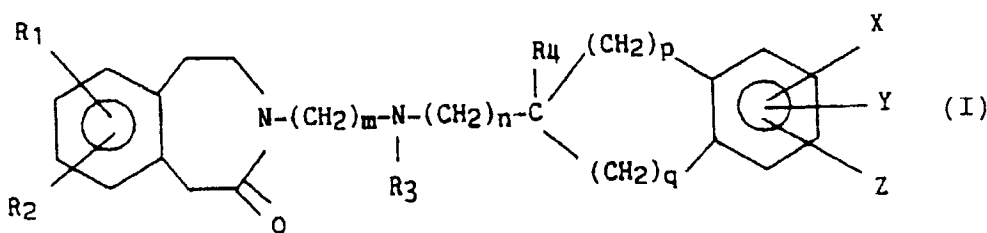
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

3- benzacepin - zonas substituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil - alquil - amino - alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.

La presente invención tiene por objeto nuevas (benzo - cicloalquil) - alquilaminas, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula general (I):



en la cual:

m representa un número entero de 2 a 5,

n representa un número entero de 1 a 6,

p y q, idénticos o diferentes, representan 0 o un número entero de 1 a 2

bajo la condición de que la suma p + q sea igual a 1 ó 2,

R₁ y R₂, idénticos o diferentes representan un grupo elegido entre:

- hidrógeno,

- halógeno,

- hidroxilo,

- alcoxilo inferior,

- fenilalcoxilo inferior,

- y fenilalcoxilo inferior sustituido,

o R₁ y R₂ forman conjuntamente, cuando están soportados por 2 átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2,

R₃ representa un grupo elegido entre:

- hidrógeno,

- alquilo inferior,

- alquenilo inferior,

24
95
99

- cicloalquilo,
- cicloalquil - alquilo inferior,
- 5 - fenilalquilo inferior,
- fenilalquilo inferior sustituido,
- 10 - - CO - R₅ o - CO - O - R₅,
- 15 significando R₅ un grupo elegido entre: hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, y cicloalquil - alquilo inferior,
- y - CO - NR₆R₇, teniendo R₆ y R₇, idénticos o diferentes, los mismos significados que los del grupo R₅ tal y como está definido en lo que antecede,
- 20 o R₆ y R₇ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo saturado de 4 a 7 eslabones,
- 25 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;
- X, Y, Z, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:
 - hidrógeno,
 - 30 - halógeno,
 - hidroxilo,
 - 35 - alcoxilo inferior,
 - fenilalcoxilo inferior sustituido,
 - 40 o X e Y, o Y y Z, forman conjuntamente, cuando están soportados por dos átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2, un grupo - O - (CH₂)₂ - o un grupo - O - CH=CH;
 - 45 quedando entendido que el término "sustituido" referido a los grupos "fenilo", "fenilalquilo inferior" y "fenilalcoxilo inferior" significa que estos grupos pueden ser sustituidos, en el núcleo fenilo, por uno o varios sustituyentes elegidos entre: los átomos de halógeno, y los radicales: hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxilo inferior,
 - 50 quedando entendido:
 - que los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" significan grupos carbonados saturados lineales o ramificados conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,
 - 55 - que los términos "alqueno inferior" y "alquino inferior" designan grupos insaturados lineales o ramificados conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono,
 - que el término "cicloalquilo" designa un ciclo hidrocarbonado saturado conteniendo de 3 a 8 eslabones, sus eventuales isómeros ópticos, aislados o bajo forma de mezcla, así como, si viene al caso, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
 - 60

La técnica anterior más próxima se ilustra en particular por derivados de las 3 - benzacepin - 2 - onas sustituidas por grupos fenilalquilamina de fórmula (a):



10 en la solicitud de patente EP 0.065.229,

o por grupos aminados de los 1,2,3,4 - tetrahidronaftalenos de fórmula (b)



en la solicitud de patente EP 0.161.604.

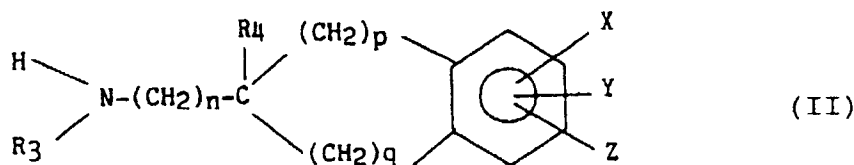
25 Dichos derivados de la técnica anterior se presentan en las dos solicitudes como siendo bradicardizantes.

30 Los compuestos de la presente invención se distinguen de los de la técnica anterior por la presencia, en el lugar de los grupos (a) y (b) definidos precedentemente, de grupos (1 - benzo - cicloalquil) - amina y (2 - indanil) - alquilamina. El descubrimiento por la solicitante de potentes actividades bradicardizantes y también antiaritmicas y antiisquemiantes, de larga duración de acción, es por tanto sorprendente puesto que tales grupos (1 - benzo - ciclobutil) - alquilamina y (2 - indanil) - alquilaminas representan muy ventajosamente los grupos de fórmula (a) y (b) de la técnica anterior.

35 Estas diferencias de estructura conducen además a compuestos que se distinguen de los de la técnica anterior por una mejor selectividad y una duración de acción superior.

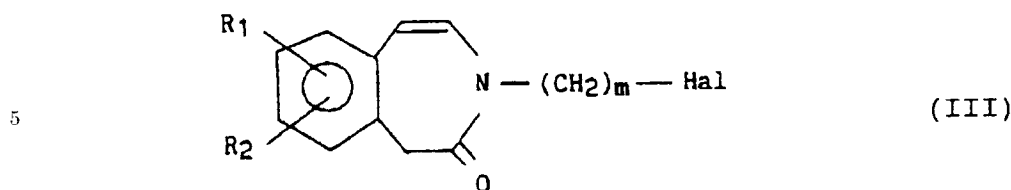
40 La invención abarca también el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque:

se condensa una amina de fórmula (II):

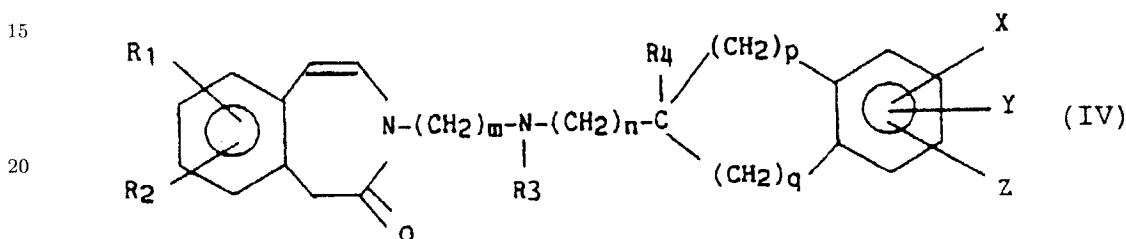


en la cual R₃, R₄, X, Y, Z, n, p y q son tales como están definidos en la fórmula (I) bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico,

