

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO	Radicación	06 109 669A
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	014'
	Folios	06698

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/US2005/00977 4		
Fecha de Presentación Internacional	24/Marzo/2005		

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 6 a 54	27/Octubre/2006
Reivindicaciones:	Folios 55 a 69	27/Octubre/2006
	Folios 83 a 97	23/Febrero/2011
Prioridad:	US 60 557 535	30/Marzo/2004

2. Análisis de la prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Síntesis de compuestos de éster y ácido bórico".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad en la técnica de métodos mejorados para la producción a gran escala de compuestos de éster y ácido bórico.

Expediente 06 109 669A 2do Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona procesos sintéticos mejorados para la producción a gran escala de compuestos de éster y ácido bórico, con un rendimiento y pureza aumentados.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07F5/02

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 20 no es clara porque reclama un proceso de síntesis, pero lo caracteriza por el compuesto a obtener. Tal caracterización no es aceptable porque un proceso debe estar caracterizado por sus etapas y no por el compuesto que se obtiene.

Las reivindicaciones 1 y 13 no están sustentadas en la descripción porque dentro de los posibles significados para R^1 reclama antracénilo, sin embargo la descripción establece que R^1 puede ser arilo C_{6-10} . Se sugiere eliminar dicho significado del capítulo reivindicatorio. Adicionalmente se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser una razonable generalización de lo soportado en los ejemplos en los cuales R^1 es isobutilo.

La reivindicación 1 no está soportada en la descripción solo presenta ejemplos en los cuales R^4 y R^5 tomados junto con los átomos de oxígeno y boro que intervienen, forman un anillo de 10 miembros sustituido y R^6 es metilo. Se sugiere modificar el significado de R^4 , R^5 y R^6 a una razonable generalización de los ejemplos.

La reivindicación 1 no es concisa porque no establece el método para retirar los grupos G en la etapa (d). Se sugiere incluir el contenido de las reivindicaciones dependientes 5 y 6 dentro de la reivindicación independiente.

La reivindicación 10 no es clara, ni se encuentra totalmente soportada en la descripción, ya que dentro de los posibles significados para R^7 reclama antracénilo, sin embargo la descripción establece que R^7 puede ser arilo C_{6-10} . Adicionalmente se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser una razonable generalización de lo soportado en los ejemplos en los cuales R^7 es CH_2R^8 y R^8 es fenilo. Se sugiere modificar los significados de R^7 y R^8 presentando una razonable generalización de lo soportado en los ejemplos.

Las reivindicaciones 12 y 14 no son concisas porque no establecen la forma de desproteger el resto ácido bórico, lo cual no permite establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere incorporar dicho método de desprotección de acuerdo a lo establecido en la descripción (página 23 ó folio 28) o incorporar el contenido de la reivindicación dependiente 15 inciso (5).

La reivindicación 13 no es concisa porque establece que R^4 y R^5 tomados junto con los átomos de oxígeno y boro que intervienen, forman un éster bórico cíclico quiral opcionalmente sustituido, sin establecer el número de carbonos del éster bórico

cíclico y sin establecer los posibles sustituyentes del mismo. Se sugiere modificar la reivindicación de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 14 no es clara porque no establece la proporción en la que se encuentra el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua, lo que no permite una adecuada comparación con el estado de la técnica. Se sugiere establecer claramente si el solvente es el único solvente presente en la mezcla de reacción o si por el contrario se encuentra algún co-solvente de coordinación y la proporción de los mismos en la mezcla.

La reivindicación 21 es una forma preferida o específica del proceso de la reivindicación 14, por tanto se considera que dicha reivindicación debe presentar dependencia de la reivindicación 14 y por ende no se realizará un análisis de patentabilidad adicional para la misma. Adicionalmente la reivindicación 21 presenta el mismo alcance de la reivindicación 15.

