

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA  
MIEMBROS DE LA FIRMA  
**BAKER & MCKENZIE**

AVENIDA 82 No. 10-62, Piso 6  
TELÉFONO: (57-1) 634-1500  
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA  
WWW.BAKER.COM  
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

199  
1/3  
204

5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 00063457 00000004 Folios: 3  
Fecha (AMD): 2003-01-29 17:14:17  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Ref.: Expediente No. **00.063.457**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

“LAS RUTAS SINTÉTICAS EFICIENTES PARA LA  
PREPARACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA  
PROTEASA DEL RINOVIRUS Y LOS INTERMEDIOS  
CLAVES”

Solicitante: **AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA  
DECISION 486, GACETA No. 520**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
CC. No. 79'782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 335.000 pesos

200  
205

  
**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,094  
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063457 00000004 Folios: 3  
Fecha (AMD): 2003-01-29 17:14:17  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 536 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| JULIAN ANDRES VARGAS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3135146  | 23/09/2002 | 38,825,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                          |                |
|       |             | 85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 318,000.00     |
|       |             | TOTAL :                              | \$ 318,000.00  |

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

2006 201

NIT : 800176089-2

**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 1,842  
FECHA : ENERO 10 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00063457 00000004 Folios: 3  
Fecha (AMD): 2003-01-29 17:14:17  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| JULIAN ANDRES VARGAS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 8285310  | 10/01/2003 | 15,879,000.00 |

\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO | CONCEPTO                                                             | TOTAL CONCEPTO |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-09    | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR | 17,000.00      |
|                  | TOTAL :                                                              | 17,000.00      |

SON: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

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

2020/  
Bogotá, D.C.,

**Doctor**  
**Carlos R. Olarte**  
Apoderado  
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

**Oficio N° 10998**

|                   |                   |                 |
|-------------------|-------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA</b> | <b>Radicación</b> | <b>00 63457</b> |
|                   | <b>Trámite</b>    | <b>002</b>      |
|                   | <b>Evento</b>     | <b>001</b>      |
|                   | <b>Actuación</b>  | <b>430</b>      |
|                   | <b>Folios</b>     | <b>012</b>      |

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 63457, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

**1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:**

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 80 y 16 a 50 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 51 a 62.
- Las cláusulas 1 a 24 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 63 a 79.
- Primer examen de forma No. 1824 realizado a la solicitud, y que se encuentra en los folios 87 a 89.
- Copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/150,358 de 24/08/1999 en los folios 109 a 172, junto con la traducción correspondiente en los folios 91 a 108.
- Respuesta al primer examen de forma No. 1824, realizado a la presente solicitud y allegado a esta Dependencia mediante memorial de fecha 21/02/2001 y que se encuentra en los folios 175 a 199.

**2. OBJETO DE LA INVENCION:**

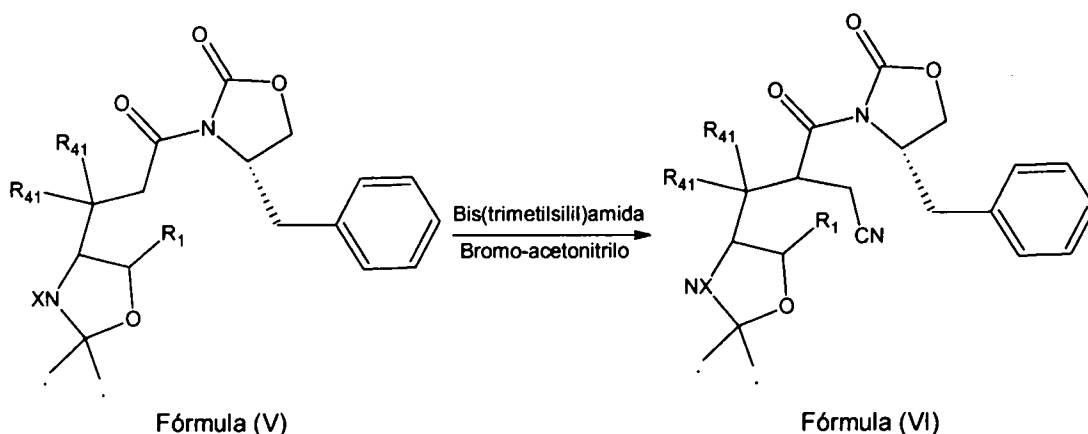
La solicitud hace referencia a ***“Las rutas sintéticas eficientes para la preparación de los inhibidores de la proteasa de rinovirus y los intermedios claves”***.