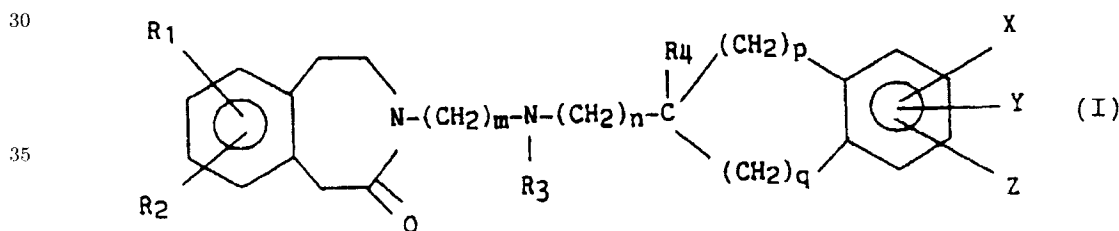
55 con un compuesto de fórmula (III):



10 en la cual R_1 , R_2 y m son tales como están definidos en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



25 en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y, Z, m , n , p y q son tales como están definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, compuesto de fórmula IV que se somete a una hidrogenación con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I):



40 en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y, Z, m , n , p y q son como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, compuesto de fórmula (I) que, si se desea, es:

- 45
- purificado por una técnica clásica de cristalización y/o de cromatografía,
 - y/o ser salificado con un ácido farmacéuticamente aceptable,

50 quedando entendido que los compuestos de fórmula (I), cuando tienen un carbono asimétrico, pueden ser preparados bajo una forma ópticamente activa no solamente utilizando materias primas ópticamente activas, sino también partiendo de los compuestos racémicos de fórmula (I) correspondientes, por métodos clásicos de separación de los isómeros ópticos.

55 Los compuestos de fórmula (IV) son nuevos y forman parte de la invención de la misma manera que los compuestos de fórmula (I), de los cuales constituyen los intermediarios de síntesis.

60 Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser transformados en sales de adición con los ácidos, sales aquellas que, por este motivo forman parte de la invención. Como ácidos utilizables para la formación de estas sales, pueden mencionarse, por ejemplo, en la serie mineral los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maleico, fumárico, tartárico, nítrico, oxálico, benzoico, metano - sulfónico, isotiónico, benceno - sulfónico, ...

Las propiedades farmacológicas de los productos de la presente invención revelan su interés en terapéutica cardiovascular.

Los estudios realizados in vivo muestran su actividad específica potente y de larga duración de acción, reduciendo la frecuencia cardíaca y permitiendo disminuir el consumo de oxígeno miocárdico.

Los estudios realizados confirman que la actividad de dichos compuestos es directa sobre el nodo sinusal y se distingue de la de los antagonistas de los receptores Beta - adrenérgicos y de los inhibidores de los canales cálcicos, en particular por la ausencia de efectos depresores sobre la conducción aurículo - ventricular y sobre la función contráctil cardíaca.

Dichas propiedades permiten la utilización de los derivados de la invención, como medicamentos a título curativo o preventivo de las diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica que resultan de un desequilibrio entre la aportación y la demanda de oxígeno miocárdico tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y los trastornos de ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que incluyen trastornos del ritmo, en particular supra - ventriculares.

Estos productos pueden también reducir las complicaciones de las lesiones aterosclerosas, en particular coronarias mediante limitación de los esfuerzos hemodinámicos vasculares.

La presente invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas conteniendo los productos de fórmula (I) o una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, solos o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan generalmente bajo forma dosificada. Pueden, por ejemplo, revestir la forma de comprimidos, grageas, gélulos, supositorios, soluciones inyectables o bebibles y ser administradas por vía oral, rectal, intramuscular, o parenteral.

La posología puede variar notablemente según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la enfermedad y los tratamientos asociados y consiste en tomas de 1 a 100 mg, en una o varias veces al día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla de manera alguna.

Los puntos de fusión se determinan en la platina caliente Kofler. Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) han sido realizados utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm).

Las materias primas utilizadas en los ejemplos siguientes son bien productos conocidos, bien productos preparados partiendo de sustancias conocidas con arreglo a procedimientos descritos para preparar productos análogos.

Ejemplo 1

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase A: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina.

Fase A₁: Clorohidrato de (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina

Se añaden, gota a gota y bajo agitación a temperatura ambiente, 312 cm³ de una solución molar de borano complejoado con tetrahydrofurano, a una solución de 25 g de (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclobutano en 250 cm³ de tetrahydrofurano. Se deja en contacto durante 12 horas, después de lo cual se añaden 200 cm³ de etanol, y se agita durante 1 hora. Se añaden, gota a gota 100 cm³ de éter clorhídrico 3,3 N. Se obtienen 27,7 g del compuesto esperado.

Rendimiento: 90 %

Punto de fusión: 205 °C.

Etapas A₂: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (etoxi - carbonil) - amina

ES 2 067 314 T3

Se vierten 1,5 cm³ de cloroformiato de etilo sobre una suspensión constituida por 3,4 g del compuesto obtenido en la etapa A₁, de 4,5 cm³ de trietilamina y de 50 cm³ de diclorometano.

- 5 Se mantiene una noche bajo agitación a la temperatura ambiente después de lo cual se lava con agua y con ácido clorhídrico 1N. Se seca y se evapora a sequedad el disolvente. Se obtienen 3,2 g de un aceite que corresponde al compuesto esperado.

Rendimiento: 80 %

- 10 Etapa A₃: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina

- 15 Se añaden 3,2 g del compuesto obtenido en la etapa A₂ en solución en 30 cm³ de tetrahidrofurano a una suspensión de 0,9 g de hidruro de litio y de aluminio en 20 cm³ de tetrahidrofurano. Se lleva a reflujo durante 1 hora y 30 minutos y se hidroliza con 0,6 cm³ de agua y después con 0,5 cm³ de sosa a 20 %, y finalmente con 2,3 cm³ de agua.

