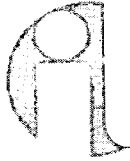




No. 14-134495-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 37/055

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

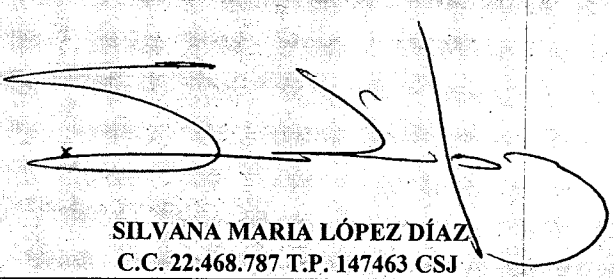
74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 14-134495- -00000-0000 Fecha: 2014-06-20 15:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 4
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/066045	Fecha 20 de Diciembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2013/095361 A1	Fecha 27 de Junio de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07C 37/055		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.NAIK,		Ramesh	Hindú
2.WALIKAR,		Sanju	Hindú
3.JAYARAMAIAH,		Ramesh	Hindú
4. DEVAKI DEVI,		Vangumalla	Hindú
5.JEYARAMAN,		Govindarajalu	Hindú
6.RAMASWAMY RANGANATHAN,		Koottungalmadhom	Hindú
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
2. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
3. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
4. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
5. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
6. Plot No. 36B, Road No. 3&5 Jigani Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore,		Karnataka 560105,	India
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
			(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-058444	Fecha 04/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios 6		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 5		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058444

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134495- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:31:59
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

2

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>14</u> / <u>6</u> / <u>20</u> / AAAA MM DD	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-134495	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: Folio (3). Contiene CD; el cual posee un total de (1) archivo en formato PDF, y fue procesado correctamente.
fenny



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134495- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO

ANTECEDENTES

[0001] Existe una necesidad por agentes antibacterianos y antiinflamatorios seguros y efectivos para su uso en las composiciones para el cuidado bucal. El extracto de magnolia es conocido porque contiene compuestos que tienen propiedades antibacterianas y/o antiinflamatorias, y dichos compuestos han sido el objetivo de un importante interés para su uso en las composiciones para el cuidado bucal. El uso de tales compuestos en las composiciones para el cuidado bucal se describe, por ejemplo, en la WO 2001/085116, WO 2011/106492 y WO 2011/106493, los contenidos de dichas aplicaciones se incorporan en la presente como referencia. Los métodos para sintetizar el magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) se divulgan, por ejemplo, en la WO 2011/106003. Los análogos sintéticos no naturales de varios componentes del extracto de magnolia que tienen otros alquilos en lugar de alilo también son conocidos porque tienen actividad antibacteriana, pero los compuestos son en algunos casos costosos o difíciles de sintetizar.

[0002] Los métodos sintéticos existentes para el magnolol involucran reactivos costosos y los rendimientos son bajos. Existe una necesidad por procedimientos sintéticos más económicos, de mayor rendimiento para preparar el magnolol y sus compuestos relacionados.

RESUMEN

[0003] Los enfoques sintéticos previos para la preparación de

magnolol generalmente comienzan con la bromuración del bifenil-2,2'-diol, para obtener el 5,5'-dibromo-bifenil-2,2'-diol, seguido por la protección O, con metilo u otro grupo protector O, la reacción con bromuro de alilo para obtener el magnolol en forma protegida, y la desprotección para obtener magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol, algunas veces denominado como 4,4'-dialil-2,2'-bifenol). Hemos encontrado que al cambiar a una escala mayor, la etapa de protección O del 5,5'-dibromo-bifenil-2,2'-diol es ineficiente y lenta. Hemos encontrado que llevando a cabo la etapa de protección O *antes* de la etapa de bromuración resulta en una reacción más eficiente y de mayores rendimientos.

[0004] La etapa de desprotección es otra etapa costosa y limitante de la producción en los procesos existentes. Los métodos reportados para la desmetilación son a menudo costosos, y algunas veces requieren de muy bajas temperaturas (-78 °C utilizando BBr₃) y algunas veces condiciones de reflujo. La mezcla de reacción es siempre difícil de separar y purificar lo que resulta en el bajo rendimiento de magnolol. Hemos encontrado que el uso de un complejo de cloruro de aluminio/tiourea para la desprotección no requiere de temperaturas extremas ni de reactivos costosos y resulta en elevados rendimientos.

[0005] Algunas configuraciones de la presente invención proveen una síntesis simple, de rendimiento relativamente elevado para el magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol), que comprende

- (i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;
- (ii) la bromuración del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;
- (iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-

bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo;

(iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo mediante la reacción con cloruro de aluminio y tiourea; y

(v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

[0006] En algunas de las configuraciones, la presente invención provee además un método para la producción de tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol), que comprende la hidrogenación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol, producto del método previamente mencionado, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio o níquel.

