

CAVELIER

ABOGADOS

www.caveller.com
caveller@caveller.com

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

109
Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8850
(57-1) 540 0880
Fax In U.S.A.: (1-305) 381 9880

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-034896-00010-0000

Fecha: 2007-05-14 16:15:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Evt: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01.034.896
Asunto : Solicitud de patente para **PROCESO PARA PREPARAR
ACIDO 6-(4-CLOROFENIL)-2,2-DIMETIL-7-FENIL-
2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-ILACETICO.**
Solicitante : MERCKLE GMBH
Fecha de solicitud : 3 de mayo de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **2321** notificado por fijación en lista del 15 de febrero de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **2321** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

NIT 880.041.367-3

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 19 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios sugeridos por su Despacho. Para estos efectos, se han efectuado las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- El término "hidrocarburo alifático o cicloalifático" presente en las nuevas reivindicaciones 8 y 19 (antiguas reivindicaciones 9 y 20) se ha especificado de acuerdo con la página 16 de la descripción.
- La reivindicación 7 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

Con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora cumplen con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

2.2 NIVEL INVENTIVO

Sobre este tema el señor Examinador sostiene que la invención solicitada por mi representada no goza de nivel inventivo porque tratándose de polimorfos es de conocimiento común en el campo de la química que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo.

Así, su Despacho considera que a la luz del texto *Remington Farmacia* las formas polimorfas reclamadas por mi representada no gozan de nivel inventivo, bajo la premisa

que éstas son propias de todo compuesto orgánico y por lo tanto son obvias y evidentes para una persona normalmente versada en la materia.

A este respecto, el libro "REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy" señala lo siguiente con respecto al polimorfismo:

"Se refiere a las diferentes estructuras de cristal que un mismo compuesto químico puede tener. Generalmente, las diferentes formas también presentan diferentes patrones de refracción de rayos X, puntos de fusión, espectro infrarrojo, y lo mas importante desde el punto de vista farmacéutico, diferentes solubilidades."¹

Sin embargo, en nuestra opinión este es un texto que simplemente constata el hecho de que los polimorfos tienen su origen en un compuesto químico conocido pero cuyas estructuras químicas son diferentes frente a la estructura del compuesto químico original.

Adicionalmente, el mismo texto deja en claro que si bien estas formas polimórficas tienen un origen común (compuesto conocido en el arte), sus procesos de obtención y estructuras químicas son sustancialmente diferentes.

Por lo tanto, es claro que el documento citado como anterioridad no tiene información alguna sobre la forma como se pueden obtener las formas polimórficas de la presente invención o sobre sus posibles estructuras químicas de tal manera que bajo ninguna circunstancia es posible concluir que dicha información anticipa la presente invención o cualquiera otra relacionada con una forma polimórfica. Aún más, citar este documento como anterioridad resulta un contrasentido si se tiene en cuenta que precisamente uno de los criterios para establecer que un compuesto tiene nivel inventivo es el hecho de que el

¹ REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Pg. 181.

misma posea una estructura inesperada². Así entonces, si el libro REMINGTON señala que la estructura del polimorfo es diferente de la del compuesto original y que la misma no es conocida a priori, lo que el mismo estaría señalando es que toda nueva forma polimórfica tiene nivel inventivo y por ende es patentable.

Esta misma conclusión podría igualmente sustentarse en lo manifestado por su Despacho en otro asunto sometido a su consideración cuando manifestó:

"no existen reglas que permitan predecir cual tipo de polimorfos producirá una sustancia, ya que ese fenómeno es aleatorio, porque depende de factores como presión, temperatura, el solvente en el que se realiza la cristalización y la velocidad de cristalización."³

Es más, el anterior ejemplo demuestra que la existencia del carbono no puede implicar *per se* la existencia de sus formas polimórficas, pues así como algunas de ellas son conocidas en el estado del arte bien podrían existir otras aún no obtenidas y con características químicas tan disímiles como las existentes entre el granito y el diamante.

De la misma manera, el anterior ejemplo nos permite concluir que por el simple hecho de que una solicitud de patente se refiera a una forma polimórfica de un compuesto ya conocido en el estado del arte, ello no significa que la misma carezca de nivel inventivo.