A continuación las sales minerales se filtran, se enjuagan con tetrahidrofurano y el filtrado obtenido se evapora a sequedad. Se obtienen 2,3 g del compuesto de la fase A.

- 20 Rendimiento: 92 %

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

- 25 Se lleva a reflujo durante 24 horas una suspensión de 12 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (cloro) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona obtenida según el método descrito en la literatura (Reiffer M. et al., J. Med. Chem. 1.990; vol. 33 (5): 1.496 - 1.504) y de 6,2 g de yoduro sódico en 50 cm³ de acetona.

- 30 Después del filtrar y evaporar a sequedad el solvente, se recoge el residuo con agua y se extrae con dicloro - metano. Se decanta, se seca sobre sulfato magnésico anhidro después de lo cual se concentra bajo vacío para obtener 15,2 del compuesto deseado.

Rendimiento: 99 %

- 35 Punto de fusión: 132 - 134 °C.

Características espectrales: RMN (CDCl₃)

- 40 6,8 ppm; 2 singletes ; 2H ; 6,35 - 6,2 ppm; 2 dobletes ; 2H; 3,9 ppm ; 2 singletes ; 6H ; 3,6 ppm ; triplete ; 2H ; 3,45 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,1 ppm ; triplete ; 2H ; 2,1 ppm ; multiplete ; 2H .

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

- 45 Se lleva a reflujo, durante 18 horas, una mezcla constituida por 5,6 g de carbonato potásico, 2,2 g del compuesto obtenido en la fase A en 100 cm³ de acetona y 4 g del compuesto obtenido en la fase B.

- 50 Se evapora el disolvente bajo vacío, se recoge el residuo con acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 3N.

- 55 Se basifica la fase ácida decantada con la ayuda de hidróxido sódico, y a continuación se la extrae con acetato de etilo. Después de lavar a neutralidad, y secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora bajo vacío para obtener 4,5 g de un aceite que se purifica en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno / metanol (90/10, v/v).

Rendimiento: 64 %

Características espectrales: RMN (CDCl₃)

- 60 6,7 ppm; singlete ; 4H ; 6,8 y 6,65 ppm ; 2 dobletes ; 2H; 3,85 ppm ; singlete ; 12H ; 3,65 ppm ; multiplete ; 3H; 3,45 ppm ; singlete ; 2H ; 3,2 ppm ; doblete ; 1H ; 2,7 - 2,1 ppm ; multiplete ; 5H ; 2,25

27
104
108

ppm ; singlete ; 3H ; 1,7 ppm ; singlete ; 2H .

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5 Una cantidad de 5 g del compuesto obtenido en la fase C en 50 cm³ de ácido acético glacial se hidrogena en un aparato de Parr, bajo una presión de 49.10⁴ Pa de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 24 horas, en presencia de 1 g de hidróxido de paladio a 10 %. Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente después de lo cual se recoge el residuo seco con agua y acetato de etilo. Se basifica la fase
10 acuosa decantada con hidróxido sódico, después de lo cual se la extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se concentra bajo vacío; a continuación el residuo se purifica sobre columna de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol (95/5, v/v).

15 Después de recristalización del acetato de etilo, se obtienen 2 g del compuesto del ejemplo.

Rendimiento: 40 %

Punto de fusión: 101 - 103 °C.

20 Características espectrales: RMN (CDCl₃)

	6,7 ppm	; 2 singletes	; 2H ;
	6,55 ppm	; 2 singletes	; 2H;
25	3,9 - 3,6 ppm	; 2 singletes y 1 triplete	; 16H ;
	3,5 ppm	; multiplete	; 3H;
	3,25 ppm	; doblete	; 1H ;
	2,8 - 2,3 ppm	; doblete, multiplete y triplete	; 5H ;
30	2,3 ppm	; singlete	; 3H ;
	1,75 ppm	; multiplete	; 2H .

Ejemplo 2

35 (+) 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - benzo - ciclobut - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando la forma ópticamente activa (+), desdoblada bajo la forma de sal de (d) alcanfo - sulfonato, del compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1, se obtiene:

40 Fase A: (+) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina

Se hace reaccionar la (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina obtenida en la fase A del ejemplo 1 con una cantidad equimolar del ácido (d) alcanfo - sulfónico en etanol.

45 Después de evaporar bajo vacío el disolvente, la sal se recristaliza una primera vez en acetato de etilo y a continuación en acetonitrilo hasta obtener el enantiómero (+) con una pureza óptica superior a 99% (evaluación por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento en columna CHIRALCEL[®] OD).

50 Punto de fusión ((d) alcanfo - sulfonato): 160 - 162 °C

Poder rotatorio (concentración: 1 % en el DMSO).

55

60

28
105
105

λ nm	$[\alpha]$ 20,5 °C
589	+ 32,0 °
578	+ 33,7 °
546	+ 39,7 °
436	+ 83,9 °
365	+ 195,6 °

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

15 Fase C: (+) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

La sal de (d) alcanfo - sulfonato del compuesto obtenido en la fase A en solución en acetato de etilo se basifica previamente con la ayuda de hidróxido sódico, después de lo cual la fase orgánica se separa, se lava, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora antes de ser puesta en reacción de acuerdo con la fase C del ejemplo 1.

20 Fase D: Dibenzoil - tartrato del isómero (+) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión: 104 - 106 °C

Disolvente de recristalización de la sal de dibenzoil - tartrato : H₂O

Poder rotatorio (base, concentración: 1 % en el CHCl₃).

λ nm	$[\alpha]$ 20,5 °C
589	+ 3,9 °
578	+ 4,4 °
546	+ 4,9 °
436	+ 8,10 °
365	energía insuficiente

45 Fase E: Monoclorohidrato del isómero (+) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

A 0,7 g de (+) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metilamino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, se añaden 14,9 ml de HCl 0,1 N. Se agita, se filtra, se concentra y se recristaliza en 5 ml de acetonitrilo. Se obtiene 0,5 g de monoclorohidrato correspondiente (rendimiento 66 %).

Punto de fusión (instantánea): 135 - 140 °C.

Poder rotatorio (1 % en el DMSO).

25
106
106

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

5

10

Ejemplo 3

(-) - 7,8 - dimetoxi - 3 - { 3 - { N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino } - propil } - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

15

De manera análoga al ejemplo 2, pero utilizando la forma ópticamente activa (-), desdoblada bajo la forma de sal de (1) alcanfo - sulfonato, del compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1, se obtiene:

Fase A: (-) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina.