[0007] Áreas adicionales de aplicabilidad de la presente invención serán aparentes a partir de la descripción detallada que se proporciona en la presente. Se deberá entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, en tanto que indican la configuración preferida de la invención, solamente tienen el propósito de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] La presente invención provee de esta manera un método (Método 1) para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol), que comprende

(i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;

(ii) la bromuración del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;

(iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo;

(iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo mediante la reacción con cloruro de aluminio y tiourea; y

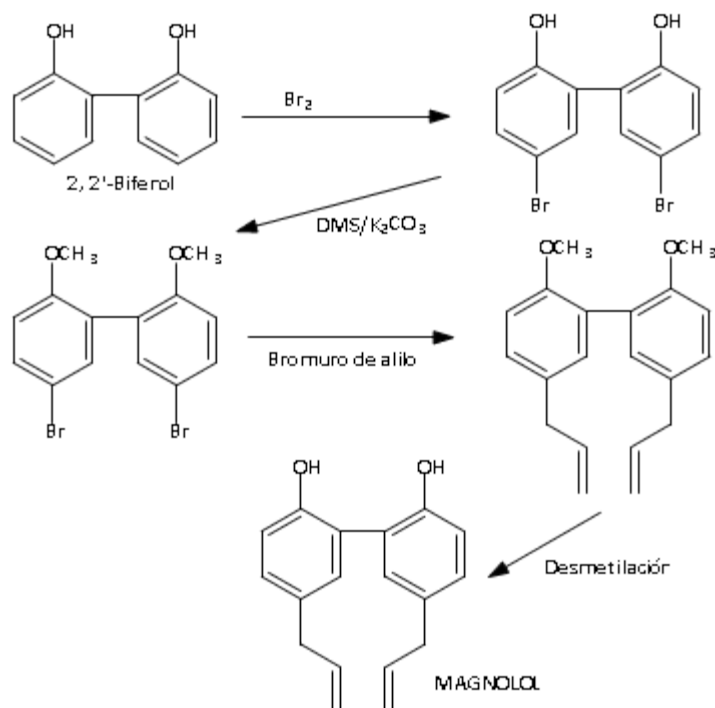
(v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

1.1. Método 1 en donde la etapa (i) se lleva a cabo en medios acuosos en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

1.2. Cualquiera de los métodos anteriormente mencionados en donde la etapa (iii) se lleva a cabo en un solvente polar aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF).

1.3. Cualquiera de los métodos anteriormente mencionados en donde la desmetilación de la etapa (iv) se lleva a cabo a temperaturas entre 30 °C y 60 °C.

[0009] El esquema de reacción general es como a continuación:



[0010] Tal como se utiliza en todo este documento, los rangos son usados como abreviaturas para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede ser seleccionado como el término del rango. Además, todas las referencias que se citan en la presente son incorporadas por este medio como referencias en su totalidad. En el caso de un conflicto en una definición en la presente divulgación y aquélla de una referencia citada, la presente divulgación prevalece.

[0011] A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y cantidades que se expresan aquí y en cualquier otra parte de la memoria descriptiva deberán ser entendidos que hacen referencia a porcentajes en peso. Las cantidades que se proporcionan se basan en el peso activo del material.

EJEMPLO

Ejemplo 1: Síntesis de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol)

[0012] Se hace reaccionar 2,2'-bifenol en hidróxido de sodio con sulfato de dimetilo por un periodo de tiempo de 1 a 2 horas para obtenerse 2,2'-bianisol (95% de rendimiento). Se separa el sólido, se lava con agua y se seca a una temperatura de 60 a 65 °C.

[0013] El 2,2'-bianisol es eficientemente bromado para obtener 4,4'-Dibromo-2,2'-bianisol que luego se hace reaccionar con bromuro de alilo en THF para obtener 4,4'-Dialil-2,2'-bianisol.

[0014] El 4,4'-dialil-2,2'-bianisol se añade lentamente a una mezcla de cloruro de aluminio, tiourea y 1,2-dicloroetano durante 3 horas a 50 °C. Se mantiene la temperatura y la agitación por un adicional de 3 a 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y

añade a HCl y se separan las fases. La capa orgánica se añade a carbón vegetal, se filtra y el solvente se destila, para obtener el compuesto título.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) o tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol), que comprende

i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;

ii) la bromuración del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;

iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo;

iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo mediante la reacción con cloruro de aluminio y tiourea;

v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma; y

vi) opcionalmente la hidrogenación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol en presencia de un catalizador metálico y la recuperación del 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque la etapa (i) se lleva a cabo en medios acuosos en presencia de una base inorgánica.

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la etapa (iii) se lleva a cabo en un solvente polar aprótico.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la etapa (iv)

se lleva a cabo a temperaturas entre 30 °C y 60 °C.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende la etapa opcional (vi).

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO

RESUMEN DE LO REVELADO

En la presente se describen métodos de elevado rendimiento para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) y tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol).

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y
DERIVADOS DEL MISMO**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property

Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/095361 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 37/055 (2006.01) C07C 39/21 (2006.01)
C07C 37/62 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/066045

(22) International Filing Date:
20 December 2011 (20.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (for all designated States except US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NAIK, Ramesh [IN/IN]; Plot No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN). WALIKAR, Sanju [IN/IN]; Plot No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN). JAYARAMAIAH, Ramesh [IN/IN]; Plot