- **Reivindicaciones 1, 3 a 6:**

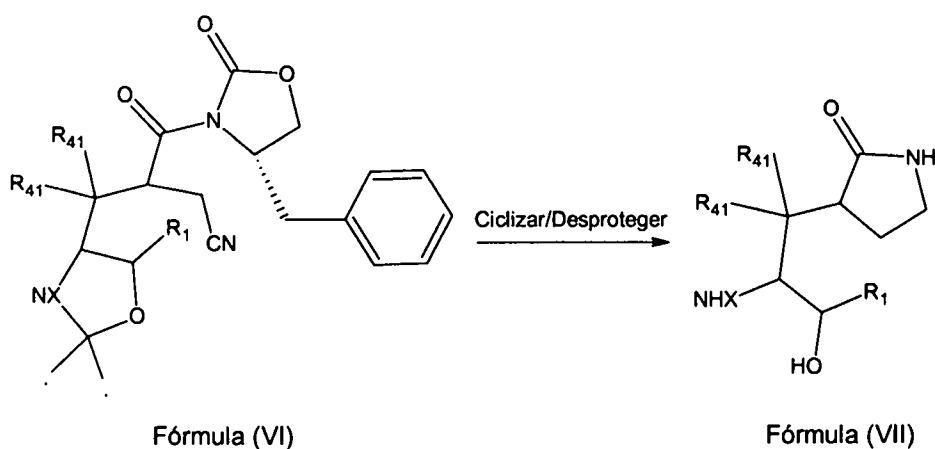
Se reivindica un proceso de síntesis para la obtención de compuestos activos contra

el picornavirus, que comprende:

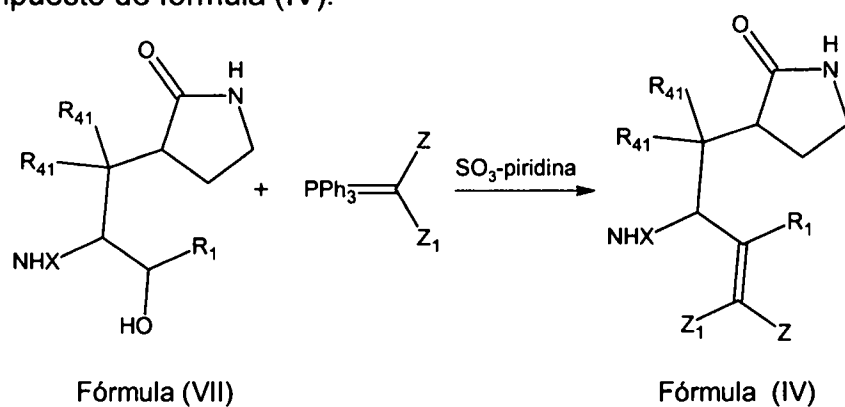
- a) Cianometilar un compuesto de fórmula (V) utilizando bis(trimetilsilil)amida y bromoacetronitrilo para obtener un compuesto de fórmula (VI).



- b) Ciclizar y desproteger el compuesto de de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII).



- c) Oxidar y obtener la correspondiente olefina en el compuesto de fórmula (VII) mediante reacción con un complejo SO<sub>3</sub>-piridina. La mezcla de reacción se pone en contacto con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener un compuesto de fórmula (IV).



#### • Reivindicación 2:

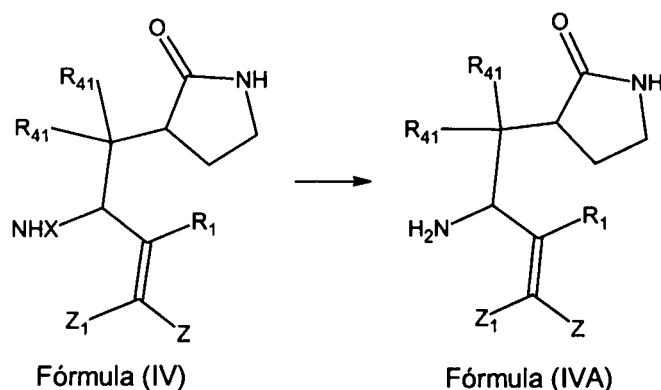
Se reivindica el proceso de la cláusula 1, en el cual el compuesto de la fórmula (V) se prepara a partir de N-Boc L ácido glutámico γ-benzil éster.

#### • Reivindicaciones 7 a 12:

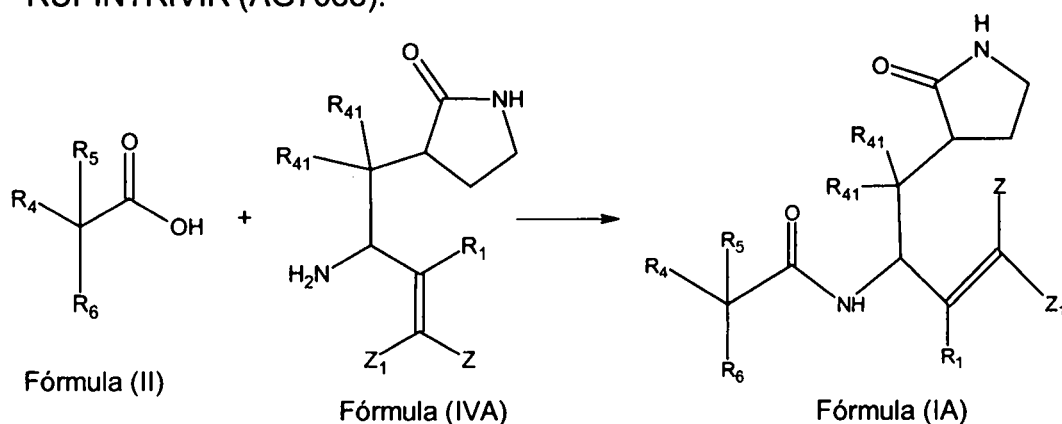
Se reivindica un proceso para la síntesis de compuestos con actividad sobre el

picornavirus, de acuerdo con la cláusula 1, que además consta de los siguientes pasos:

- d) Desproteger el compuesto de fórmula (IV) para obtener el compuesto de fórmula (IVA).