20

Punto de fusión ((1) alcanfo - sulfonato): 160 - 162 °C.

Poder rotatorio (concentración: 0,85 % en el DMSO).

25

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

30

35

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

40

Fase C: (-) - 7,8 - dimetoxi - 3 - { 3 - { N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino } - propil } - 1,3,4,5 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

Fase D: Dibenzoil - tartrato del isómero (-) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - { 3 - { N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino } - propil } - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

45

Punto de fusión (dibenzoil - tartrato): 104 - 106 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de dibenzoil - tartrato: H₂O.

50

Poder rotatorio (concentración: 0,85 % en el DMSO).

λ nm	$[\alpha]$ 20,5 °C
589	- 4,3 °
578	- 4,6 °
546	- 5,0 °
436	- 8,50 °
365	energía insuficiente

55

60

ES 2 067 314 T3

Fase E: Monoclorohidrato del isómero (-) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil - amino) - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5 Operando como en el ejemplo 2 fase E, se obtiene con un rendimiento de 50 % el monoclorohidrato esperado.

Punto de fusión (instantáneo): 135 - 140 °C.

10 Poder rotatorio (1 % en el DMSO).

λ nm	$[\alpha]$ 20,5 °C
589	- 6,0 °
578	- 6,2 °
546	- 7,2 °
436	- 13,5 °
365	- 26,5 °

Ejemplo 4

25 (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

30 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₂ de la fase A el cloroformiato de etilo por el cloruro de benzoilo, se obtienen sucesivamente:

Fase A: (R,S) - N - {(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil} - } - N - (bencil) - amina.

Rendimiento : 90,4 %

35

Etapa A₁

Clorohidrato de (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina.

40

Etapa A₂

(R,S) - N - {(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil} - N - (benzoil) - amina.

Rendimiento: 98 %.

45

Punto de fusión: 142 - 144 °C.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

50

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (bencil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 62 %.

55

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzociclobutil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión (diclorohidrato): 185 - 188 °C.

60

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

31
198
68

Ejemplo 5

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - acetonitrilo y en la etapa A₂ el cloroformiato de etilo por el cloruro de benzoilo, se obtiene:

10 Fase A: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (bencil) - amina.

Rendimiento : 70 %

Etapas A₁

15

Clorohidrato de (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amina.

Rendimiento : 41 %.

20 Etapas A₂

(R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (benzoil) - amina.

Rendimiento : 98 %.

25

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (bencil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

30

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión (acetato): 98 - 102 °C.

35

Disolvente de recristalización de la sal de acetato: éter isopropílico.

Ejemplo 6

40 (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - acetonitrilo, se obtienen sucesivamente:

45

Fase A: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amina.

Rendimiento : 68 %.

50

Etapas A₁: clorohidrato de (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amina.

Etapas A₂: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (etoxicarbonil) - amina.

55

Rendimiento : 98 %.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

60

Rendimiento : 62 %.

109
109

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5 Punto de fusión (diclorohidrato): 102 - 105 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: éter.

Ejemplo 7

10 (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

15 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - 1 - (ciano) - 5 - (metoxi) - benzo - ciclobutano, se obtienen en las dos últimas fases:

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

20 Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 48 %

25 Punto de fusión (diclorohidrato): 125 - 130 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

30 Ejemplo 8

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [(1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

35 Operando como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclobutano por el (R,S) - 1 - (ciano) - benzo - ciclobutano, se obtienen en las dos últimas etapas:

40 Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [(1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

45 Rendimiento : 45 %

Punto de fusión (diclorohidrato): 128 - 132 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

50 Ejemplo 9

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

55 Fase A: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amina.

Fase A₁: 5,6 - (dimetoxi) - 2 - (etoxicarbonil) - indan - 1 - ona.

60 Se añaden a una suspensión de 20 g de hidruro sódico a 50 % (previamente lavada con hexano) en 240 m³ de tetrahidrofurano, 50,5 cm³ de carbonato de dietilo.

ES 2 067 314 T3

Se lleva a reflujo durante 1 hora y 30 minutos, después de lo cual se añade una solución de 40 g de 5,6 - dimetoxi - indan - 1 - ona en 440 cm³ de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente.

Se lleva de nuevo a reflujo durante 3 horas después de lo cual se enfría el medio de reacción, se diluye en presencia de acetato de etilo y se trata por medio de una solución acuosa de ácido acético.

Se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato magnésico anhidro, después de lo cual se la concentra bajo vacío para obtener 52 g del compuesto deseado.

10 Rendimiento: 98 %

Punto de fusión: 132 - 134 °C.

Etapa A₂: Acido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico.

15 Se añaden, bajo agitación, 117 g de cinc y 11,7 g de cloruro mercúrico a una mezcla constituida por 195 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en 105 cm³ de agua y por 52 g del compuesto obtenido en la etapa A₁ en 520 cm³ de tolueno.

20 Se lleva el medio de reacción a reflujo durante 24 horas. se refrigera y se decanta la fase toluénica después de lo cual se agota con la ayuda de una solución de hidróxido sódico 1N.

25 Después de la decantación, se acidifica la fase acuosa por medio de ácido clorhídrico 1N. A continuación se extrae con acetato de etilo, y se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

30 Se filtra y se concentra bajo vacío para obtener 20 g del compuesto esperado. Se evapora bajo vacío la fase toluénica precedente para recoger 19 g de 5,6 - dimetoxi - 2 - etoxicarbonil - indano, que se hace reaccionar bajo agitación, durante 18 horas y a la temperatura ambiente, en presencia de 80 cm³ de etanol y de 80 cm³ de hidróxido sódico 1N.

Se evapora a sequedad, y se acidifica con ácido clorhídrico 1N, se extrae con acetato de etilo y se concentra bajo vacío para obtener 14,8 g del compuesto deseado que se juntan a los 20 g obtenidos anteriormente.

35 Rendimiento: 78 %.

Punto de fusión: 126 - 128 °C.

40 Etapa A₃: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - carbonil] - N - (metil) - amina.

Se añaden por porciones, a una solución de 14 g del compuesto obtenido en la etapa A₂ en 150 cm³ de cloruro de metileno, 10,2 g de carbonil - diimidazol, y se agita durante 4 horas.

45 Se satura la solución con metilamina durante 4 horas, bajo agitación, a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua. Se decanta, se lava con hidróxido sódico 1N, se decanta de nuevo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad. Se obtiene así el compuesto esperado que se recrystaliza en etanol.