Ahora bien en el presente caso, se debe resaltar que la solicitud de patente de mi representada se refiere a un proceso para preparar ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-5-lacético (ML 3000) y a un nuevo polimorfo de ML 3000 que se designa como polimorfo A.

² IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Pág.. 82.

³ Resolución No. 11061, expedida por la Superintendencia de Industria y Comercio, Expediente No. 200600295.

A este respecto es importante resaltar que si bien el producto reivindicado (la forma A del ML 3000) tiene su origen en un compuesto conocido, no es el mismo compuesto conocido en el estado del arte, toda vez que posee sus propias y especiales características químicas, de las cuales NO se hace mención alguna en el texto citado como anterioridad. Así mismo, el proceso para preparar dicho compuesto esta caracterizado por etapas y condiciones de proceso de las cuales tampoco se hace mención en dicha anterioridad.

Por lo tanto, para el presente caso no resulta posible concluir por parte de su Despacho que la forma A del ML 3000 y su proceso de producción puede ser considerada como obvia y evidente a la luz de las enseñanzas del capítulo de polimorfismo del *Remington Farmacia*.

En efecto, reiteramos que dicha conclusión no es procedente porque dicha anterioridad trata el tema de una forma generalizada y no sugiere o enseña la forma A del ML 3000 ni las etapas que caracterizan el proceso de producción objeto de la presente solicitud de patente, los cuales fueron el resultado de un largo proceso de experimentación y análisis

En consecuencia, si no hay forma de determinar qué polimorfos va a producir determinado compuesto, y que tal y como lo afirma la Administración es un fenómeno aleatorio, no puede concluirse que la forma polimorfa acá reivindicada pudo resultar obvia y evidente para el Señor Examinador a la luz de las enseñanzas del libro *Remington en el cual simplemente se señala que el polimorfismo es una característica de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de mas de una especie cristalina*.

Al contrario, el hecho de que cada forma polimorfa dependa de factores como la temperatura, el solvente etc., demuestra que ninguna forma polimórfica es predecible sino que en realidad la obtención de las mismas siempre requieren de un proceso de experimentación y análisis, tal y como sucedió tratándose de la invención de mi representada.

Aceptar la conclusión de su Despacho sería un contrasentido si se tiene en cuenta el ejemplo del polimorfismo del carbono. Como es bien conocido, el carbono tiene varias formas polimorfas, entre las cuales encontramos el grafito y el diamante. Sin embargo, mientras el grafito es blando y puede ser usado como lubricante y como material para escribir, el diamante se caracteriza por su claridad y por su dureza.

Así entonces, es claro que si bien estas formas polimórficas tienen un origen común (compuesto conocido en el arte), sus procesos de obtención y estructuras químicas son sustancialmente diferentes.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

4. Anexos:

- 4.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 19 reivindicaciones.
- 4.2. Formulario para modificaciones.
- 4.3. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

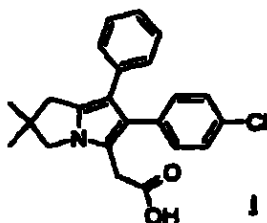
T.P.A. No. 31.929

115

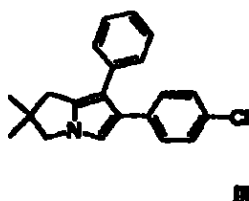
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-F03			
1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud			
2 S LICITANTE	Nombre: MERCKLE GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Graf-Arco-Str.3, 89079 Ulm Alemania Nacionalidad o Domicilio: Ulm Alemania		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
	Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
	4 Número de expediente: <u>01.034.896</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio con 19 reivindicaciones con el objeto de subsanar la posible falta de claridad y nivel inventivo de la solicitud.			
6 Comprobante de pago No. <u>07-35.375</u> Fecha: <u>7 de mayo de 2007</u>			
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 99.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.			
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929			
NNJ			

Reivindicaciones

1. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I



En donde los compuestos de la fórmula III



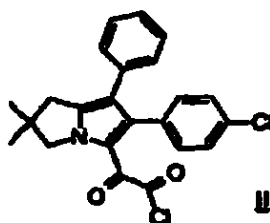
Se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcali en la fase acuosa que va de 120 a 180°C en la presencia de un mono- dialcohol alifático que tiene un punto de ebullición de al menos 140°C, después de que se completa el tratamiento un sistema de tres fases se produce por la adición de un éter y el compuesto de la fórmula I se obtiene al acidificar la fase media.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el éter utilizado es dietiléter, metil t-butil éter o tetrahidrofurano.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de un mono- o dialcohol alifático.
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de dietilenglicol.