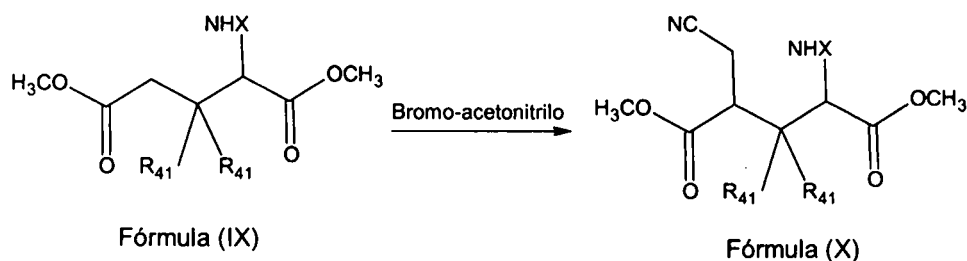
- e) Someter a reacción un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (IVA) para obtener una amida de fórmula (IA) como es el caso del RUPINTRIVIR (AG7088).



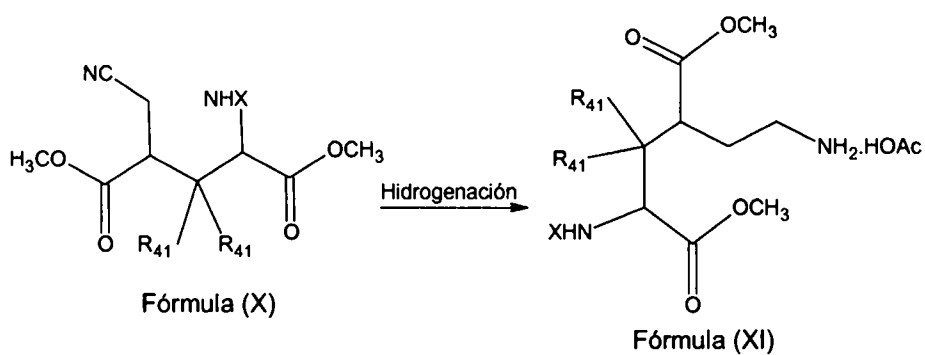
### • Reivindicaciones 13 y 14:

Se reivindica un proceso para la síntesis de compuestos con actividad contra el picornavirus que comprende:

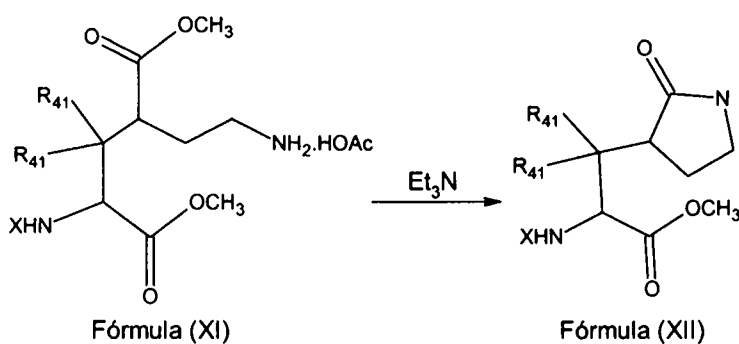
- a) Efectuar la alquilación dianónica de un compuesto de fórmula (IX) con bromo-acetonitrilo, para preparar un compuesto de fórmula (X).



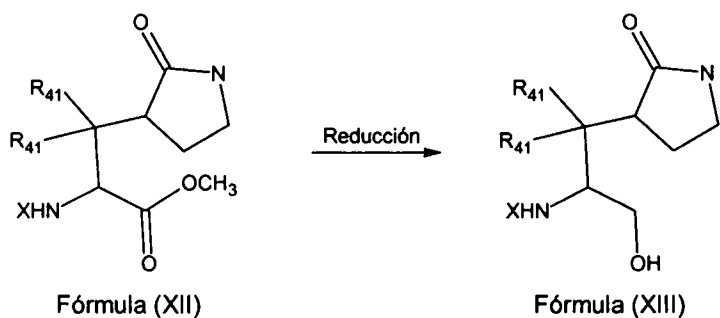
- b) Hidrogenar el compuesto para producir una amina de fórmula (XI).



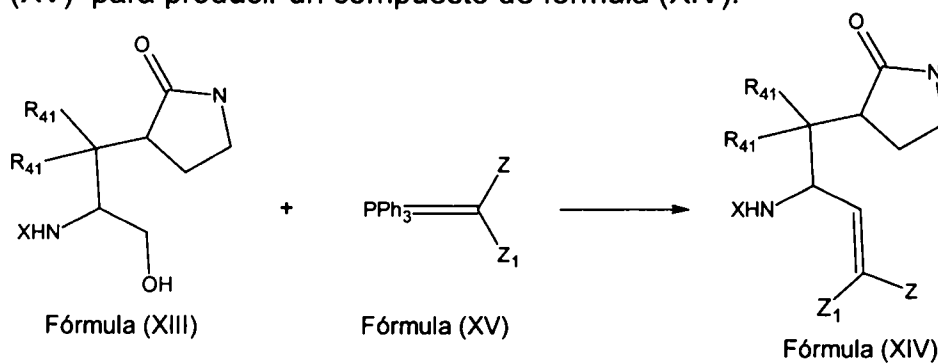
- c) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con  $\text{Et}_3\text{N}$  para producir un éster de lactama de fórmula (XII).