50 Punto de fusión: 170 - 172 °C.

Etapa A₄

N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amina.

55 Se añaden, a una suspensión de 1,7 g de hidruro de litio y de aluminio en 25 cm³ de tetrahidrofurano, 10,5 g del compuesto obtenido en la etapa A₃ en 150 cm³ de tetrahidrofurano.

60 Se lleva el medio de reacción durante 24 horas a reflujo después de lo cual se efectúa una etapa de hidrólisis añadiendo 1,1 cm³ de agua, seguida por 0,94 cm³ de hidróxido sódico a 20 %, y finalmente por 4,2 cm³ de agua. Se filtra y se evapora bajo vacío el disolvente para obtener 3,9 g de un aceite que corresponde al compuesto del título.

ES 2 067 314 T3

Rendimiento: 40 %.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5

Preparación idéntica a la de la fase B del ejemplo 1.

10 Fases C y D: Procediendo como en las etapas C y D del ejemplo 1, pero sustituyendo en la fase C el compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1 por el compuesto obtenido en la fase A del presente ejemplo, se obtienen sucesivamente:

Fase C: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

15

Rendimiento : 61 % (aceite)

Características espectrales: RMN (CDCl₃):

20

6,75 ppm; 3 singletes; 4H; 6,3 - 6,1 ppm; 2 dobletes; 2H; 3,9 ppm; 2 singletes; 12H; 3,6 ppm; triplete; 2H; 3,4 ppm; singlete; 2H; 3,4 ppm; singlete; 2H; 3 ppm; multiplete; 4H; 2,7 - 2,5 ppm; 2 multipletes; 3H; 2,25 ppm; 2 multipletes; 4H; 2,15 ppm; singlete; 3H; 1,7 ppm; multiplete; 2H.

25

Fase D: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 44 %.

30

Punto de fusión: 98 - 100 °C.

Disolvente de recristalización: acetato de etilo.

Características espectrales: RMN (CDCl₃).

35

6,7 ppm; singlete; 2H; 6,55 ppm; singlete; 1H; 3,85 ppm; singlete; 12 H; 3,8 ppm; multiplete; 2H; 3,75 ppm; multiplete; 2H; 3,5 ppm; triplete; 2H; 3,25 ppm; quintuplete; 1H; 3,05 ppm; multiplete; 2H; 2,8 ppm; multiplete; 4H; 2,4 ppm; multiplete; 2H; 2,25 ppm; singlete; 3H; 1,8 ppm; quintuplete; 2H.

40

Ejemplo 10

45 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Procediendo como en el ejemplo 9, pero sustituyendo en la etapa A₃ la metilamina por el amoníaco, se obtienen sucesivamente:

50

Fase A: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indan) - metil] - amina.

Etapas A₁

55

5,6 - (dimetoxi) - 2 - (etoxi - carbonil) - indan - 1 - ona.

Etapas A₂

Acido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico.

60

Etapas A₃

(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - carboxamida.

Rendimiento: 85,4 %.

5 Punto de fusión: 190 - 192 °C.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

10 Fase C: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : - 33 % (aceite).

15 Fase D: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión: 86 - 94 °C.

Disolvente de recristalización: acetato de etilo.

20 Características espectrales: RMN (CDCl₃):

6,7 ppm ; singlete ; 2H ; 6,6 ppm ; singlete ; 1H ;
6,55 ppm ; singlete ; 1H ; 3,8 ppm ; singlete ; 14 H ;
25 3,7 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,5 ppm ; triplete ; 2H ;
3,05 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,0 ppm ; multiplete ; 2H ;
2,9 - 2,5 ppm ; multiplete ; 7H ; 1,8 ppm ; quintuplete ; 2H.

Ejemplo 11

30 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil} - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

35 Operando como en el ejemplo 1 a partir de 8,7 g de clorohidrato de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina, 4,2 ml de cloroformiato de etilo, 12 ml de trietilamina y 90 ml de diclorometano, se obtienen 11 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (etoxicarbonil) - amina (Rendimiento teórico).

40 Partiendo de 11 g de este producto así obtenido, 3,3 g de LiAlH₄ y 160 ml de tetrahidrofurano calentados a reflujo durante 6 horas, se obtienen 7 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina, rendimiento: 90 %.

45 Partiendo de 15 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, 7 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina, 22 g de K₂CO₃ y 300 ml de acetona, se obtienen, con un rendimiento teórico, 17,5 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - 3 - {N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

50 Partiendo de 5 g de este producto así obtenido, 60 ml de etanol, 1 ml de ácido acético y 3 g de hidróxido de paladio, se obtienen 1,9 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento: 65%), que se transforma en diclorohidrato correspondiente que, recristalizado en acetonitrilo, funde a 160 - 164 °C.

55 Ejemplo 12

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

60 Operando como en el ejemplo 9:

Partiendo de 45 g de ácido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico y 7,7 g de LiAlH₄, se obtienen, después

de 18 horas a la temperatura ambiente y a continuación hidrólisis y concentración, 35 g de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metanol (Rendimiento: 85 %).

Partiendo de 10 g del alcohol así obtenido, 3 g de paratoluen - sulfocloruro y 100 ml de piridina, que se mantienen 2 horas a 0 °C y a continuación durante 12 horas a 20°C y se lava con agua y concentra, se obtienen 15 g del paratoluen - sulfonato correspondiente. Este último tratado por medio de 6 g de NaCN en 105 ml de DMSO, durante 8 horas a 80 °C y concentración y recogida mediante agua/éter, permite obtener con un rendimiento de 82 %, 9 g de cianuro de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metilo.

Partiendo de 25 de cianuro de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metilo, calentados a reflujo durante 18 horas con 20 g de KOH, 250 ml de etanol y 31 ml de agua, y concentración de la mezcla de reacción, acidificación y extracción, se obtienen 24 g de ácido (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - acético.

Partiendo de 31 g de ácido (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - acético, 400 ml de cloruro de metilo y 21,3 g de carbonil - diimidazol, agitados conjuntamente durante 2 horas a la temperatura ambiente, y a continuación saturación de la mezcla de reacción por metilamina durante 4 horas y finalmente lavado con agua y concentración, se obtienen 33 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil - carbonil] - N - (metil) - amina (Rendimiento teórico).

37 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil - carbonil] - N - (metil) - amina se tratan con 8,5 g de LiAlH₄ en 470 ml de tetrahidrofurano a reflujo durante 6 horas, después de lo cual la mezcla se hidroliza y se concentra para proporcionar finalmente 24 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amina (Rendimiento: 69 %).