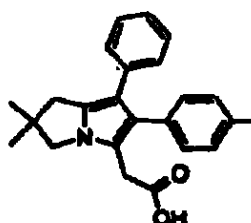
5. Proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el producto obtenido por la reacción con cloruro de oxalilo se trata primero con hidrazina y luego con el hidróxido de metal alcali.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el tratamiento con hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en una temperatura en el rango de entre 120 a 180°C.
7. Proceso de acuerdo con ^{uno}unas de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la fase media se trata con una mezcla de agua y un éter inmiscible en agua antes de acidificación.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el producto deseado se obtiene de la fase de éter al agregar a la fase de éter un hidrocarburo alifático o cicloalifático con 6 a 12 átomos de carbono del grupo de n-hexano, n-heptano, n-octano, isooctano, n-decano, ciclohexano, cicloheptano, n-heptano o preferiblemente una mezcla de heptanos isoméricos y también ciclohexano, que tienen un punto de ebullición mayor que el éter.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, caracterizado porque el éter es al menos destilado parcialmente para obtener el producto deseado.
10. Proceso de acuerdo con unas de la reivindicaciones precedentes, en donde, para la preparación del compuesto de la fórmula III, se hace reaccionar 2-benzil-4,4-dimetil-1-pirrolina con una ω -halo-4-

cloroacetofenona en un solvente orgánico polar en la presencia de un hidrogencarbonato de metal álcali y/o de un carbonato de metal álcali en forma sólida.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el solvente polar orgánico utilizado es metanol.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en la presencia de un hidrogencarbonato de sodio sólido.
13. Compuesto de la fórmula II



14. Compuesto de la fórmula I

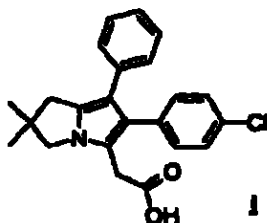


En forma cristalina que tiene una endoterma única en el diagrama DSC, que esta en el rango de 155 a 170°C.

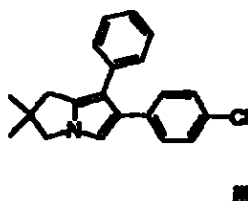
15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque los siguientes picos significativos en el espectro IR (número de onda cm^{-1}): 1706; 1601; 1536; 1487; 1463; 1450; 1441; 1413; 1395; 1383; 1369; 1293; 1219; 1177; 1099; 1013; 836; 765; 698.
16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 caracterizado porque los siguientes d característicos (distancia de red) en el diagrama de difracción de rayos X: 11.9; 4.2; 4.0.
17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque los siguientes valores d : 11.9; 8.2; 7.9; 6.4; 5.9; 5.8; 5.6; 5.3; 5.0; 4.9; 4.7; 4.5; 4.4; 4.3; 4.2; 4.05; 4.0; 3.9; 3.7; 3.6; 3.55; 3.5; 3.4; 3.3; 3.25; 3.2; 3.1; 2.95; 2.9; 2.85; 2.8; 2.75; 2.7; 2.65; 2.6.
18. Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones 14 a 17, si es apropiado junto con los excipientes acostumbrados.
19. Proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 14 a 17, en donde, para una solución etérea para el compuesto de la fórmula 1, se agrega un hidrocarburo alifático o cicloalifático con 6 a 12 átomos de carbono del grupo de *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, isooctano, *n*-decano, ciclohexano, cicloheptano, *n*-heptano o preferiblemente una mezcla de heptanos isoméricos y también ciclohexano que hierven mayor que el éter, el éter se remueve opcionalmente al menos parcialmente por destilación y se obtiene el compuesto de la fórmula I.