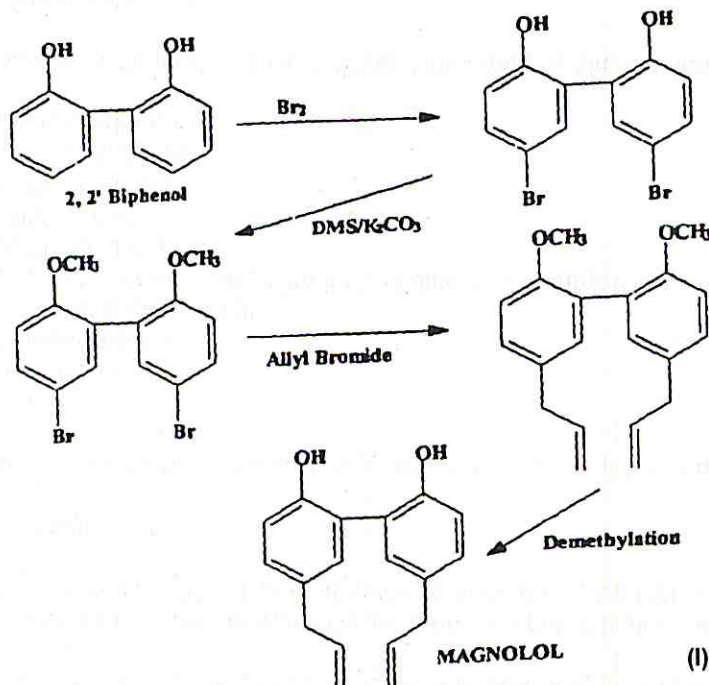
No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN). DEVAKI DEVI, Vangumalla [IN/IN]; Plot No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN). JEYARAMAN, Govindarajulu [IN/IN]; Plot No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN). RAMASWAMY RANGANATHAN, Koottungalmadhom [IN/IN]; Plot No. 36B, Road No. 3&5, Jigani Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore, Karnataka 560105 (IN).

(74) Agent: HEBLE, Nikhil A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESSES FOR MAKING MAGNOLOL AND DERIVATIVES THEREOF.



(57) Abstract: Described herein are high yield methods for making magnolol (5,5'-diallyl-biphenyl-2,2'-diol) and tetrahydro-magnolol (5,5'-dipropyl-biphenyl-2,2'-diol).

WO 2013/095361 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
Colgate-Palmolive

MAY 13 2014

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

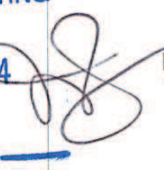
Patent Department

To:

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
Patent Department
909 River Road
Piscataway NJ 08855
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT DOCKETING

MAY 13 2014

DOCKETED BY: 

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06.05.2014

Applicant's or agent's file reference
9563-00-WO-OC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCTUS2011/066045

International filing date (day/month/year)
20.12.2011

Priority date (day/month/year)

Applicant
Colgate-Palmolive Company

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Miklos, Kamila

Tel. +31 70 340-4384



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9563-00-WO-OC	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2011/066045	International filing date (day/month/year) 20.12.2011	Priority date (day/month/year)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C37/055			
Applicant Colgate-Palmolive Company			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>5</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 16.10.2013		Date of completion of this report 06.05.2014	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Eberhard, Michael Telephone No. +31 70 340-9519	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/066045

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1, 2, 4 as originally filed
3 filed with telefax on 16-10-2013

Claims, Numbers

1-5 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☒ the description, pages 3
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/066045

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 ter and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 17.03.2014 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
- ☐ No top-up search was carried out by this Authority.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-5</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-5</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-5</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

- I.1** The amendments filed with the telefax dated 16.10.2013 were found to contravene the requirements of Art. 19 and 44(2)(b) PCT.
- I.2** Changing the steps with regard to the reagents and intermediate products was found to go beyond the disclosure of the application as filed. This cannot be considered an obvious correction and that nothing else was intended.
- I.3** The scheme in par. 9 as originally filed is chemically sound and does not allow any other interpretations. It stands by itself.
- I.4** Consequently, this report has been established as if no amendments had been made.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Subject matter

The present application relates to a method for making magnolol or tetrahydromagnolol.

V.2 Documents

Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1 RUNEBERG J: "Phenol Dehydrogenations - VIII. Synthesis of Magnolol", ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 12, 1 January 1958 (1958-01-01), pages 188-192, XP002575197, ISSN: 0904-213X
- D2 EP 1 831 144 A2 (RICHTER GEDEON VEGYESZET [HU] RICHTER GEDEON NYRT [HU]) 12 September 2007 (2007-09-12)

V.3 Novelty

Document D1 discloses the preparation of 2,2'-dihydroxy-5,5'dibromo-diphenyl from bromine and 2,2'-dihydroxybiphenyl, protection of 2,2'-dihydroxy-5,5'dibromo-diphenyl with dimethyl sulphate gives 2,2'-dimethoxy-5,5'dibromo-diphenyl; allylation gives compound III; deprotection gives compound II (scheme, p. 190 par. 1-5; D1). The difference to the present application lies in the reverse order of the first two steps i.e. that bromination takes place first before protection of the OH groups in D1 vs methylation of the OH groups first before the bromination of the methyl-protected intermediate in the present application; and the deprotection agent i.e. CH₃MgI in D1 vs AlCl₃/thiourea in the present application. Thus, claims 1-5 of the present application can be considered novel with regard to D2 (Article 33(2) PCT).

V.4 Inventive step

D1 is considered to be the closest prior art with regard to claims 1-5. D1 discloses the preparation of 2,2'-dihydroxy-5,5'dibromo-diphenyl from bromine and 2,2'-dihydroxybiphenyl, protection of 2,2'-dihydroxy-5,5'dibromo-diphenyl with dimethyl sulphate gives 2,2'-dimethoxy-5,5'dibromo-diphenyl; allylation gives compound III; deprotection gives compound II (scheme, p. 190 par. 1-5; D1).

The difference to the present application lies in the reverse order of the first two steps i.e. that bromination takes place first before protection of the OH groups in D1 vs methylation of the OH groups first before the bromination of the methyl-protected intermediate in the present application; and the deprotection agent i.e. CH₃MgI in D1 vs AlCl₃/thiourea in the present application

An improved technical effect is not discernible with regard to difference to the closest prior art.