Las reivindicaciones 24 y 30 no son claras porque reclaman un proceso pero lo caracterizan por el compuesto obtenido y adicionalmente no agregan ninguna característica técnica a la reivindicación de la cual dependen. Se sugiere eliminar dicha reivindicación del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 31 y 32 no son claras, ni se encuentran soportadas en la descripción, porque reclaman composiciones que contienen el compuesto de fórmula (XXIV), sin embargo la descripción no soporta como realización de la invención ninguna composición que contenga los compuestos reclamados y adicionalmente por la manera como se encuentran redactadas tales reivindicaciones reclaman un compuesto ya conocido en el estado de la técnica. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

5. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Marzo 30 de 2004, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4525309	Lewis acid catalysis of the homologation of boronic esters with haloalkylmetal reagents	25/Junio/1985
D2	US4499082	α -Aminoboronic Acid Peptides	12/Febrero/1985
D3	WO9613266	α -Aminoboronic Acid Derivates	09/Mayo/1996
D4	WO02059131	Formulation of boronic acid compounds	01/Agosto/2002

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19850625&CC=US&NR=4525309A&KC=A divulga (página 3, columna 3, líneas 53 – 58) re-arreglo de complejos de boronato a ésteres borónicos catalizados por ácidos de Lewis.

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19850212&CC=US&NR=4499082A&K

C=A divulga (columna 7, líneas 15 – 68) un proceso para la síntesis de ésteres α-amino bóricos en el cuál, el solvente utilizado puede ser éter.

D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19960509&CC=WO&NR=9613266A1&KC=A1 divulga un método para sintetizar bortezomib.

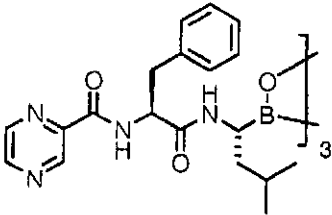
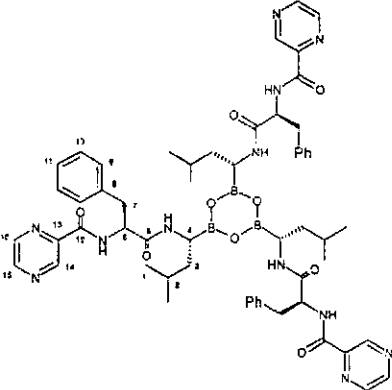
D4
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=02059131A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020801&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga una composición que contiene N-(2-pirazina)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina boroxina (páginas 27 y 28 ejemplo 3).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Las reivindicaciones 31 y 32 consisten en una composición que comprende el compuesto de fórmula (XXIV):

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4
Una composición que comprende al menos un kilogramo de un compuesto de fórmula (XXIV) 	Una composición que comprende: 

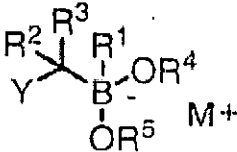
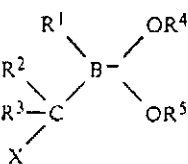
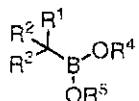
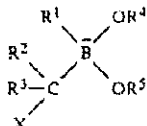
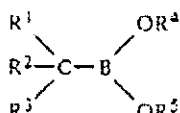
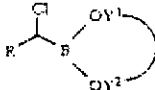
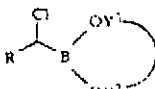
Las características **esenciales** de la composición de las reivindicaciones 31 y 32 habían sido divulgadas previamente en D4, el cual enseña una composición que comprende el compuesto N-(2-pirazina)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina boroxina (páginas 27 y 28 ejemplo 3).

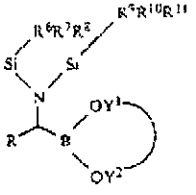
En consecuencia, las reivindicaciones 31 y 32 no son nuevas, según lo divulgado en el documento D4.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

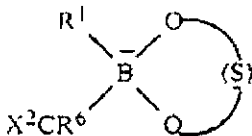
La reivindicación 1 consiste en un proceso para preparar un compuesto de éster aminobórico de fórmula (VII) comprendiendo dicho proceso:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Proporcionar un complejo de boron"ato" de fórmula (II) 	Proporcionar un complejo de boron"ato" de fórmula (I) (columna 5, líneas 19-25).  (I)	Proporcionar un complejo de boron"ato" de fórmula (2) (columna 7, líneas 41-56). 
Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (I)  (...) en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropilo éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación del grupo que consiste de tetrahidrofurano (THF), dioxanos, agua y mezclas de los mismos (...)	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (I):  Con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (II) (reivindicación 15 columnas 15 y 16).  Dentro de los solventes que han demostrado ser útiles se encuentran dietil éter, THF, éter de petróleo y similares (columna 5, líneas 45-50).	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (2):  Con un ácido de Lewis (diclorometil litio) para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (3) (columna 7, líneas 57-68 y columna 8 líneas 1-12).  en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de un grupo que contiene un alquil éter (columna 7, línea 57-61).
Tratar un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de fórmula M¹-N(Si(R⁶)₃)₂, donde M¹ es un metal alcalino y cada R⁶ independientemente se selecciona entre el grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, ventilo, hexilo, benzilo, fenetilo, naftilmetilo fenilo y naftilo, para formar un subproducto de fórmula M¹-Cl y un compuesto	No se menciona.	Tratar un compuesto de fórmula (3):  con un reactivo de fórmula M¹-N(Si(R⁶)₃)₂ como es el litiohexametildisilano para formar un compuesto de fórmula (4)