- d) Reducir el éster de lactama de fórmula (XII) para obtener un compuesto de fórmula (XIII).

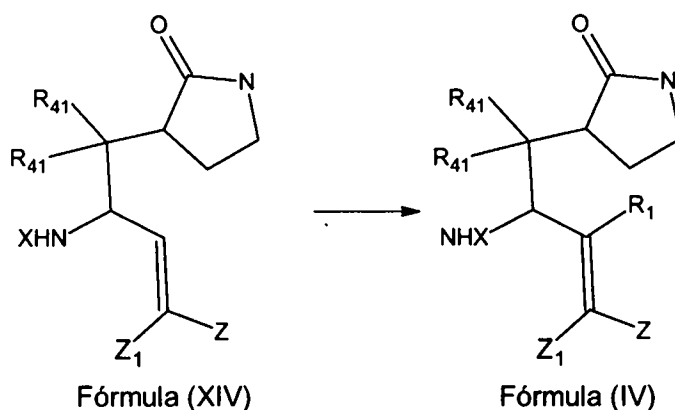


- e) Oxidar y olefinar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XV) para producir un compuesto de fórmula (XIV).



Y eventualmente,

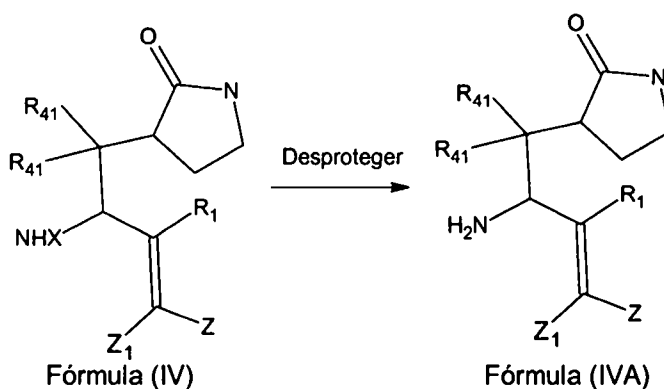
- f) preparar un compuesto de fórmula (IV) al convertir un compuesto de fórmula (XIV).



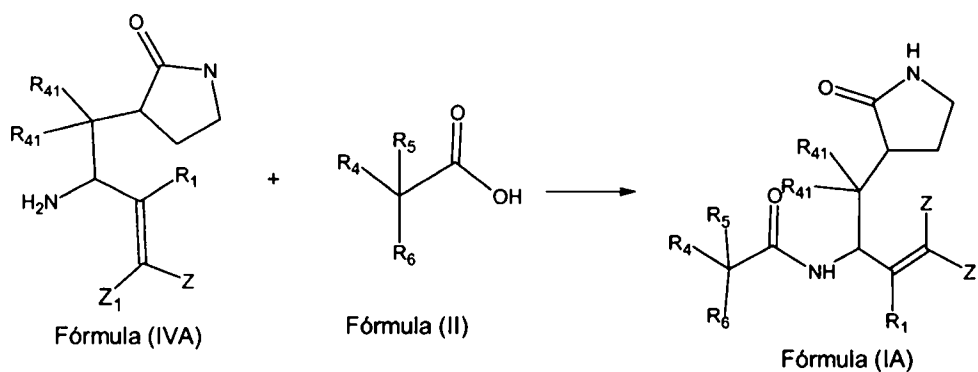
• **Reivindicaciones 15 a 20:**

Se reivindica el proceso de la reivindicación 14 que además consta de:

- A. Desproteger el compuesto de fórmula (IV) para producir un compuesto de fórmula (IVA).

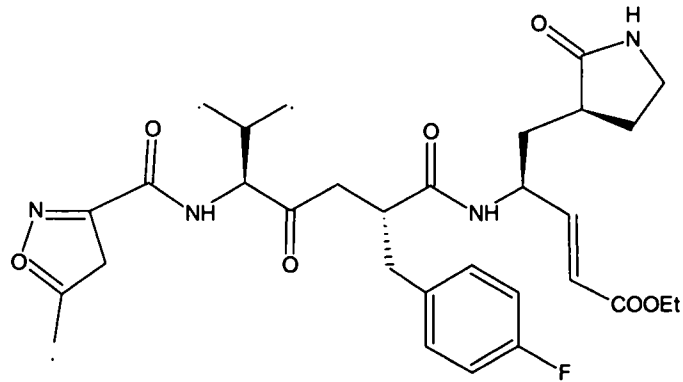


- B. Someter un compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (IVA) a una reacción amida formante para producir un compuesto de fórmula (IA)