The problem to be solved is considered to be the provision of an alternative process for making magnolol or tetrahydromagnolol.

The solution is the process according to claims 1-5.

Firstly, changing the order of two steps is routine experimental procedure for the skilled person i.e. first bromination then protection vs first protection and the bromination. It would be obvious to the skilled person that protected hydroxy groups would not interfere in the bromination step.

Secondly, choosing a deprotection reagent is also routine experimental procedure for the skilled person. The skilled person would consider all possible and to him well-known deprotection methods of alkyl aryl ethers and the AlCl₃/thiourea reagent is in

particular well-known for protected aromatic hydroxy groups (claims 1-9; D2). The fact that this reagent requires the use of lower temperatures would make this reagent in particular attractive to the skilled person and is taught in D2.

Thus, claims 1-5 of the present application cannot be considered inventive with regard to D1 and D2 (Article 33(3) PCT).

An unexpected effect can be regarded as an indication of an inventive step. When comparative tests are used to demonstrate an inventive step over a claimed area, the nature of the comparison with the closest state of the art must be such that the effect is convincingly shown to have its origin in the distinguishing feature of the invention. Moreover, it must be credible that any effect to be shown is valid for the whole claimed subject matter.

V.5 Industrial applicability

Claims 1-5 fulfill the requirements of Art. 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

VII.1 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1, D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

VII.2 It is noted that the scheme in par. 9 does not correspond to the claimed method in particular with regard to steps i) and ii).

Our Ref: 9563-00-WO-OC

16 October 2013

Attn. International Preliminary Examining Authority
European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Netherlands

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2011/066045
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 29 June 2012, and to the above-identified application.

The claims as presently on file are maintained.

We lodge herewith new page 3 of the description to replace page 3 as presently on file.

Amendments

Page 3 of the description has been amended at paragraph [0009] thereof in order to make the reaction scheme shown therein consistent with the claims and with the remainder of the description. It is submitted that this amendment is the correction of an obvious error. Both the claims and the remainder of the description (for example, the final sentence of paragraph [0003], and also paragraphs [0005] and [0008] and the Example on page 4) make it clear that, in the methods of the invention, the biphenyl-2,2'-diol is methylated using dimethyl sulfate to form 2,2'-dimethoxy-biphenyl (which is the compound now shown on the top right hand side of the amended reaction scheme on new page 3), and this 2,2'-dimethoxy-biphenyl is then brominated to form 2,2'-dimethoxy-5,5'-dibromobiphenyl. Therefore, it is immediately apparent that an error has occurred in the sequence of the first two steps of the reaction scheme on original page 3, and anyone would

immediately recognise that nothing else could have been intended other than the correction as offered.

Novelty

It is noted that the ISA stated in the Written Opinion that the claims of the present application are considered to be novel over the documents cited in the International Search Report.

Inventive Step

It is also submitted that claim 1 of the present application involves an inventive step.

The technical problem which the present inventors sought to solve was how to provide a method of synthesising magnolol which results in a more efficient reaction and higher yields, and which does not require extremes of temperature.

This problem is solved in accordance with claim 1 of the present application, in that the present inventors have surprisingly found that carrying out the step of methylating biphenyl-2,2'-diol before the step of bromination results in a more efficient reaction with higher yields, and that the use of aluminium chloride and thiourea for deprotection of the 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-biphenyl to form 5,5'-diallyl-biphenyl-2,2'-diol does not require extremes of temperature and also results in high yields.

The solution to the technical problem as provided by claim 1 of the present application is not disclosed or suggested by either document D1 or document D2.

Document D1 discloses a method of synthesising magnolol in which 2,2'-dihydroxy-diphenyl was brominated to form 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo-diphenyl, which was then methylated. There is no disclosure or suggestion in D1 to first methylate 2,2'-dihydroxy-diphenyl, followed by bromination, and there is certainly no disclosure or suggestion in this document that this sequence of steps could result in a more efficient reaction with higher yields. Furthermore, D1 discloses that the reagent for the demethylation step was methylmagnesium iodide. There is no disclosure or suggestion in D1

that aluminium chloride/thiourea could be used as a reagent for the demethylation step, and there is certainly no disclosure or suggestion in this document that using aluminium chloride/thiourea could result in high yields and not require extremes of temperature.

Document D2 is not directed towards the synthesis of magnolol. Although D2 discloses de-alkylation of alkyl aryl ethers by treatment with aluminium chloride/thiourea, there is no disclosure or suggestion in this document of the use of this reagent in the demethylation of 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-biphenyl, or that using aluminium chloride/thiourea in such a demethylation reaction could result in higher yields of magnolol.

It is therefore respectfully submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, involve an inventive step.

Even if the technical problem to be solved were to be formulated as being how to provide an alternative process for making magnolol (as contended by the ISA in the Written Opinion), it is submitted that claim 1 of the present application would still involve an inventive step.

Document D1 discloses a method of synthesising magnolol in which demethylation of 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl is carried out using methylmagnesium iodide. There is no disclosure or suggestion in D1 that aluminium chloride/thiourea could be used to demethylate this compound.