Reivindicaciones

1. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I



En donde los compuestos de la fórmula III



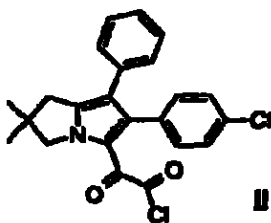
Se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcali en la fase acuosa que va de 120 a 180°C en la presencia de un mono- dialcohol alifático que tiene un punto de ebullición de al menos 140°C, después de que se completa el tratamiento un sistema de tres fases se produce por la adición de un éter y el compuesto de la fórmula I se obtiene al acidificar la fase media.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el éter utilizado es dietiléter, metil t-butil éter o tetrahidrofurano.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de un mono- o dialcohol alifático.
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de dietilenglicol.

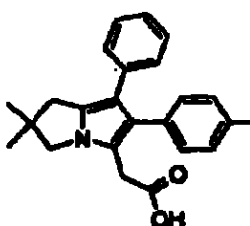
5. Proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el producto obtenido por la reacción con cloruro de oxalilo se trata primero con hidrazina y luego con el hidróxido de metal alcali.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el tratamiento con hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en una temperatura en el rango de entre 120 a 180°C.
7. Proceso de acuerdo con unas de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la fase media se trata con una mezcla de agua y un éter inmiscible en agua antes de acidificación.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el producto deseado se obtiene de la fase de éter al agregar a la fase de éter un hidrocarburo alifático o cicloalifático con 6 a 12 átomos de carbono del grupo de n-hexano, n-heptano, n-octano, isooctano, n-decano, ciclohexano, cicloheptano, n-heptano o preferiblemente una mezcla de heptanos isoméricos y también ciclohexano, que tienen un punto de ebullición mayor que el éter.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, caracterizado porque el éter es al menos destilado parcialmente para obtener el producto deseado.
10. Proceso de acuerdo con unas de la reivindicaciones precedentes, en donde, para la preparación del compuesto de la fórmula III, se hace reaccionar 2-benzil-4,4-dimetil-1-pirrolina con una ω -halo-4-

cloroacetofenona en un solvente orgánico polar en la presencia de un hidrogencarbonato de metal álcali y/o de un carbonato de metal álcali en forma sólida.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el solvente polar orgánico utilizado es metanol.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en la presencia de un hidrogencarbonato de sodio sólido.
13. Compuesto de la fórmula II



14. Compuesto de la fórmula I



En forma cristalina que tiene una endoterma única en el diagrama DSC, que esta en el rango de 155 a 170°C.

15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque los siguientes picos significativos en el espectro IR (número de onda cm^{-1}): 1706; 1601; 1536; 1487; 1463; 1450; 1441; 1413; 1395; 1383; 1369; 1293; 1219; 1177; 1099; 1013; 836; 765; 698.
16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 caracterizado porque los siguientes d característicos (distancia de red) en el diagrama de difracción de rayos X: 11.9; 4.2; 4.0.
17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque los siguientes valores d: 11.9; 8.2; 7.9; 6.4; 5.9; 5.8; 5.6; 5.3; 5.0; 4.9; 4.7; 4.5; 4.4; 4.3; 4.2; 4.05; 4.0; 3.9; 3.7; 3.6; 3.55; 3.5; 3.4; 3.3; 3.25; 3.2; 3.1; 2.95; 2.9; 2.85; 2.8; 2.75; 2.7; 2.65; 2.6.
18. Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones 14 a 17, si es apropiado junto con los excipientes acostumbrados.
19. Proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 14 a 17, en donde, para una solución etérea para el compuesto de la fórmula 1, se agrega un hidrocarburo alifático o cicloalifático con 6 a 12 átomos de carbono del grupo de n-hexano, n-heptano, n-octano, isooctano, n-decano, ciclohexano, cicloheptano, n-heptano o preferiblemente una mezcla de heptanos isoméricos y también ciclohexano que hierven mayor que el éter, el éter se remueve opcionalmente al menos parcialmente por destilación y se obtiene el compuesto de la fórmula I.

124

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-034896-00010-0000

Fecha: 2007-05-14 16:15:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eje: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,375
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800353	07/05/2007	43,849,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SDN: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 12701 801 001 8

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-34896	Fecha de presentación	03.05.01
Nº Prioridad	-0-	Fecha de Prioridad	0-
Palabras clave			
Sintesis MC-3000			
hidrolog			
como oxalato			
palmarfó			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
Ep 1752164			
WO 0155448			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relv. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
WO 9532970		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
Synthetic Studies		

Observaciones	Clasificación, UIC, DIF 46

Fecha del examen	06.10.06
------------------	----------

125