Partiendo de 7 g de la amina así obtenida, 8,7 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - yodo - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, 400 ml de cianuro de metilo y 16,5 g de carbonato potásico, se obtienen 12,5 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento: 85 %).

Esta última añadida a 180 ml de etanol y 6 ml de ácido acético se hidrogena en presencia de 6 g de hidróxido de paladio para proporcionar el 7,8 - dimetil - 3 - {3 - {N - [2 - (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, P.F. (MK): 102 - 107 °C (éter isopropílico) (Rendimiento: 7 %).

Ejemplo 13

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Operando como en el ejemplo 9:

Partiendo de 20 g de cianuro de 4,5 - dimetoxi - benzo - ciclobut - 1 - ilo, 35 ml de diisopropilamina, 2,5 mol de butil - litio en 100 ml de hexano, 170 ml de tetrahidro - furano y 123 ml de yoduro de metilo, se obtienen 22 g de cianuro de 4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - ilo, bajo la forma de aceite (Rendimiento 97 %) que tratado durante 4 horas a reflujo con 17,5 g de potasa, 220 ml de etanol y 27 ml de agua, y a continuación concentración de la mezcla, acidificación y extracción por medio de acetato de etilo proporciona 20 g de ácido (4,5 - dimetoxi) - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - oico bajo forma de aceite (Rendimiento: 92%).

Estos 20 g de ácido se agitan durante 1 noche con 14,6 g de carbonil - diimidazol en 200 ml de cloruro de metileno, después de lo cual el conjunto se satura por medio de 15 g de metilamina. Después de lavar con agua y concentrar, se obtienen 9,7 g de N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - carbonil] - N - metilamina (Rendto. 47,6 %), los cuales, tratados durante 24 horas a la temperatura ambiente y 4 horas a reflujo con 2,6 g LiAlH₄ en 140 ml de tetrahidrofurano proporcionan, después de hidrólisis de la mezcla de reacción por medio de agua y sosa y después de concentración, 9 g de N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amina. (Rendto. 95 %).

Partiendo de 4,4 g de la amina así obtenida y 7,7 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona en 160 ml de acetona en presencia de 9.1 g de carbonato potásico, operando como en el ejemplo 1, fase C, se obtienen 12,4 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona. (Rendimiento 95 %).

Partiendo de 12 g de éste último producto, 125 ml de etanol, 2,6 ml de ácido acético y 6 g de hidróxido de paladio, se obtienen, operando como en el ejemplo 1 fase D, 3,3 g de 7,8 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, P.F. (MK): 105 - 108 °C.

Ejemplo 14

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Partiendo de 25 g de clorohidrato de [5 - metoxi - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - amina, tratados durante 1 noche bajo agitación con 41,7 ml de trietilamina y 10,6 ml de cloruro de acetilo en 300 ml de cloruro de metileno, se obtienen 25,8 g de N - [(5 - metoxi - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento teórico).

5,6 g del producto así obtenido, en 375 ml de CHCl_3 se tratan bajo agitación a 0 °C durante 2 horas con 130 ml de BBr_3 , y, después de añadir etanol, concentración y lavado, se obtienen 23 g de N - [(5 - hidroxi - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento 98 %).

El conjunto del producto así obtenido se trata durante 4 horas a 0 °C con 13 ml de ClCH_2CN , 297 ml de una solución molar de BCl_3 en CHCl_2 y 16,6 g de AlCl_3 y 65 ml de CH_2Cl_2 .

El conjunto se lava a continuación con agua y se concentra para obtener 21 g de N - [3 - oxo - 2,3 - dihydro - furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento 75 %).

Estos 21 g de producto se tratan durante 17 horas a la temperatura ambiente con 6,4 g de NaBH_3 en 210 ml de metanol y 110 ml de NaHCO_3 . Después de dilución de la mezcla con HCl y extracción con acetato de etilo, se obtienen 15,8 g de N - [furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il - metil] - N - acetil - amina, P.F. (MK): 100 - 102 °C (Rendimiento 75 %).

Dichos 15,8 g de amina se mantienen durante 20 horas a reflujo con 700 ml de metanol, 220 ml de HCl concentrado y 220 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y se recoge con CH_3CN para proporcionar 9,3 g de clorohidrato de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - amina P.F. (MK): 268 - 270 °C (Rendimiento 60 %).

2,25 g de dicho clorohidrato se ponen a reaccionar durante 21 horas a la temperatura ambiente con 1,13 ml de $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, 3,3 ml de trietilamina y 3,3 ml de cloruro de metileno. Después de lavado con agua y concentración, se obtienen 1,65 g de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (etil - oxycarbonil) - amina, aceite (Rendimiento: 69%).

El conjunto de este producto se trata durante 6 horas a reflujo con 0,5 g de LiAlH_4 en 30 ml de tetrahydrofurano; a continuación la mezcla de reacción se hidroliza y se concentra seguidamente para proporcionar 1,3 g de N - (furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il - metil) - N - metil - amina (Rendimiento teórico).

1,2 g de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - metil - amina, 1,9 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - cloropropil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona y 13 ml de trietilamina se calientan durante 3 horas a 60 °C, y a continuación durante 1 hora a reflujo. Después de extracción y lavado con sosa de la mezcla de reacción, se obtiene 1 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahydro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento 31%), P.F. (MK) del diclorohidrato correspondiente: 180 - 188 °C.

Ejemplo 15

Estudio farmacológico

A - Estudio in vivo

Efectos hemodinámicos de los compuestos de la invención en la rata despierta.

ES 2 067 314 T3

Protocolo de estudio.

Unas ratas Wistar machos (350 400 g) se anestesian mediante administración intraperitoneal de una mezcla de ketamina (Imalgene® 1000; 140 mg/kg) y de acetopromacina (Veratranquil® 1 % ; 14 mg/kg).

- 5 La arteria femoral y la vena yugular se cateterizan, respectivamente para medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca y para la inyección intravenosa de los compuestos sometidos a prueba. Los animales se utilizan después de un período postoperatorio de 48 horas.

10 El día del experimento, se respeta un período de estabilización de 1 hora de los parámetros hemodinámicos. Los tratamientos se administran por vía intravenosa o por vía oral. Un grupo testigo recibe el disolvente utilizado, en las mismas condiciones experimentales.