Although D2 discloses de-alkylation of alkyl aryl ethers by treatment with aluminium chloride/thiourea, it is noted that there is no disclosure or suggestion in D2 that this reagent could be used with alkyl aryl ethers in which the aryl ring is substituted with an allyl group. D2 discloses only that the groups R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 "have the same or different meanings and stand for hydrogen or halogen atom, hydroxy, carboxy, nitro, oxo, C_{1-6} alkylcarbonyl, straight chain or branched alkyl or -alkoxy, or aryl group, or R^2 and R^3 together may stand for a 5-7 membered ring or fused ring system; said 5-7 membered ring may be a partially saturated ring optionally substituted with an oxo group or can be an unsaturated ring; or said fused ring system may

constitute with the first ring a steroid, preferably an estratriene derivative optionally substituted with an oxo or C₁₋₆ alkylcarbonyloxy group in the 17 position". The person skilled in the art would therefore not be motivated by D2 to use aluminium chloride/thiourea for demethylation of 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-biphenyl, as there is no disclosure or suggestion in D2 that this reagent could be used to de-alkylate alkyl aryl ethers having allyl-substituted phenyl rings.

It is therefore submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, involve an inventive step.

Re Item VII

Due to the differing requirements of the various patent offices in the regional and national phases, the applicant does not presently wish to comment on the objection raised in point VII.1 of this section of the Written Opinion.

It is submitted that, by making the above amendment to page 3 of the description, the objection in point VII.2 of this section of the Written Opinion has been overcome.

In light of the above, we look forward to receiving a favourable IPRP.

Yours faithfully

Howard C. Lee

Howard C. Lee
Colgate-Palmolive Company

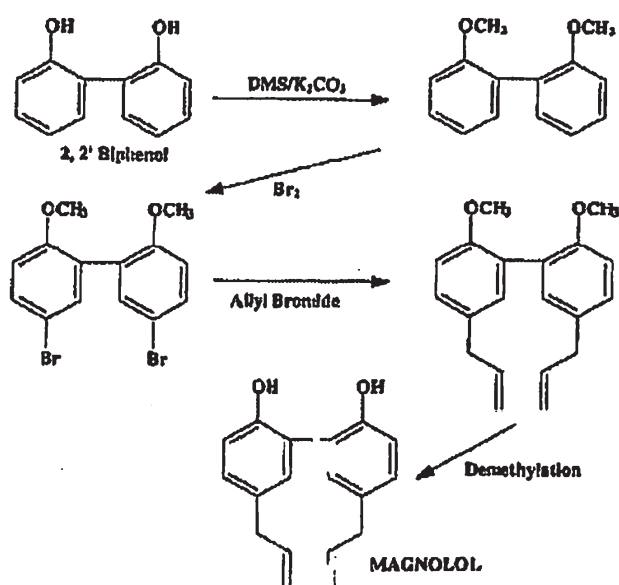
REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 9563-00-WO-OC

(v) recovering the 5,5'-diallyl-biphenyl-2,2'-diol thus obtained.

- 1.1. Method 1 wherein step (i) is carried out in aqueous media in presence of an inorganic base, e.g., sodium hydroxide or potassium hydroxide.
- 1.2. Any of the foregoing methods wherein step (iii) is carried out in a polar aprotic solvent, e.g., tetrahydrofuran (THF).
- 1.3. Any of the foregoing methods wherein the demethylation step (iv) is carried out at temperatures between 30°C and 60°C.

[0001] The general reaction scheme is as follows:



[0002] As used throughout, ranges are used as shorthand for describing each and every value that is within the range. Any value within the range can be selected as the terminus of the range. In addition, all references cited herein are hereby incorporated by referenced in their entireties. In the event of a conflict in a definition in the present disclosure and that of a cited reference, the present disclosure controls.

[0003] Unless otherwise specified, all percentages and amounts expressed herein and elsewhere in the specification should be understood to refer to percentages by weight. The amounts given are based on the active weight of the material.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existe una necesidad por agentes antibacterianos y
5 antiinflamatorios seguros y efectivos para su uso en las
composiciones para el cuidado bucal. El extracto de magnolia
es conocido porque contiene compuestos con propiedades
antibacterianas y/o antiinflamatorias, y dichos compuestos
han sido el objetivo de un importante interés para su uso en
10 las composiciones para el cuidado bucal. El uso de tales
compuestos en las composiciones para el cuidado oral se
describe, por ejemplo, en la WO 2001/085116, WO 2011/106492 y
WO 2011/106493, los contenidos de dichas aplicaciones se
incorporan en la presente como referencia. Los métodos para
15 sintetizar el magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) se
describen, por ejemplo, en la WO 2011/106003. Los análogos
sintéticos no naturales de varios componentes del extracto de
magnolia que tienen otros alquilos en lugar de alilo también
son conocidos porque tienen actividad antibacteriana, pero en
20 algunos casos los compuestos son costosos o difíciles de
sintetizar.

Los métodos sintéticos existentes para el magnolol
involucran reactivos costosos y los rendimientos son bajos.
Existe una necesidad por procedimientos sintéticos más

económicos, de mayor rendimiento para preparar el magnolol y sus compuestos relacionados.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 Los enfoques sintéticos previos para la preparación de magnolol generalmente comienzan con la bromación del bifenil-2,2'-diol, para obtener el 5,5'-dibromo-bifenil-2,2'-diol, seguido por la protección O, con metilo u otro grupo protector O, la reacción con bromuro de alilo para obtener el
10 magnolol en forma protegida y la desprotección para obtener magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol, algunas veces denominado como 4,4'-dialil-2,2'-bifenol). Hemos encontrado que al cambiar a una escala mayor, la etapa de protección O del 5,5'-dibromo-bifenil-2,2'-diol es ineficiente y lenta.
15 Hemos encontrado que llevando a cabo la etapa de protección O *antes* de la etapa de bromación resulta en una reacción más eficiente y de mayores rendimientos.

La etapa de desprotección es otra etapa costosa y limitante de la producción en los procesos existentes. Los
20 métodos reportados para la desmetilación son a menudo costosos, y algunas veces requieren de muy bajas temperaturas (-78 °C utilizando BBr₃) y algunas veces de condiciones de reflujo. La mezcla de reacción es siempre difícil de separar y purificar lo que resulta en el bajo rendimiento de

magnolol. Hemos encontrado que el uso de un complejo de cloruro de aluminio/tiourea para la desprotección no requiere de temperaturas extremas ni de reactivos costosos y resulta en elevados rendimientos.

5 Algunas modalidades de la presente invención proveen una síntesis simple, de rendimiento relativamente elevado para el magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol), que comprende

(i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;

10 (ii) la bromación del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;

(iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo;

15 (iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo mediante la reacción con cloruro de aluminio y tiourea; y

(v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

20 En algunas modalidades, la presente invención provee además un método para la producción de tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol), que comprende la hidrogenación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol, producto del método previamente mencionado, por ejemplo, en presencia de

un catalizador de paladio o níquel.

Áreas adicionales de aplicabilidad de la presente invención serán aparentes a partir de la descripción detallada que se proporciona en la presente. Se deberá
5 entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, en tanto que indican la configuración preferida de la invención, solamente tienen el propósito de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee de esta manera un método (Método 1) para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol), que comprende

(i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando
15 sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;

(ii) la bromación del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;

(iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-
20 5,5'-dialil-bifenilo;

(iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo mediante la reacción con cloruro de aluminio y tiourea; y

(v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol

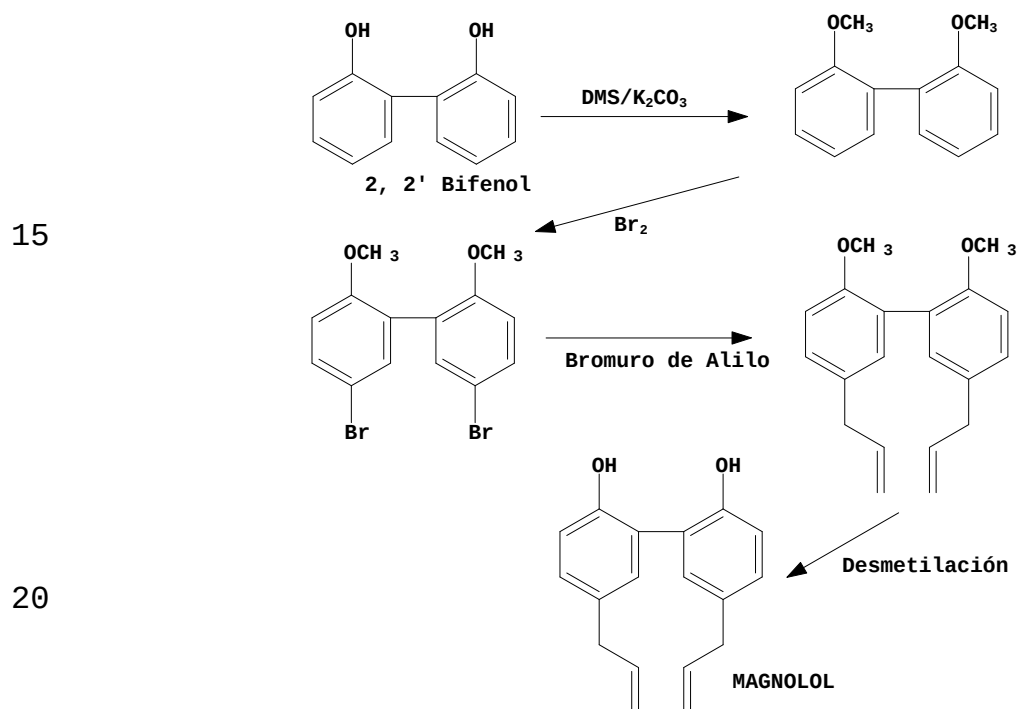
obtenido de esta forma.

1.1. Método 1 en donde la etapa (i) se lleva a cabo en medios acuosos en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

5 1.2. Cualquiera de los métodos anteriores en donde la etapa (iii) se lleva a cabo en un solvente polar aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF).

1.3. Cualquiera de los métodos anteriores en donde la etapa de la desmetilación (iv) se lleva a cabo a temperaturas
10 entre 30 °C y 60 °C.

El esquema de reacción general se muestra continuación:



Tal como se utiliza en todo este documento, los rangos son usados como abreviaturas para describir todos y cada uno

de los valores que están dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede ser seleccionado como el término del rango. Además, todas las referencias que se citan en la presente son incorporadas por este medio como referencias en su totalidad. En caso de conflicto con una definición en la presente descripción y la de una referencia citada, la presente descripción prevalece.

A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y cantidades que se expresan aquí y en cualquier otra parte de descripción deberán ser entendidos que hacen referencia a porcentajes en peso. Las cantidades que se proporcionan se basan en el peso activo del material.

EJEMPLO

Ejemplo 1: Síntesis de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol)

Se hace reaccionar 2,2'-bifenol en hidróxido de sodio con sulfato de dimetilo por un periodo de tiempo de 1 a 2 horas para obtenerse 2,2'-bianisol (95% de rendimiento). Se separa el sólido, se lava con agua y se seca a una temperatura de 60 a 65 °C.

El 2,2'-bianisol es eficientemente bromado para obtener 4,4'-Dibromo-2,2'-bianisol que luego se hace reaccionar con bromuro de alilo en THF para obtener 4,4'-Dialil-2,2'-

bianisol.

El 4,4'-dialil-2,2'-bianisol se añade lentamente a una mezcla de cloruro de aluminio, tiourea y 1,2-dicloroetano durante 3 horas a 50 °C. Se mantiene la temperatura y la
5 agitación por un adicional de 3 a 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y añade a HCl y se separan las fases. La capa orgánica se añade a carbón vegetal, se filtra y el solvente se destila, para obtener el compuesto título.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) o tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol), caracterizado porque comprende

i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato
10 de dimetilo para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;

ii) la bromación del 2,2'-dimetoxi-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo;

iii) la alquilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dibromo-bifenilo con bromuro de alilo para obtener 2,2'-dimetoxi-
15 5,5'-dialil-bifenilo;

iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialil-bifenilo por la reacción con cloruro de aluminio y tiourea;

v) la recuperación del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma; y

20 vi) la hidrogenación opcional del 5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol en presencia de un catalizador metálico y la recuperación del 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado porque la etapa (i) se lleva a cabo en medios acuosos en presencia de una base inorgánica.

3. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa
5 (iii) se lleva a cabo en un solvente polar aprótico.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa (iv) se lleva a cabo a temperaturas entre 30 °C y 60 °C.

5. El método de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende la etapa opcional (vi).

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente se describen métodos de elevado rendimiento para la preparación de magnolol (5,5'-dialil-bifenil-2,2'-diol) y tetrahidromagnolol (5,5'-dipropil-
5 bifenil-2,2'-diol).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **300 Park Avenue, New York, New York 10022 Estados Unidos de América**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
- 3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 6) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Michael F. Morgan

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of
Delaware

and in present execution of its business activity, domiciled at **300 Park Avenue, New York, New York 10022 U.S.A.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
- 3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 25 day of July of 2013


Michael F. Morgan
Associate Patent Counsel

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Ramesh NAIK, Sanju WALIKAR, Ramesh JAYARAMAIAH, Vangumalla DEVAKI DEVI, Govindarajalu JEYARAMAN** and **Koottungalmadhom RAMASWAMY RANGANATHAN** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as International Receiving Office for International Application No. **PCT/US2011/066045**, filed **December 20, 2011**, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **PROCESSES FOR MAKING MAGNOLOL AND DERIVATIVES THEREOF**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

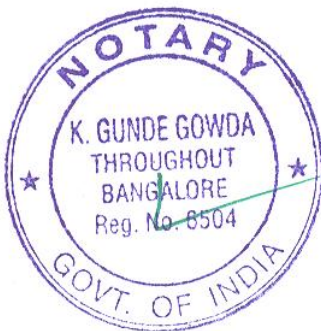
NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid International Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid International application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: December 20, 2011.
(date of filing)



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09th day of

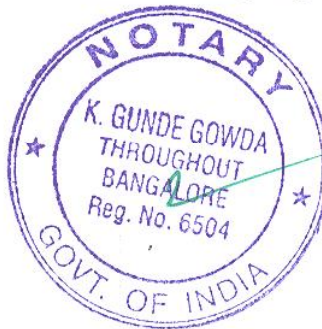
march 20 12

Ramesh NAIK

Ramesh NAIK
Usha Krishna Towers, Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore – 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09 day of march 20 12 before me, a Notary Public in and for

_____, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Notary Public

ATTESTED BY ME

9/3/12
K. GUNDE GOWDA, M.A.L.L.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09 day of

march 20 12

Sanju WALIKAR

Sanju WALIKAR
Usha Krishna Towers, Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore – 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09th day of march 20 12 before me, a Notary Public in and for

_____, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Notary Public

ATTESTED BY ME

9/3/12
K. GUNDE GOWDA, M.A.L.L.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

NO. OF CORRECTIONS

12 only

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09th day of

March 20 12

Ramesh Jayaramaiah

Ramesh JAYARAMAIAH
Usha Krishna Towers, Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore – 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09th day of March 20 12, before me, a Notary Public in and for

personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



ATTESTED BY ME

Notary Public K. GUNDE GOWDA, M.A., LL.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09th day of

March 20 12

V. Devaki Devi

Vangumalla DEVAKI DEVI
Usha Krishna Towers Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore – 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09th day of March 20 12, before me, a Notary Public in and for

personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Notary Public

ATTESTED BY ME

K. GUNDE GOWDA, M.A., LL.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

NO. OF CORRECTIONS

12 avg

Sl. No. 42 Vol. No. 7

Page No. 8 Date 9/3/12

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09th day of

march 20 12

G. Jayaraj
Govindarajalu JEYARAMAN
Usha Krishna Towers Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore - 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09th day of march 20 12, before me, a Notary Public in and for
_____, personally appeared the above signatory, known to me to be the
person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Notary Public

ATTESTED BY ME

K. Gunde Gowda
K. GUNDE GOWDA, M.A., LL.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 09th day of

march 2012

K. Gunde Gowda
Koottungalmadhom RAMASWAMY RANGANATHAN
Usha Krishna Towers Plot No. 36B, Road No. 3&5,
Jigani Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore - 560 105, Karnataka
INDIA

On this 09th day of march 20 12, before me, a Notary Public in and for
_____, personally appeared the above signatory, known to me to be the
person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Notary Public

ATTESTED BY ME

K. Gunde Gowda
K. GUNDE GOWDA, M.A., LL.B.,
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GOVERNMENT OF INDIA
No. 40/1, 1st Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moodalapalya Ex
BANGALORE-560 072

Identified by me
Ch. de
Advocate KAR/4132/06

NO. OF CORRECTIONS

Sl. No. 42 Vol. No. 4

Page No. 8 Date 9/3/12

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, **Ramesh NAIK, Sanju WALIKAR, Ramesh JAYARAMAIAH, Vangumalla DEVAKI DEVI, Govindarajalu JEYARAMAN y Koottungalmadhom RAMASWAMY RANGANATHAN** (abajo referidos como CEDENTES), residiendo, respectivamente, como se expone a partir de ahora, habiendo hecho una invención para la cual la solicitud para Título de Patente se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud Internacional con No. de Serie PCT/US2011/066045, presentada el 20 de Diciembre de 2011, nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE MAGNOLOL Y DERIVADOS DEL MISMO**; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y teniendo su oficina principal y lugar de negocios en 300 Park Avenue, Nueva York, Nueva York 10022, y oficinas y domicilio social en 909 River Road, Piscataway, Nueva Jersey 08855 (abajo referido como "CESIONARIO", está deseoso de obtener el derecho entero, título e interés en y para la invención anteriormente mencionada y solicitud de patente y los derechos de la patente correspondientes internacionalmente;

AHORA, POR LO TANTO, como contraprestación válida y efectiva, la recepción y suficiencia de la cual por la presente es

reconocida, el (los) CESIONARIO(S), por estos documentos vende (n), cede(n) y transfiere(n) al CESIONARIO, el derecho, título e interés completo y exhaustivo en y para la invención antedicha, la Solicitud de Patente Internacional antedicha y todas las solicitudes de patente extranjeras, todas las divisionales, continuación, continuación en parte, reexpedición, re-examen, y cualquiera de las solicitudes de Patente de los Estados Unidos que reclamen la prioridad a la solicitud Internacional antedicha, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan de la misma en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Inter-Americana Con Respecto a las Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquiera de los acuerdos internacionales a los cuales los Estados Unidos de América se adhiere, y el (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza(n) y solicita(n) al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expiden en cualquier solicitud como se menciona por el CESIONARIO, o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales;

el (los) CEDENTE(S) por la presente acuerda(n) que el (los) CEDENTE(S) tiene(n) el completo derecho de transmitir todo el derecho cedido en la presente, y que el (los) CESIONARIO(S) no ha (n) ejecutado, y no ejecutará(n), ningún acuerdo en conflicto con la misma;

el (los) CEDENTE(S) acuerda(n) comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o a cualquiera de ellos con respecto a la invención, y sin remuneración adicional, testificar en cualquier procedimiento legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, continuación, de continuación en parte, reexpedición, y re-examen; hacer todos los juramentos legítimos y hacer generalmente todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener y hacer cumplir la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el título del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

El (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza(n) a los apoderados del CESIONARIO ingresar en este documento cualquiera de los números de serie y fechas de presentación después de la ejecución de este documento por el (los) CESIONARIO(S).

Esta Cesión es efectiva a partir de: 20 de Diciembre de 2011

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

(fecha de presentación)

Expediente del Apoderado No.: 9563-00-W0-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 9 de marzo de 2012.

_____(rúbrica)____

Ramesh NAIK

**Usha Krishna Towers, Plot No. 36B, Road No. 3&5
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105,
Karnataka
INDIA**

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello este día
9 de marzo de 2012.

_____(rúbrica)____

Sanju WALIKAR

**Ushba Krishna Towers, Plot No. 36B, Camino No. 3&5,
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105, Karnataka
INDIA**

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

NO. DE CORRECCIONES: 12

Expediente del Apoderado No.: 9563-00-W0-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 9 de marzo de 2012.

_____(rúbrica)____

Ramesh JAYARAMAIAH

**Ushba Krishna Towers, Plot No. 36B, Camino No. 3&5,
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105, Karnataka
INDIA**

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello este día 9
de marzo de 2012.

_____(rúbrica)____

Vangumalla DEVAKI DEVI

**Ushba Krishna Towers, Plot No. 36B, Camino No. 3&5,
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105, Karnataka
INDIA**

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

NO. DE CORRECCIONES: 12

SI. NO: 42.....Vol. No....7
Página No.... 8.....Fecha
9/3/12

Expediente del Apoderado No.: 9563-00-W0-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 9 de marzo de 2012.

(rúbrica)
Govindarajalu JEYARAMAN
Ushba Krishna Towers, Plot No. 36B, Camino No. 3&5,
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105, Karnataka
INDIA

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 9 de marzo de 2012.

(rúbrica)
Kootuungalmadhom RAMASWAMY RANGANATHAN
Ushba Krishna Towers, Plot No. 36B, Camino No. 3&5,
Área Industrial de Jigani, Anekal Taluk,
Bangalore-560 105, Karnataka
INDIA

Este día 9 de marzo de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

NOTARIO
K. GUNDE GOWDA
EN TODO BANGALORE
Reg. No. 6504
GOBIERNO DE INDIA

AUTENTIFICADO POR MÍ
K. GUNDE GOWDA, MA LL
ABOGADO Y NOTARIO PÚBLICO
GOBIERNO DE INDIA
No. 40/1 1° Main, Tent Road
Injivini Nagar, Moadalapaya Ex.
BANGALORE.-560 072

NO. DE CORRECCIONES: 12

SI. NO: 42.....Vol. No...7
Página No.... 8.....Fecha
9/3/12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0058444
		Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET		NI 830.008.643			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____