de fórmula (VIII).		 (columna 8 línea 13-40).
Retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VII).	No se menciona.	El compuesto de fórmula (4) es tratado con ácido trifluoroacético para obtener la sal respectiva, la cual puede ser convertida a la amina libre por tratamiento con una base (columna 8 líneas 41-50).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un procedimiento para la obtención de ésteres α-amino bóricos, a través de una serie de pasos que incluyen una reacción de homologación catalizada por un ácido de Lewis en presencia de un solvente que es altamente miscible con agua. Adicionalmente, el documento D1 es particularmente adecuado para re-arreglos de complejos de boronato quiral, catalizados por un ácido de Lewis, como aquellos que tienen la estructura:



La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que el solvente en la presente solicitud (un éter alifático) es poco miscible con agua.

El efecto que logra el incluir esta característica, según lo expuesto en la descripción, es que permite que la reacción se realice en una escala multi-kilogramo sin deteriorar el rendimiento o la pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento revelado en D1 para poder realizar el proceso a una escala multi-kilogramo sin afectar rendimiento y pureza".

Sin embargo, la utilización de un éter alifático como solvente para llevar a cabo la reacción de homologación, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un procedimiento en el cual se trata el ester 2-borónico con un equivalente de diclorometil litio, a aproximadamente -72°C en cualquiera de dimetoxietano, THF, un alquil éter u otro solvente apropiado, generando un éster α-cloro borónico (página 8, columna 16, líneas 57-62).

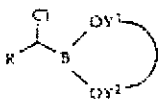
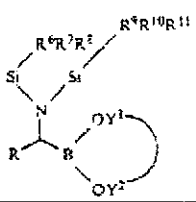
Por tanto la utilización de un solvente que ya había sido revelado en D2 como un solvente útil para este tipo de reacciones no se considera que requiera de actividad inventiva, puesto que una persona de nivel medio versada en la materia conoce que una forma de mejorar la eficiencia de los procesos

consiste en modificar los solventes usados. Por tanto se considera que una persona versada en la materia se vería motivada a modificar el solvente usado en D1 por un solvente que posee diferente polaridad, y que ya había sido revelado en D2 que puede ser usado en este tipo de reacciones, con el fin de llegar a la solución reclamada en la reivindicación 1 y por tanto se considera que la misma carece de nivel inventivo.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 13 consiste en un proceso a gran escala para preparar un compuesto de éster aminobórico de fórmula (VIIa) o (VIIb) comprendiendo dicho proceso:

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del estado de la técnica:		
Características esenciales	D1	D2
Proporcionar un complejo de boron"ato" de fórmula (IIa) o (IIb) $\begin{array}{c} R^2 \quad R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ Y - B - OR^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^1 \quad OR^5 \end{array} \quad M^+$ (IIa) $\begin{array}{c} R^2 \quad R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ Y - B - OR^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^1 \quad OR^5 \end{array} \quad M^+$ (IIb)	Proporcionar un complejo boronato de fórmula (IIa) o (IIb) (reivindicación 1): $\begin{array}{c} R^1 \quad OR^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R^2 - B - OR^5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^3 - C - X \end{array}$	No se menciona
Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (IIa) o (IIb) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (Ia) o (Ib): $\begin{array}{c} R^2 \quad R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R^1 - B - OR^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^5 \end{array}$ (Ia) $\begin{array}{c} R^2 \quad R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R^1 - B - OR^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^5 \end{array}$ (Ib) (...) realizándose dicha etapa de puesta en contacto en la mezcla de reacción que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropilo éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación del grupo que consiste de tetrahidrofurano (THF), dioxanos, agua y mezclas de los mismos (...)	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (I): $\begin{array}{c} R^1 \quad OR^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R^2 - B - OR^5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^3 - C - X \end{array}$ Con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (II) (reivindicación 1). $\begin{array}{c} R^1 \quad OR^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R^2 - C - B - OR^5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^3 \end{array}$ Dentro de los solventes que han demostrado ser útiles se encuentran dietil éter, THF, éter de petróleo y similares (columna 5, línea 45-49).	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (2): $\begin{array}{c} OY^1 \\ \diagup \\ R - B \\ \diagdown \\ OY^2 \end{array}$ Con un ácido de Lewis (diclorometil litio) para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (3) (columna 7, línea 57-68). $\begin{array}{c} Cl \quad OY^1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ R - B - OY^2 \end{array}$ en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de un grupo que contiene un alquil éter (columna 7, línea 57-61).
Tratar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) con un reactivo de fórmula M¹-N(G)₂, donde M¹ es	No se menciona.	Tratar un compuesto de fórmula (3):

un metal alcalino y cada G es un resto protector del grupo amino.		 con un reactivo litiohexametildisilano (de fórmula $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$, para formar un compuesto de fórmula (4) (columna 8, líneas 13-29). 
Retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):  (VIIa)  (VIIb)	No se menciona.	El compuesto de fórmula (4) es tratado con ácido trifluoroacético para obtener la sal respectiva, la cual puede ser convertida a la amina libre por tratamiento con una base (columna 8 líneas 41-50).

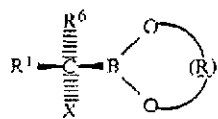
El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga un procedimiento para la obtención de ésteres α-amino bóricos, a través de una serie de pasos que incluyen una reacción de homologación catalizada por un ácido de Lewis en presencia de un solvente que es altamente miscible con agua.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el procedimiento de D1 consiste en que el solvente utilizado (un éter alifático) es poco miscible con agua.

El efecto que logra el incluir esta característica, según lo expuesto en la descripción, es que permite que la reacción se realice en una escala multi-kilogramo sin deteriorar el rendimiento o la pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento revelado en D1 para poder realizar el proceso a una escala multi-kilogramo sin afectar rendimiento y la pureza".

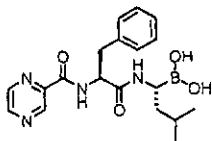
Sin embargo, la utilización de un éter alifático como solvente para llevar a cabo la reacción de homologación, se divulga en el documento D2 que se refiere a un procedimiento en el cual se trata el éster 2-borónico con un equivalente de diclorometil litio, a aproximadamente -72°C en dimetoxietano, THF, un alquil éter u otro solvente apropiado, generando un éster α-cloro borónico (columna 7, líneas 57-62). Adicionalmente D1 establece una metodología para la síntesis de un éster α-halo-bórico de estructura:



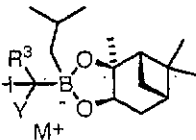
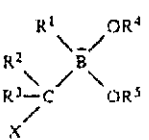
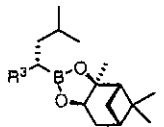
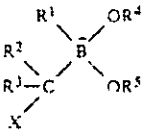
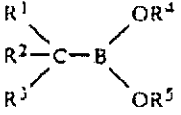
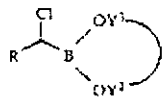
Por tanto la utilización de un solvente que ya había sido revelado en D2 como un solvente útil para este tipo de reacciones no se considera que requiera de actividad inventiva, puesto que una persona de nivel medio versada en la materia conoce que una forma de mejorar la eficiencia de los procesos consiste en modificar los solventes usados. Por tanto se considera que una persona versada en la materia se vería motivada a modificar el solvente usado en D1 por un solvente que posee diferente polaridad, y que ya había sido revelado en D2 que puede ser usado en este tipo de reacciones, con el fin de llegar a la solución reclamada en la reivindicación 13 y por tanto se considera que la misma carece de nivel inventivo.

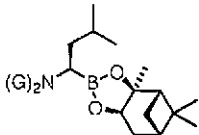
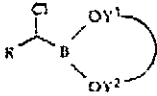
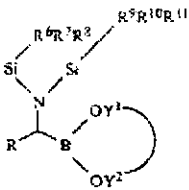
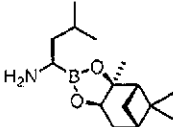
Conclusión:
La reivindicación 13 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 14 y 25 consisten en un proceso a gran escala para formar un compuesto de fórmula (XIV) que comprende:

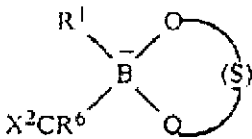


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Proporcionar un complejo Boron"ato" de fórmula (XV): 	Proporcionar un complejo boronato de formula (IIa) o (IIb) (reivindicación 1): 	No se menciona
Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (XVI)  (...) en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (I):  Con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico o cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (II) (reivindicación 1). 	Poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (2):  Con un ácido de Lewis (diclorometil litio) para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (3) (columna 7, línea 57-68).  en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción

metil éter, isopropilo éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación del grupo que consiste de tetrahidrofurano (THF), dioxanos, agua y mezclas de los mismos (...)	Dentro de los solventes que han demostrado ser útiles se encuentran dietil éter, THF, éter de petróleo y similares (columna 5, línea 45-49).	que comprende: un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de un grupo que contiene un alquil éter (columna 7, línea 57-61).
Tratar un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de fórmula $M^1-N(G)_2$, donde M^1 es un metal alcalino y cada G individual o conjuntamente es un grupo protector del amino, para formar un compuesto de fórmula (XVII). 	No se menciona.	Tratar un compuesto de fórmula (3):  con un reactivo litiohexametildisilano (de fórmula $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$, para formar un compuesto de fórmula (4) (columna 8, líneas 13-29). 
Retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (XVIII). 	No se menciona.	El compuesto de fórmula (4) es tratado con ácido trifluoroacético para obtener la sal respectiva, la cual puede ser convertida a la amina libre por tratamiento con una base (columna 8 líneas 41-50).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 14 y 25 porque divulga un procedimiento para la obtención de ésteres α -amino bóricos, a través de una serie de pasos que incluyen una reacción de homologación catalizada por un ácido de Lewis en presencia de un solvente que es altamente miscible con agua. Adicionalmente, el documento D1 es particularmente adecuado para re-arreglos de complejos de boronato quiral, catalizados por un ácido de Lewis, como aquellos que tienen la estructura:



La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 14 y 25 y el procedimiento de D1 consiste en que el solvente utilizado (un éter alifático) es poco miscible con agua.

El efecto que logra el incluir esta característica es que permite que la reacción se realice en una escala multi-kilogramo sin deteriorar el rendimiento o la pureza.

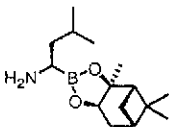
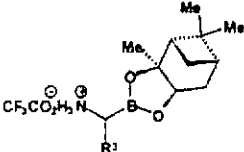
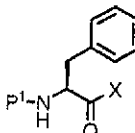
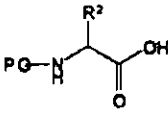
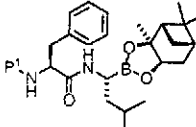
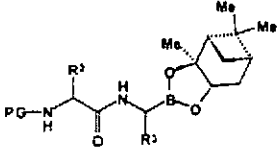
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se

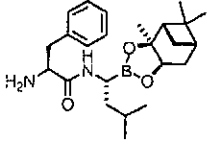
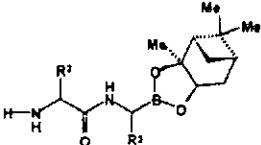
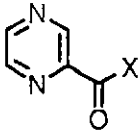
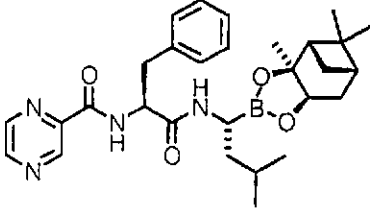
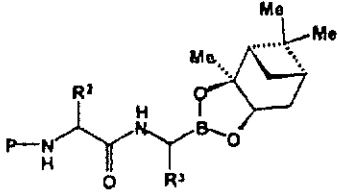
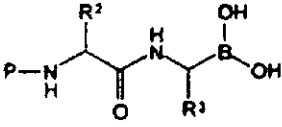
puede formular así: “cómo modificar el procedimiento revelado en D1 para poder realizar el proceso a una escala multi-kilogramo sin afectar rendimiento en pureza.”.

Sin embargo, la utilización de un éter alifático como solvente para llevar a cabo la reacción de homologación, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un procedimiento en el cual se trata el ester 2-borónico con un equivalente de diclorometil litio, a aproximadamente -72°C en cualquiera de dimetoxietano, THF, un alquil éter u otro solvente apropiado, generando un éster α-cloro borónico (página 8, columna 16, líneas 57-62).

Por tanto la utilización de un solvente que ya había sido revelado en D2 como un solvente útil para este tipo de reacciones no se considera que requiera de actividad inventiva, puesto que una persona de nivel medio versada en la materia conoce que una forma de mejorar la eficiencia de los procesos consiste en modificar los solventes usados. Por tanto se considera que una persona versada en la materia se vería motivada a modificar el solvente usado en D1 por un solvente que posee diferente polaridad, y que ya había sido revelado en D2 que puede ser usado en este tipo de reacciones, con el fin de llegar a la solución reclamada en las reivindicaciones 14 y 25 y por tanto se considera que las mismas carecen de nivel inventivo.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
Acoplar el compuesto de fórmula (XVIII): 	Acoplar el compuesto de fórmula (2): 
con un compuesto de fórmula (XIX): 	con un compuesto de fórmula (1): 
(...) para formar un compuesto de fórmula (XX): 	(...) para formar un compuesto de fórmula (3) (página 48, esquema I): 
Retirar el grupo protector P ¹ para formar un compuesto de fórmula (XXI):	Retirar el grupo protector P ¹ para formar un compuesto de fórmula (4):

	
Acoplar el compuesto (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII):  para formar un compuesto de fórmula (XXIII): 	Acoplar el compuesto (4) con un grupo protector para formar un compuesto de fórmula (5): 
Desproteger el resto ácido bórico para formar el compuesto de fórmula (XXIV) o un anhídrido de ácido bórico del mismo.	Desproteger el resto ácido bórico para formar el compuesto de fórmula (6) o un anhídrido de ácido bórico del mismo: 

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 14 y 25 porque divulga un proceso de acomplamiento entre un éster α-aminobórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de fórmula (1), para generar un compuesto de éster péptido-bórico.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicaciones 14 y 25 y el procedimiento de D3 consiste en que la presente solicitud presenta los procesos de síntesis del éster α-amino bórico, como intermedios sintéticos en la preparación de compuestos de éster péptido-bórico.

No se observa que esta característica logre incluir un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener los ésteres α-amino bóricos para ser usados en el procedimiento revelado en D3 y de este modo obtener un proceso alternativo para la síntesis de compuestos de éster péptido-bórico.”

Sin embargo, como ya se había descrito, la combinación de los documentos D1 y D2, permite a la persona versada en la materia obtener dichos intermediarios y continuar con las enseñanzas del documento D3 para obtener el compuesto

deseado. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

Las reivindicaciones 14 y 25 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 15-24 y 26-30 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4525309	1-30	Nivel Inventivo
D2	US4499082	1-30	Nivel Inventivo
D3	US4537773	14-24 y 25-30	Nivel Inventivo
D4	WO02059131	31 y 32	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

1. El señor solicitante argumenta que "(...) los procesos del arte previo, incluyendo el proceso divulgado por D1, requerían una rigurosa exclusión de agua, y eran notoriamente más difíciles de ejecutar a gran escala. La presente invención se origina del descubrimiento a cerca que la rigurosa exclusión de agua NO se requiere cuando la reacción se conduce en un sistema disolvente en el cual el disolvente primario es un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es una solución completamente novedosa e inventiva al problema de efectos perjudiciales causados por la presencia de agua en la mezcla de reacción"

Se aclara que aunque el documento D1 presenta un proceso en el cual el disolvente primario es THF, el documento D2 ya revelaba, con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, la utilización de un éter alifático como solvente para llevar a cabo la reacción de homologación. Por tanto una persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada por lo revelado en D2 a usar un éter alifático en los procesos revelados en D1 y de este modo llegar al objeto de la presente solicitud.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

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

25 ABR. 2012

Elaborado por: Juanita Catalina Rico ⁷²

Revisado por: Consuelo Leguizamón L. 