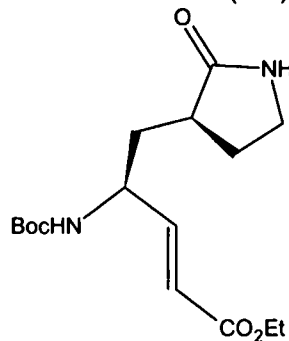
• **Reivindicaciones 21 a 22:**

Se reivindica un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula A IA' (RUPINTRIVIR AG7088), que consta de los siguientes pasos:



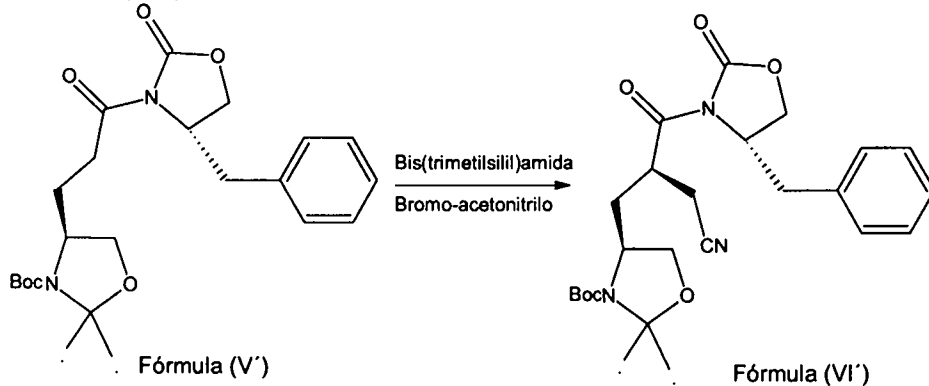
Fórmula (IA')

A. Preparar un compuesto de fórmula (IV') que consta de:

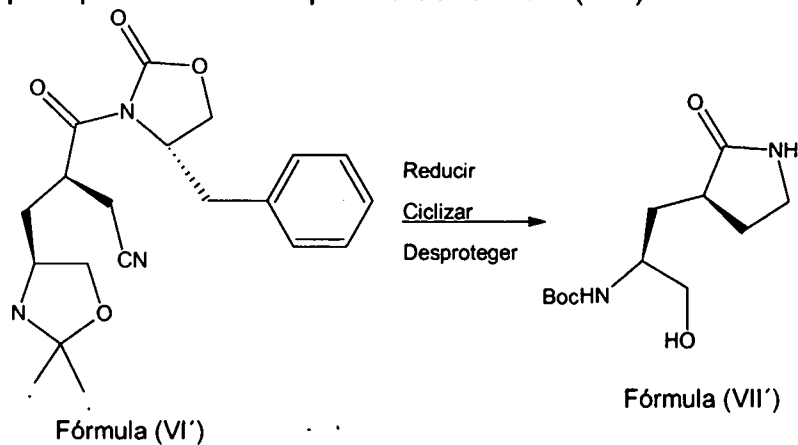


Fórmula (IV')

a) Efectuar la cianometilación de un proceso de fórmula (V') utilizando bis(trimetilsilil)amida y bromoacetronitrilo para producir un compuesto de fórmula (VI').



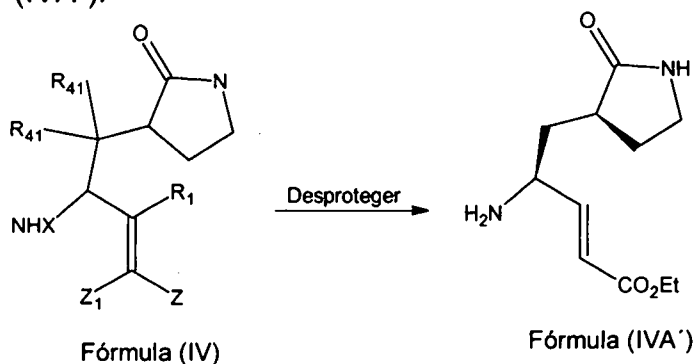
b) Efectuar la reducción, ciclización y desprotección del compuesto de fórmula (VI') para producir un compuesto de fórmula (VII').



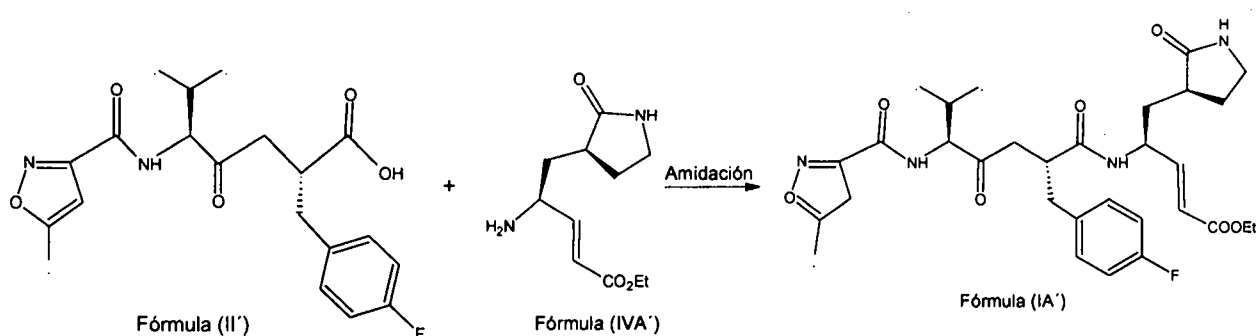
c) Efectuar la oxidación y olefinación del compuesto de fórmula (VII), mediante reacción con un complejo SO<sub>3</sub>-piridina antes que la mezcla se someta a la

acción de  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ .

B. Desproteger el compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (IVA').



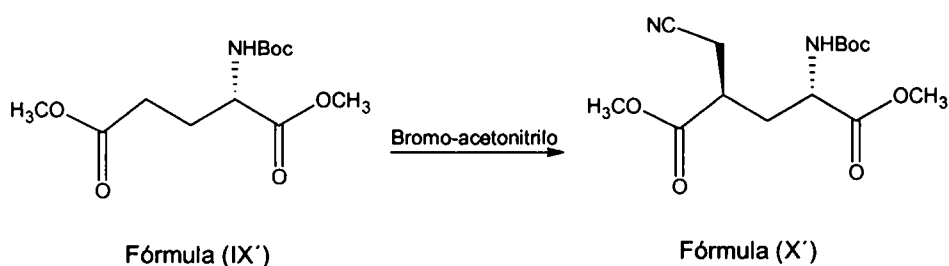
C. Someter un compuesto de fórmula (II') y el compuesto de fórmula (IVA') a una reacción para la formación de amida.



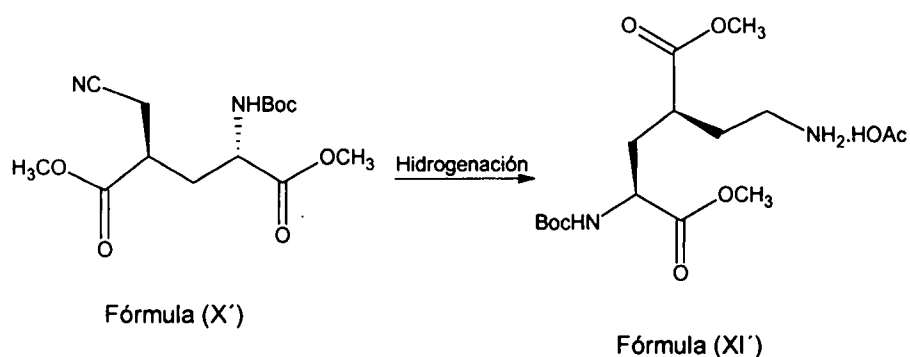
### • Reivindicaciones 23 y 24:

Se reivindica un proceso para sintetizar compuestos con actividad frente al picornavirus que consta de:

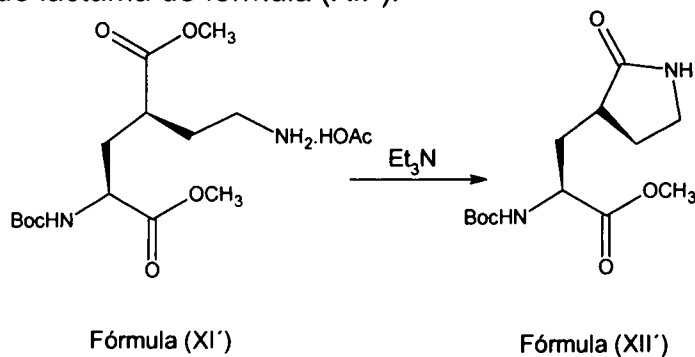
a) Efectuar la alquilación dianónica de un compuesto de la fórmula (IX') con bromoacetronitrilo para obtener un compuesto de fórmula (X').



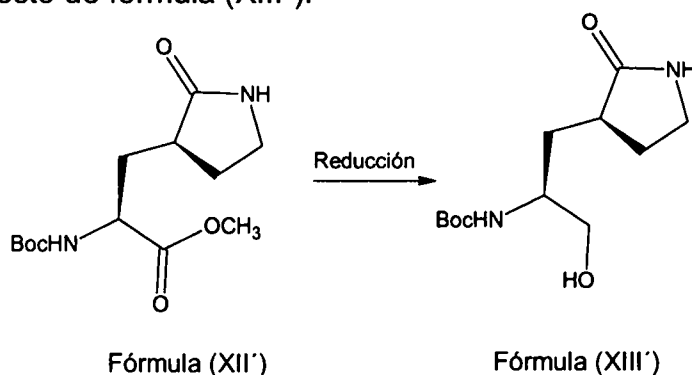
b) Efectuar la hidrogenación del compuesto de fórmula (X') para producir una amina de fórmula (XI').



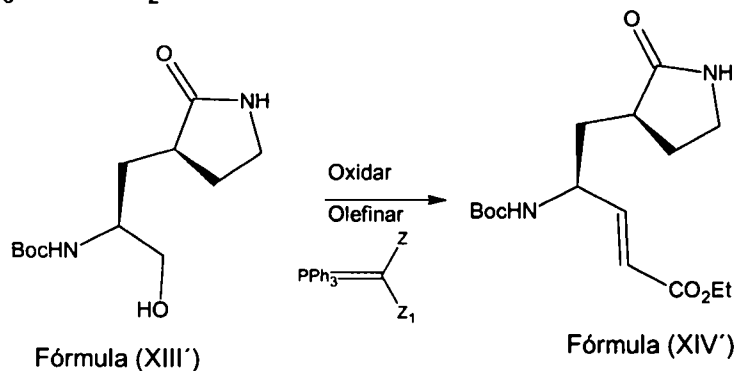
- c) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI') con  $\text{Et}_3\text{N}$  para obtener un éster de lactama de fórmula (XII').