La frecuencia cardíaca y la presión arterial media se siguen de manera continua hasta 6 horas después del tratamiento.

Resultados

Efecto de los compuestos de la invención, administrados por vía intravenosa, sobre la frecuencia cardíaca (EC) de ratas despiertas.

		Evolución FC (Δ %)			
		30 min	1 h	4 h	6 h
	Dosis (mg/kg)				
	Control	1 ± 2	2 ± 2	-3 ± 1	-5 ± 1
Ejemplo 1	0,5	-9 ± 4	-10 ± 2	-12 ± 4	-17 ± 3
	1	-18 ± 3	-21 ± 3	-16 ± 5	-16 ± 3
	2	-29 ± 2	-26 ± 3	-14 ± 2	-16 ± 1
Ejemplo 9	0,5	-14 ± 4	-16 ± 5	-12 ± 3	-14 ± 2
	1	-31 ± 6	-32 ± 7	-21 ± 5	-21 ± 4
	2	-34 ± 3	-35 ± 4	-24 ± 4	-24 ± 4

Efecto de los compuestos de la invención, administrados por vía oral, sobre la frecuencia cardíaca (FC) de ratas despiertas.

(Ver Tabla en la página siguiente)

30
1/6
1/6

		Evolución FC (Δ %)		
		1 h	3 h	6 h
5				
	Dosis (mg/kg)			
	Control	- 4 $\pm$ 1	- 3 $\pm$ 1	- 8 $\pm$ 1
10				
	Ejemplo 1			
	1,5	- 14 $\pm$ 4	- 19 $\pm$ 4	- 19 $\pm$ 2
	3	- 22 $\pm$ 4	- 28 $\pm$ 3	- 26 $\pm$ 1
15	6	- 14 $\pm$ 3	- 26 $\pm$ 3	- 29 $\pm$ 4
	Ejemplo 9			
	1,5	- 10 $\pm$ 5	- 13 $\pm$ 5	- 19 $\pm$ 4
	3	- 15 $\pm$ 2	- 31 $\pm$ 3	- 35 $\pm$ 3
20	6	- 16 $\pm$ 3	- 27 $\pm$ 2	- 37 $\pm$ 3

Los compuestos de la invención tienen una actividad bradicardizante potente y de larga duración tanto después de la administración por vía intravenosa como por vía oral.

Este efecto sobre la frecuencia cardíaca no va acompañada de efectos perjudiciales para la presión arterial.

B - Estudio in vitro

Efecto sobre la frecuencia espontánea de aurícula derecha de rata.

Protocolo de estudio.

Los corazones de ratas Wistar machos (325 - 350 g) anestesiadas con pentobarbital sódico (30 mg/kg IP) se toman rápidamente, las aurículas derechas se aíslan y se enganchan en un captador de tensión Statham® (UC₂ - Gould) con una tensión inicial de 0,5 g. La frecuencia de la actividad contráctil espontánea se calcula por medio de un contador Biotach - Gould.

La solución fisiológica utilizada tiene la composición siguiente (mM) NaCl 112; KCl 5; KH₂PO₄ 1; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 2,5; NaHCO₃ 25; Glucosa 11,5; EDTA 0,026; pH 7,4. Se airea por medio de una mezcla de 95 % de O₂ - 5 % de CO₂ y se termostata a 35°C.

Después de 30 minutos de estabilización, concentraciones cumulativas de los compuestos comprobados se añaden al medio todas los 30 minutos.

Resultados

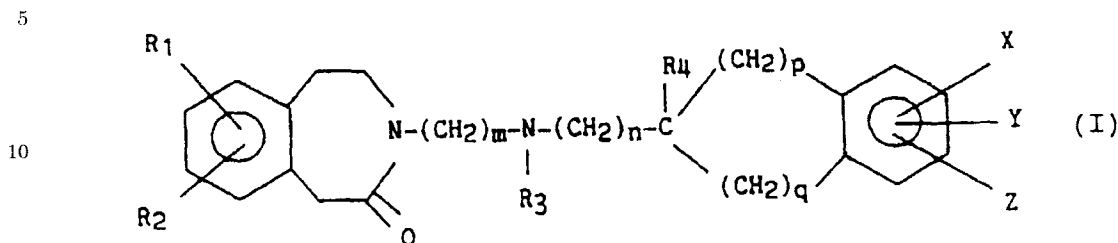
Los compuestos de la invención reducen de manera potente (que depende de la concentración), la frecuencia espontánea de las aurículas derechas aisladas.

A título de ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1 y 9 reducen en 43 % y en 68 % la frecuencia de las aurículas a la concentración de 3.10⁻⁶ M.

Estos experimentos demuestran que la actividad bradicardizante de los compuestos de la invención resulta de una actividad directa sobre el nodo sinusal responsable de la actividad pacemaker cardíaca.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I):



15 en la cual:

m representa un número entero de 2 a 5,

20 n representa un número entero de 1 a 6,

p y q, idénticos o diferentes, representan 0 o un número entero de 1 a 2

25 con la condición de que la suma p + q sea igual a 1 ó 2,

R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:

– hidrógeno,

30 – halógeno,

35 – hidroxilo,

– alcoxilo inferior,

40 – fenilalcoxilo inferior,

– y fenilalcoxilo inferior sustituido,

45 o R₁ y R₂ forman conjuntamente, cuando están soportados por 2 átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2,

R₃ representa un grupo elegido entre:

50 – hidrógeno,

– alquilo inferior,

55 – alquenilo inferior,

– cicloalquilo,

60 – cicloalquil - alquilo inferior,

- fenilalquilo inferior,

- fenilalquilo inferior sustituido,

- - CO - R₅ o - CO - O - R₅

significando R₅ un grupo elegido entre: hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, y cicloalquil - alquilo inferior,

- y - CO - NR₆R₇, teniendo R₆ y R₇, idénticos o diferentes, los mismos significados que para el grupo R₅ tal y como está definido en lo que antecede,

o R₆ y R₇ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo saturado de 4 a 7 eslabones,

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

X, Y, Z, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:

- hidrógeno,

- halógeno,

- hidroxilo,

- alcoxilo inferior,

- fenilalcoxilo inferior sustituido,

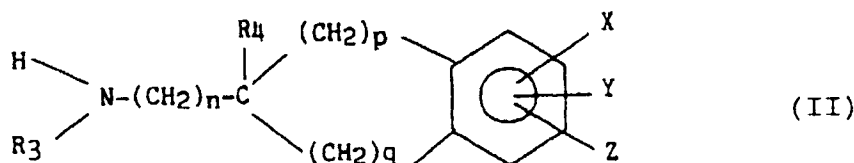
- o X e Y, o Y y Z, forman conjuntamente, cuando están soportados por dos átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2, un grupo - O - (CH₂)₂ - o un grupo - O - CH=CH - ;

quedando entendido que el término "sustituido" que afecta a los grupos "fenilo", "fenilalquilo inferior" y "fenilalcoxilo inferior" significa que estos grupos pueden ser sustituidos, en el núcleo fenilo, por uno o varios sustituyentes elegidos entre: los átomos de halógeno, y los radicales: hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior, y alcoxilo inferior, quedando entendido:

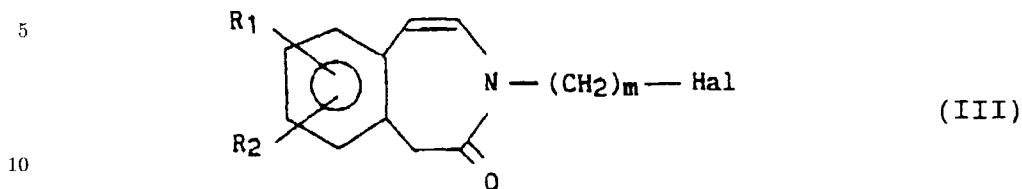
- que los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" significan grupos carbonados saturados lineales o ramificados conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

- que los términos "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" designan grupos insaturados lineales o ramificados conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono,

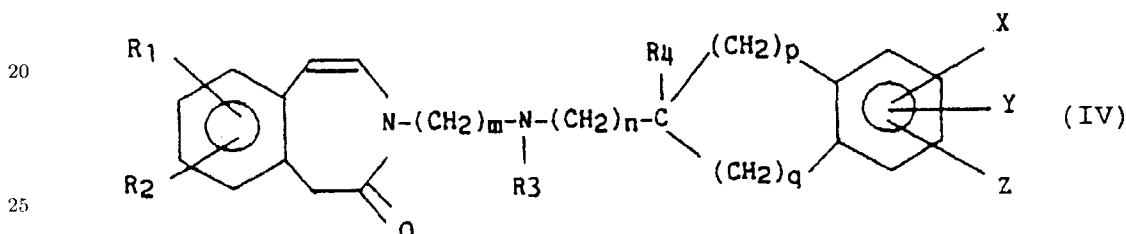
- que el término "cicloalquilo" designa un ciclo hidrocarbonado saturado conteniendo de 3 a 8 eslabones, sus eventuales isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, **caracterizado** porque: se condensa una amina de fórmula (II):



en la cual R_3 , R_4 , X , Y , Z , n , p y q son tales como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, con un compuesto de fórmula (III):



en la cual R_1 , R_2 y m son tales como han sido definidos precedentemente, y Hal representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , m , n , p y q son tales como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, y se somete el compuesto de fórmula IV así obtenido a una hidrogenación con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I), pudiendo dicho compuesto de fórmula (I), si se desea:

- ser purificado por una técnica clásica de cristalización y/o de cromatografía,
- y/o ser salificado con un ácido farmacéuticamente aceptable,

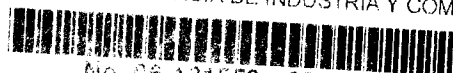
quedando entendido que los compuestos de fórmula (I), cuando tienen un carbono asimétrico, pueden ser preparados bajo una forma ópticamente activa no solamente utilizando materias primas ópticamente activas, sino también partiendo de los compuestos racémicos de fórmula (I) correspondientes, por métodos clásicos de separación de los isómeros ópticos.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

copla
120
120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06101550-00005-0000

REGISTRO DE MARCA DE PATENTE DE INVENCION
DEPARTAMENTO DE NUEVAS CREACIONES
REGISTRO DE MARCA DE PATENTE DE INVENCION
PAG. 43

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06101550

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "FORMA CRISTALINA DELTA D DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN"

Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER.

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 584 del 31 de diciembre de 2007

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *Gynopharm S.A.* conformada bajo las leyes de la

121
120

República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada **"FORMA CRISTALINA DELTA D DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN"**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

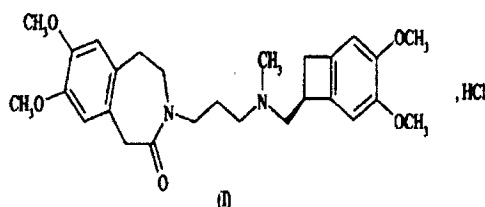
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Ivabradina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

122
112

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 9 de octubre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20050010354 del 2005-10-11; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 584 del 31 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007042657 del 19/04/2007.
- 2.2. La solicitud colombiana **06. 113705** objeto de la presente oposición, se refiere a una forma cristalina δ D del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



Caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo. La presente invención se refiere a la forma cristalina δ D del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en puntos x grados), de anchura de líneas a media altura ("FWHM" , expresada en

123
123

grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å). La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δD del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se precalienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura hasta cristalización completa, luego se deshidratan los cristales obtenidos. La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δD del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublingüales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables, las suspensiones bebibles.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones 5 y 6 se refieren al uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables*

124
124

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente refieren al uso o al método de tratamiento, no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

2.5. Ahora bien, el documento D1 tiene por objeto nuevas (benzo - cicloalquil) - alquilaminas, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que los contienen., particularmente en la descripción revela compuestos de fórmula (I): en el cual P y Q, o son idénticos o diferentes y representan 0, 1 o 2 proporcionado con la suma $P+Q$ igual a 1 o 2, donde se advierte que estos compuestos son

125
12

útiles para el tratamiento de dolencias cardiovasculares. Particularmente en los ejemplos 1 a 3 se revela en esta anterioridad D1 formas cristalinas de (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 -{N -[(4,5-dimetoxi-1-benzo-ciclobutil)-metil]-N-(metil) -amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona. Como tal, se evidencia en estos ejemplos que esta anterioridad D1 divulga también formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina (I). Así, las cosas, como lo demuestra dicho documento D1 la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06101550 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al*

público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”. A la fecha de prioridad, 11 de octubre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina (I), sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que

127
128

dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "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.". La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "**FORMA CRISTALINA DELTA D DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN**", cuyo titular es LES LABORATOIRES SERVIER, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 584 del 31 de diciembre de 2007.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

178
t

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: ES2067314 publicada el 16 de marzo de 1995.

129
104

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

130
140

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES