

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018364 - -00008-0000

Fecha: 2008-04-17 16:05:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA SUSTITUIDO".-Clase C07C 471/04-Expediente número 03-018.364.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de Diciembre de 2007 y a mi memorial de plazo de Marzo 4 de 2008.
2. Con el propósito de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico **No. 2352** con respecto a la claridad de la descripción de la presente solicitud me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. Claridad de la Descripción.

El Señor Examinador objeta la descripción de la presente solicitud señalando que no cumple con el requisito de claridad y/o divulgación que se considera en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

A ese respecto me permito manifestar que tal como está presentada la descripción de la solicitud es clara y suficiente para revelar el proceso materia de la presente invención, tal como me permito mostrar a continuación:

- (i) En una primera instancia el Señor Examinador declara: "...ninguno de los ejemplos (ejemplos 1.2 a 1.7) presenta la caracterización (p.f., datos RMN, etc.) del compuesto obtenido. Es decir no se encuentran datos que demuestren que el compuesto químico está puro y que corresponde a esa estructura específica y no a otra. Por lo tanto la descripción no divulga completamente la invención ni la sustenta".

Sobre este particular me permito señalar que los citados ejemplos 1.2 a 1.7 muestran compuestos que ya se habían obtenido en el estado de la técnica, por ejemplo en el documento WO99/55706, citado en la descripción como anterioridad (página 2), o que son estructuralmente muy similares a estos, y por lo tanto no se considera necesario especificar la caracterización química que demuestra que se esta obteniendo el compuesto, porque dicha caracterización ya se encuentra revelada en las anterioridades.

Siendo el propósito de la invención **proporcionar un nuevo procedimiento para obtener imidazopiridinas** (página 1 de la descripción), los compuestos obtenidos en la solicitud en estudio no son necesariamente nuevos. De esta forma, al reproducir la obtención de una imidazopiridina sustituida por medio del proceso revelado en la presente solicitud, la persona versada en la materia se referiría a los documentos del estado del arte más próximo para comprobar que la sustancia obtenida concuerda con la estructura química esperada.

Es claro además que, si el solicitante consigna en sus ejemplos compuestos específicos, es porque se ha comprobado inequívocamente por métodos experimentales la pureza y estructura química de dichos compuestos, aunque no se revele los resultados de estos análisis en la descripción.

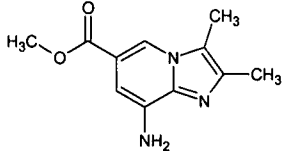
En este punto me permito resaltar en lo relevante lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000:

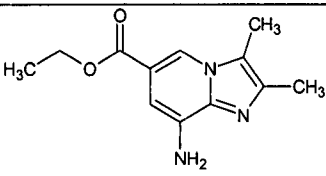
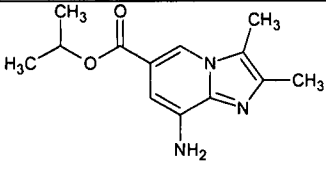
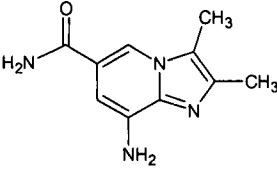
"Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla." (Resaltado fuera de texto)

En este sentido, la descripción de la presente solicitud es clara ya que la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la solicitud en estudio, podría a partir de dicha descripción **comprender** que la materia reclamada se relaciona con un **proceso de obtención de imidazopiridinas sustituidas**, con ventajas sobre la técnica tales como mayores rendimientos y menores tiempos de reacción. Sumado a esto, la descripción brinda elementos suficientes para que dicha persona versada en la materia pueda **ejecutar** el proceso objeto de la presente invención y reproduzca los resultados obtenidos por el solicitante.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos correspondientes a **los ejemplos resaltados por el Señor Examinador son conocidos en el estado del arte y no es necesario incluir su caracterización para que la persona versada en la materia pueda comprender o ejecutar el proceso que se reclama en la solicitud en estudio, por lo que la falta de dichos datos de caracterización no puede considerarse como un factor que afecte la claridad de la solicitud.**

Considerando lo anteriormente expuesto, se ha establecido que la inclusión de los datos de caracterización de los compuestos no es fundamental para la comprensión de la invención. Sin embargo, es deseo del solicitante acatar el requerimiento realizado por el Señor Examinador en cuanto a dichos datos de caracterización, y anexar al presente memorial los datos de RMN ¹H y pureza que han sido solicitados, los cuales se consignan en la siguiente tabla:

Ejemplo	Compuesto	Pureza	RMN 1H
1.2		>97%	(300MHz, CDCl ₃): δ 2.4 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.1 (s, 1H)

Ejemplo	Compuesto	Pureza	RMN ¹ H
1.3		>97%	(300 MHz, CDCl ₃) : δ 1.4 (t, 3H), 2.4 (s, 6H), 4.35 (q, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)
1.4		>97%	(400MHz, DMSO-d ₆): δ 1.36 (d,6H), 2.47 (s,3H), 2.51 (s,3H), 5.19 (m,1H), 6.5 (pico ancho,2H), 7.32 (d,1H) y 8.29 (d,1H)
1.5 a 1.7		1.5 = 90% 1.6 = >97% 1.7 = 90%	(400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H)

(ii) De igual forma, el Señor Examinador solicita aclaración sobre los cálculos de rendimiento de las reacciones correspondientes a los ejemplos 1.2 a 1.7.

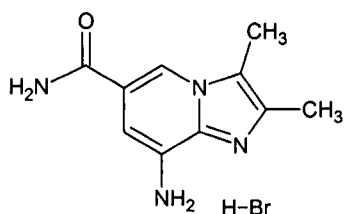
Sobre este particular me permito señalar que los cálculos se realizaron de manera convencional, empleando como base de cálculo el derivado de ácido nicotínico correspondiente (que tiene una relación estequiométrica 1 a 1 con el producto), siendo dicho derivado el reactivo limitante de la reacción. El resultado de dichos cálculos es aún más claro si se consideran los datos de pureza consignados en la tabla anterior.

Por otro lado, para la persona versada en la materia sería evidente que, dado que el procedimiento de síntesis objeto de la presente invención consiste en hacer reaccionar un derivado del ácido nicotínico con bromobutanona, y dentro de los pasos de síntesis no se incluye la neutralización del medio, se esperaría que el compuesto aislado de este procedimiento no correspondiera a la base libre sino a su derivado bromhidrato.

Así, si se realizan los cálculos de rendimiento considerando los compuestos no como bases libres, sino como sus respectivos bromhidratos, y adicionalmente se tiene en cuenta el porcentaje de

pureza que fue consignado en la tabla anterior, dicho cálculo llevará efectivamente al valor revelado en la descripción.

Para ilustrar este hecho, me permito mostrar el cálculo correspondiente al ejemplo 1.5 de la presente solicitud (página 15 de la descripción):



Fórmula molecular: C₁₀H₁₃BrN₄O PM del compuesto = 285.2 g/mol

En este caso se partieron de 50 g de 5,6-Diamino-nicotinamida, correspondientes a 0.313mol. Por lo tanto se esperaría obtener 0.313mol de producto, lo que correspondería a 90 gramos de compuesto (100%). Se obtuvieron 70.3 g con una pureza del 90% (ver tabla anterior), es decir 63.27g de producto esperado, lo que corresponde al 70% de rendimiento (que es congruente con el valor aportado en la descripción).

- (iii) Por último el señor examinador manifiesta "*Si el problema técnico presentado radica en la necesidad de una reacción para ser aplicada a nivel industrial. Sírvase aclarar porque no se presentaron ensayos a escala piloto o a escala industrial. Puesto que normalmente el escalonamiento de una reacción del laboratorio a escala piloto trae cambios en la ejecución del proceso y rendimiento del producto. En consecuencia, nuevamente la descripción no divulga completamente la invención y los resultados no solucionan el problema técnico planteado.*"

A ese respecto me permito señalar que, si bien el problema técnico planteado es el de proporcionar un proceso de síntesis que sea más adecuado para producción a gran escala de imidazopiridinas sustituidas, **el objetivo de la invención no es realizar el escalamiento de dicho proceso.**

La descripción claramente manifiesta que los procesos reportados en el estado de la técnica requieren temperaturas de reacción altas y **tiempos excesivamente altos** (de 16 a 84 horas, página 3) para la obtención de los productos de interés, teniendo adicionalmente

rendimientos bajos. La persona versada en la materia reconocería de forma evidente que dichos procesos existentes en el estado del arte no podrían ser escalados a producciones mayores porque serían económicamente inviables.

Por otro lado, el proceso revelado en la solicitud en estudio brinda una alternativa de obtención de imidazopiridinas que presenta ventajas importantes en cuanto a rendimiento y tiempos de reacción con respecto al estado del arte, que permitirían adaptar el proceso a una escala mayor.

A este respecto, me permito señalar que los compuestos revelados en la anterioridad WO99/55706 que se han sintetizado por el método revelado en la solicitud en estudio, **pueden obtenerse con menor tiempo de reacción, (en algunos casos casi 10 veces menor) y con rendimientos muy superiores (más del doble de los obtenidos con los procesos revelados en el estado del arte)**, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Solicitud en estudio			WO99/55706		
Ejempl o No.	Tiempo total de síntesis	Rendimient o	Ejempl o No.	Tiempo total de síntesis	Rendimient o
1.2	2 h, 40min	75%	2.3	25h	20%
1.3	1h, 45 min	65%	2.6	20h	17%
1.5	6h, 10 min	70%	2.10	25h, 30 min	20%
1.6	7h	73%	2.10	25h, 30 min	20%
1.7	6h	78%	2.10	25h, 30 min	20%

Tomando como ejemplo la síntesis del metil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-1]piridina-6-carboxilato (Ejemplo 1.2 en la presente solicitud, ejemplo 2.3 en el documento WO99/55706), la tabla anterior claramente muestra como el proceso materia de la solicitud en estudio permite la obtención del compuesto en un tiempo cercano a 3 horas,

con un rendimiento del 75%, mientras que mediante la síntesis revelada en el estado del arte, se requerían 25 horas de síntesis para obtener apenas un 20% de rendimiento.

El mismo comportamiento se evidencia para los demás compuestos, demostrando que el proceso materia de la presente solicitud brinda efectivamente rendimientos muy superiores que los obtenidos con los métodos de síntesis existentes en el estado de la técnica, **empleando tiempos sustancialmente más cortos.**

De igual forma, si se consideran los ejemplos 1.5 a 1.7 de la presente solicitud, es evidente que se **el proceso materia de la invención es útil para obtener cantidades mucho más altas de producto, si se compara con los procesos revelados en el estado de la técnica.** Mientras que en el documento WO99/55706 se parte de máximo de 12.5 gramos de reactivo límite, esperando obtener 16 gramos de producto (con un rendimiento del 100%), en los citados ejemplos de la presente solicitud se parte de cantidades muy superiores, de hasta 50 gramos de reactivo, esperando obtener hasta 90 gramos de compuesto.

Adicionalmente a los hechos señalados, me permito resaltar que el proceso materia de la presente invención, permite la obtención de compuestos de alto grado de pureza (90 a >97%) **sin requerir un paso adicional de purificación,** por ejemplo, por cromatografía en columna, como el que se incluye en la mayoría de las síntesis reveladas en el estado del arte.

Consecuentemente, la persona versada en la materia reconocería que **un proceso de síntesis efectivo para obtener casi 90 gramos de compuesto, con tiempos de reacción moderados, altos rendimientos y purezas sin necesidad de pasos adicionales de purificación, puede ser considerado como candidato viable para llevarlo a producciones a mayor escala.**

De esta forma, el proceso materia de la presente solicitud se constituye como una alternativa que podría ser llevada a escala industrial, **brindando así solución al problema técnico planteado.**

Considerando lo expuesto anteriormente, los datos solicitados por el Señor examinador referentes a ensayos a escala piloto o nivel industrial no tendrían relevancia, toda vez que, como se mencionó anteriormente, si bien el propósito de la invención es el de proporcionar un proceso

que sea adecuado para ser escalado, **dicho escalamiento se sale de la intención de la invención.**

Finalmente, me permito señalar que si se consideran todos los argumentos anteriormente presentados el capítulo descriptivo es claro y suficiente al revelar el proceso materia de la presente invención.

En este sentido me permito citar lo que con respecto a la suficiencia de la descripción manifiesta el Manuel Andino para el Examen de patentes:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología*"*. (Resaltado fuera de texto).

Dentro de este contexto, y tal como se ha mostrado a lo largo del presente memorial, el capítulo descriptivo revela el proceso materia de la presente invención de forma tal que **la persona versada en la materia podría comprender que se trata de un proceso para obtener imidazopiridinas sustituidas en condiciones que puedan ser llevadas a gran escala, que podría reproducir el proceso revelado gracias a las características allí consignadas y que claramente vería la solución del problema planteado gracias a que por medio del proceso reclamado se obtienen los compuestos deseados con rendimientos superiores y con tiempos de reacción significativamente más cortos, con respecto al estado del arte, haciendo que dicho proceso pueda ser adaptable a gran escala.**

4. **Conclusión.**

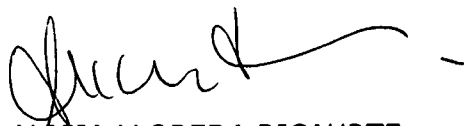
Finalmente, me permito manifestar que, dado los hechos antes consignados, **el capítulo descriptivo es claro y suficiente** para revelar el proceso materia de la presente solicitud, **cumpliendo de esta forma lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

* Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 33.

94

LLOREDA & CIA. S. A.

5. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

Radicación No. 031018364

Clasificación Internacional (IPC): C07D 471/054, A61K 31/44.

Concepto Técnico No. 2481

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional: PCT/SE01/01897

Fecha de Presentación Internacional: 5 de Septiembre de 2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Capítulo descriptivo: folios 9 a 32 como se radicó inicialmente
- 1.2. Capítulo reivindicatorio: folios 33 a 36 como se radicó inicialmente
- 1.3. Respuesta del solicitante: folios 53 a 55

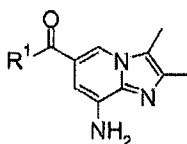
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Proceso para la preparación de un compuesto de imidazopiridina sustituido. Folio 1.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación a gran escala de un compuesto de imidazopiridina sustituido de la fórmula (1) donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

Reivindicaciones 1-10

Un proceso para la preparación de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (1)



(1)

El problema técnico presentado en la solicitud radica en que las reacciones del estado de la técnica se caracterizan por tener tiempos largos de reacción (de 16 a 24 horas), altas temperaturas y bajos rendimientos (entre 22 a 55%). Por lo tanto la reacción no es apropiada para la preparación a gran escala de compuestos de imidazopiridina sustituidos. Para solucionar este problema técnico la solicitud presenta un proceso donde el tiempo de reacción puede disminuir y el rendimiento puede ser mayor.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión. Por lo tanto la descripción sí cumple con el requisito de claridad y comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio define la materia de la invención de forma clara y concisa y se encuentra lo suficientemente sustentado por la descripción. Por lo tanto el capítulo reivindicatorio si cumple con el requisito de definición claridad, concisión y sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud solo comprende una invención que relaciona un mismo concepto inventivo. En consecuencia la solicitud si cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f)) (según causal)

La presente solicitud de patente no involucra ningún elemento que no sea considerado una invención. Por lo tanto las reivindicaciones 1-10 si se consideran invenciones.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)) (según causal)

La presente solicitud de patente no involucra ninguna excepción a la patentabilidad. Por lo tanto las reivindicaciones 1-10 si son patentables.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La presente solicitud de patente no involucra ninguna reivindicación relativa a un uso ó un segundo uso. El objeto de la invención es un procedimiento. En consecuencia la materia de las reivindicaciones es una invención.

8. Determinación del Estado de la Técnica

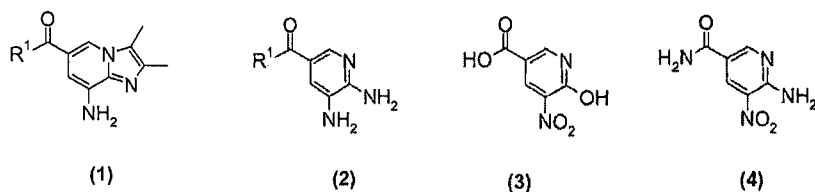
Considerando que la fecha de la prioridad de la solicitud internacional PCT es 7 de Septiembre de 2000, se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con fecha de publicación anterior a esta. Sin embargo no se encontraron documentos que afecten la patentabilidad del objeto de la presente solicitud de patente.

9. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

9.1 Novedad (artículo 16 D486)

La solicitud presenta en su reivindicación 1 un proceso para la preparación de un compuesto de imidazopiridina sustituido de formula (1)

Donde R^1 es un alcoxi C_1-C_6 ó NH_2 . Que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.



Las reivindicaciones dependientes divulgan que:

El compuesto 3-halo-2-butanona es 3-bromo-2-butanona ó 3-cloro-2-butanona, en una cantidad de 1.1 a 5 equivalentes molares.

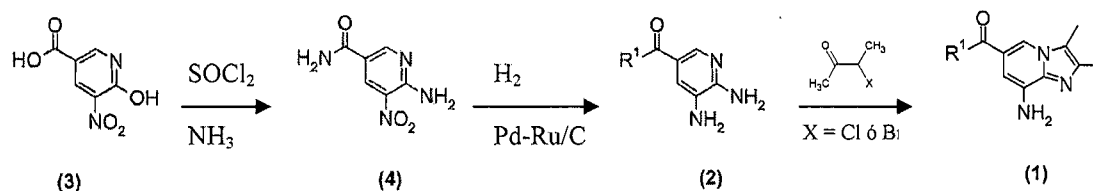
La temperatura de reacción es de 80° a $100^\circ C$.

La ciclohexanona es diluida en un solvente inerte.

El compuesto de fórmula (2) es preparado mediante hidrogenación catalítica en una solución alcohólica de un compuesto de fórmula (4).

El compuesto de fórmula (4) es preparado mediante un proceso que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de fórmula (3) con cloruro de tionilo y posterior tratamiento con amoniaco.

El proceso total seria:



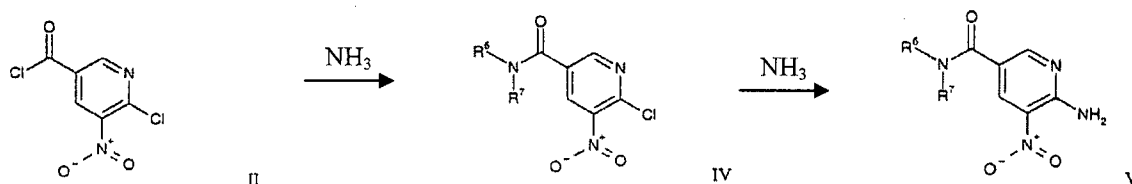
Después de realizada la comparación con el estado de la técnica no se encontró ningún documento que divulgara los mismos elementos presentado en la solicitud. Por lo tanto el proceso presentado en el capítulo reivindicatorio es novedoso.

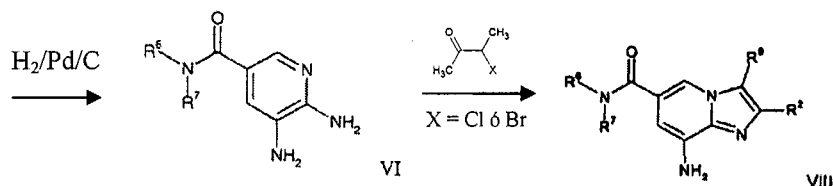
9.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento WO99/55706 "Imidazo pyridine derivatives which inhibit gastric acid secretion" presenta un proceso para la obtención de compuestos tipo imidazopiridinas que comprende las etapas de:

(a) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con por ejemplo amoniaco en un disolvente inerte para dar un compuesto de la fórmula IV

(b) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV en donde R^6 y R^7 pueden ser por ejemplo H con amoníaco en un disolvente inerte para dar un compuesto de la Fórmula V





(c) reducir un compuesto de la Fórmula V en un disolvente inerte en condiciones estándar para dar un compuesto de la fórmula VI

(d) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VI con por ejemplo 3-halo-butanona para obtener un compuesto de formula VIII

Aunque la solicitud presenta un procedimiento que incluye las mismas etapas que divulga el documento WO99/55706. Como son tratamiento con amoníaco, posterior reducción del grupo nitro y reacción del derivado IV ó ((2) en la solicitud) con 3-halo-2-butanona. Las condiciones de ejecución son diferentes. Lo cual hace que la invención no solo sea novedosa sino que produzca un efecto técnico sorprendente, pues en los ejemplos se evidencia la reducción notable en los tiempos de reacción y en los altos rendimientos del proceso.

Así el problema técnico planteado en esta solicitud "la necesidad de un proceso con tiempos de reacción cortos y mayores rendimientos para el escalamiento del proceso a nivel industrial" es solucionado mediante le proceso aquí divulgado; el cual no es obvio para un técnico medio en la materia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica y produce en efecto sorprendente. En consecuencia el proceso presentado en las reivindicaciones 1-10 posee nivel inventivo.

9.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La invención de la presente solicitud es susceptible de aplicarse industrialmente. Por lo tanto cumple con el requisito de aplicación industrial.

10 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 10 (folios: 53 a 55).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2481

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202085

ASR