- d) Efectuar la reducción del éster de lactama de fórmula (XII') para producir un compuesto de fórmula (XIII').



- e) Efectuar la oxidación y olefinación del compuesto de fórmula (XIII') para producir un compuesto de fórmula (XIV') mediante reacción con  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ .



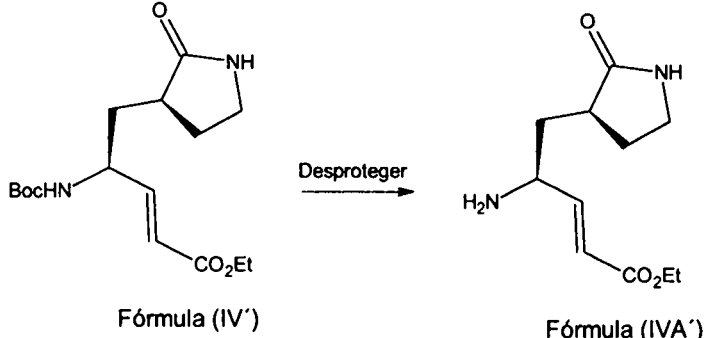
Y eventualmente,

- f) Convertir el compuesto de fórmula (XIV') al compuesto (IV').

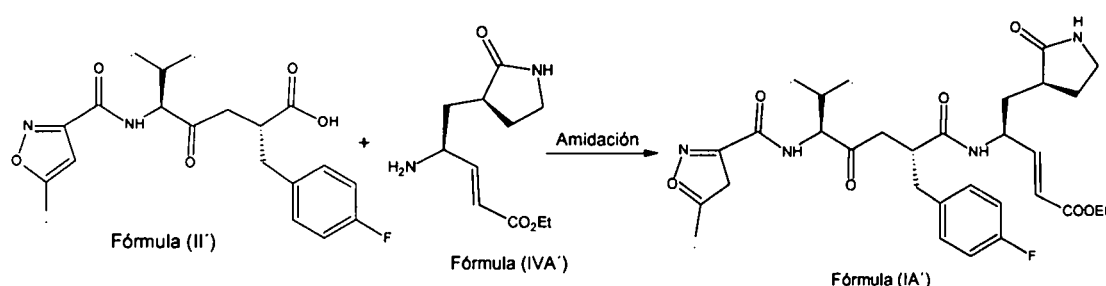
#### • Reivindicación 25:

Se reivindica el proceso de síntesis para la obtención de compuestos con actividad frente al picornavirus de la reivindicación anterior que además consta de:

- A. La desprotección de compuesto de fórmula (IV') para producir un compuesto de fórmula (IVA').



- B. Someter un compuesto de fórmula (II') y el compuesto de fórmula (IVA') a reacción para obtener una amida.



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K<sup>31</sup>/215 // C 07 D<sup>307</sup>/12 // <sup>307</sup>/10** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

### 3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*.

Una vez se ha realizado el estudio del capítulo reivindicatorio, se reportan los siguientes defectos formales que van en contraposición con los requisitos formales de presentación que, aunque no son de obligatorio cumplimiento, resultan convenientes para efectos de la determinación del alcance de protección reivindicado:

- El término correcto para definir el alcance de protección solicitado es Reivindicación, dado que no solo se está afirmando cuál es el objeto de la invención sino que se reclama un derecho de exclusividad sobre la materia concebida, así las cosas, se recomienda ajustar la redacción de las cláusulas dependientes 2 a 6, 8 a 12, 14 a 20, 22, 24 y 25.
- Teniendo en cuenta que se trata de una solicitud de procedimiento, que contiene una secuencia lógica de etapas para obtener compuestos con actividad inhibidora de proteasa de *Rinovirus*, es claro que se deben indicar las condiciones necesarias para que en cada etapa tome curso la reacción señalada, ya que por el simple hecho de enumerar la clase de reacción producida: tal es el caso de la hidrogenación, cianometilación ó reducción... entre otras, no se están especificando las condiciones bajo las cuales los compuestos precisados, a lo largo del capítulo reivindicatorio, sufren las subsecuentes transformaciones. De otro lado, para una persona versada en

la materia técnica es claro que existe más de un camino para reducir un compuesto o para alquilar un compuesto mediante la cianometilación del mismo y que las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción dependen exclusivamente de las características físico-químicas de la materia sometida a transformación química, es decir de las especies reactivas; así las cosas, resulta obvio que se indique y precise para cada etapa las condiciones de temperatura, presión, pH, atmósfera, catalizador entre otras, requeridas para que se produzca la reacción.

- Esta Dependencia solicita que se dé claridad respecto a la semántica de términos no técnicos empleados a lo largo del capítulo reivindicatorio como "realizar la disminución".
- De acuerdo con el objeto reivindicado es claro que se solicita protección para una secuencia lógica de etapas que permite obtener, mediante un proceso de síntesis orgánica una serie de compuestos con una determinada fórmula estructural, así las cosas, resulta ambiguo que se caracterice el proceso de síntesis química en términos de los elementos que constituyen las fórmulas estructurales a obtener.

El solicitante debe tener en cuenta que un proceso se caracteriza por la secuencia lógica de etapas que permite obtener un producto determinado, por las condiciones fisicoquímicas que determinan la obtención de los compuestos y no por la fórmula estructural que define los compuestos ya que este se considera otro objeto susceptible de patentamiento. En otros términos, dado que el alcance del capítulo descriptivo y del capítulo reivindicatorio de la solicitud hace referencia a un procedimiento de síntesis orgánica y dado que las cláusulas 1, 3 a 8, 13 a 21 no enfocan su objeto de protección sobre la secuencia lógica de etapas que cursan en el procedimiento de síntesis, sino que lo hacen definiéndolo en términos de los productos a obtener, tal es el caso de la cláusula 21 que define el "proceso útil para la síntesis del compuesto de la fórmula A IA', y por lo tanto de las sales de adición ácidas" del compuesto Rupintrivir (AG7088), se requiere que el interesado defina la materia que desea proteger ajustándose a la legislación vigente sobre modificaciones del capítulo descriptivo y reivindicatorio (artículos 34 y 36), de tal suerte que si se trata de un procedimiento de síntesis para la obtención de un producto que no es nuevo, se reivindique en virtud de las características fisicoquímicas del proceso y la secuencia de etapas que cursan en el mismo.

- La cláusula 9 que comprende el procedimiento de síntesis orgánica definido en la reivindicación 7, se define en términos de la fórmula estructural del compuesto (IV), así las cosas, siendo que se trata de una reivindicación de proceso, al caracterizarse por la estructura química del compuesto, se puede llegar a interpretar que se está solicitando protección para el procedimiento y para el producto que se obtiene a través de él, limitando a otros inventores a que investiguen y desarrollen otras formas para obtener los mismo compuestos intermediarios de reacción. Solamente en el evento que tanto los compuestos intermediarios como el producto final de la reacción sean nuevos, podrían reivindicarse, de tal suerte que se analizaría la afectación de anterioridades y del estado de la técnica en general no solo para el procedimiento de síntesis, sino para el producto que se obtiene. En el mismo sentido las cláusulas 10, 11 y 12 definen el alcance de protección del proceso reivindicado en términos de la molécula que se obtiene (tal es el caso de la cláusula 12 que comprende la estructura molecular del inhibidor de proteasa Rupintrivir AG7088), generando ambigüedad al momento de interpretar la materia que se considera nueva e inventiva: a) el procedimiento de síntesis orgánica junto con el producto a obtener o sus intermediarios de síntesis ó b)

el procedimiento de síntesis que permite obtener una serie de compuestos, que es materia diferente, al momento de realizar el correspondiente examen de patentabilidad.

#### 4. EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCION:

El artículo 25 de la decisión 486 establece que *“La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo”*.

Del estudio del capítulo reivindicatorio se infiere que existen tantas invenciones como cláusulas independientes se registran a lo largo del mismo y como en las cláusulas 1, 13, 21 y 23 de la solicitud se presentan diversos núcleos de partida e intermediarios de síntesis sin homología estructural, obtenidos a través de secuencias de etapas disímiles en cuanto a las reacciones y condiciones físico-químicas necesarias para su consecución y que van consonancia con las características moleculares de las especies reactivas, es claro que no existe unidad de invención colateral entre las síntesis orgánicas reivindicadas.

De otro lado, no es posible determinar una característica esencial y común para todas las cláusulas independientes, por el contrario, en cada caso se relaciona una serie de etapas de reacción diferentes, compuestos de partida e intermediarios disímiles que no permiten que se extrapole un solo evento esencial y determinante para todas las síntesis orgánicas.

Ahora bien, siendo que el producto de reacción no es un compuesto nuevo, y que por la interpretación del alcance de protección reivindicado, la característica común a todos los procesos se deriva de la obtención del compuesto de fórmula (IA'), no es posible señalar que el mencionado producto de reacción sea el concepto común inventivo a todos los procesos, por cuanto en primer lugar se trata de un procedimiento de síntesis, el cual no puede caracterizarse o definirse en términos del producto a obtener sino por la secuencia lógica de etapas y las condiciones de reacción que se advierten para la consecución del objetivo de síntesis y en segundo lugar solo en el evento que la denominada “característica común inventiva” fuera nueva podría definirse el compuesto en términos de su procedimiento de obtención - que no es el caso particular de la invención -. Estos hechos indiscutiblemente determinan la falta evidente de un atributo esencial invariable y constante para todos los procesos que se reivindican de manera independiente, así las cosas, se recomienda al interesado definir los procedimientos por la secuencia lógica de etapas y las condiciones de reacción necesarias, y no por el resultado que se espera alcanzar.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001



**Álix Carmenza Céspedes de Vergel**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

~~218~~

24 NOV. 2005

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

|                                  |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>Número 01822 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código 202044 |
|----------------------------------|-------------------------------------|