

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-055750- -00014-0000

Fecha: 2007-11-28 15:28:35

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 37

SEÑORES

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM

E.

S.

D.

COD:08

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE N° **03-055750**

TITULO: PROCESO PARA PREPARAR CLOPIDOGREL.

SOLICITANTE: CADILA HEALTHCARE LIMITED

FECHA SOLICITUD: 02 de julio de 2003

ASUNTO: RESPUESTA A ACCIÓN OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 19 de julio de 2007, para el cual se presentó solicitud de prórroga y vence el 28 de noviembre de 2007 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

1. En la solicitud de patente.

Con respecto a las objeciones hechas por su Despacho con respecto de la reivindicación 1, la solicitante ha modificado dicha reivindicación la cual limita su alcance y la hace más completa. Pido a su Despacho aceptar esta nueva reivindicación 1 que soluciona las objeciones hechas por su Despacho en cuanto a que dicha reivindicación se encuentra incompleta.

Entre las modificaciones que se realizan se encuentra:

- la solicitante está de acuerdo en eliminar 'H' como 'M' probable en MCN;
- la base para la modificación de la etapa (II) es decir, la conversión del compuesto de ciano de fórmula (IV) en la amida de fórmula (II) está basada en la reivindicación 5 original (como en la WO 02059428).
- Se agregó el agente de resolución preferido.

2. Claridad.

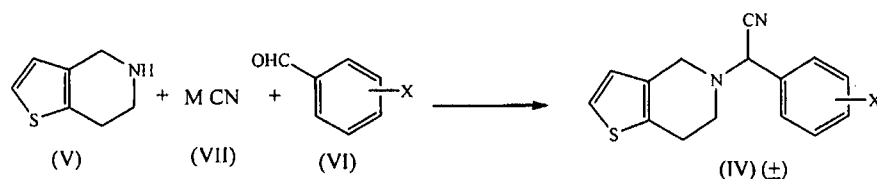
Se modifica la reivindicación 4 de acuerdo con la sugerencia de su Despacho mencionando que el compuesto de fórmula (IV) es preparado según el proceso de la reivindicación 1.

Se ha modificado también la reivindicación 18 con el objeto de mostrar el compuesto de fórmula (VIII).

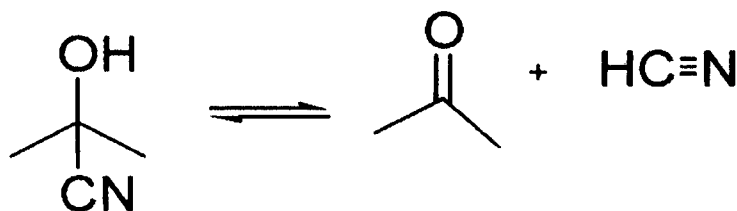
Teniendo en cuenta las explicaciones anteriores es evidente que las nuevas reivindicaciones no amplían el alcance de la invención y por ende cumplen con lo establecido por el artículo 34 de la Decisión 486.

3. Patentabilidad de la invención que según la oposición y su Despacho afecta el nivel inventivo

Su despacho dice que reemplazar HCN con cianohidrina en la etapa (I) de la reivindicación 1, es obvio porque de acuerdo con D2, 'acetona cianohidrina es una reacción en equilibrio entre acetona y HCN'. En la siguiente etapa



La reacción de equilibrio sería como sigue:



La solicitante no acepta esta afirmación. La solicitante contiene que esto no es un proceso en equilibrio. Si ese equilibrio existiera, no hubiera sido posible obtener cianohidrina por destilación (punto de ebullición 80°C/15 mm, como es bien conocido (ver por ejemplo Organic Síntesis, volumen 2, página 7, anexo 1)).

También, es conocido que la formación de la cianohidrina a partir de una cetona requiere la presencia de un catalizador básico, por ejemplo, carbonatos alcalinos, amonio, aminas, etc. (Organikum, página 445, anexo 2).

De manera similar, se ha notado que si el reemplazo de HCN como se enseña por la referencia citada D1, con cianohidrina como en la presente invención, uno esperaría producciones similares del producto (IV) como se informa en D1. La reacción en cuestión es el uso de la reacción Strecker para obtener el compuesto ciano (IV).

La presente invención no fundamenta ninguna reivindicación en la reacción Strecker per se. También debe quedar claro que la reacción Strecker es dependiente de la generación anión de cianuro y es bien conocido que pueden existir varias fuentes de las cuales el ión de cianuro puede ser generado. Los inventores de la presente no tienen ninguna reivindicación para la fuente del ión de cianuro y tampoco para llevar a cabo la reacción Strecker.

La modificación/mejoras y las reivindicaciones son para el uso de la reacción Strecker en un sustrato particular de una única manera para obtener un resultado particular. Uno tiene que mirar a la cuestión de obviedad/no obviedad en este contexto, si el uso de la reacción Strecker en el sustrato particular como ha sido descrito y reivindicado para obtener el producto particular en un rendimiento y calidad particular tiene nivel inventivo, solo (esa etapa en particular) o en el contexto del proceso completo reivindicado.

Aquí, la solicitante quisiera subrayar que es irrelevante si una o más etapas del proceso completo son exactamente igual a lo descrito en el arte previo siempre que el proceso **completo** sea novedoso y tenga nivel inventivo. (Ver Terrel en la Ley de Patentes, páginas 176-177, Anexo 3). Sin embargo, como se verá claro de la siguiente discusión,

existe mérito inventivo en esta etapa particular del proceso del solicitante en el uso único de la reacción Strecker en el sustrato particular para obtener el producto particular.

Como se discutió antes, la fuente de cianuro para la etapa de reacción particular siendo NaCN o KCN era conocida de mucho tiempo antes. Aún el uso de NaHSO₃ ya era conocido por varias décadas en el arte previo.

Ahora la cuestión de la obviedad de la presente etapa tiene que ser juzgada por sus méritos con base en los documentos citados D1 y D2, individualmente o en combinación:

Tal como ya se había comunicado y es evidente de D1, el documento D1 muestra que el rendimiento del proceso es bajo. Existen también otros inconvenientes:

- a) Bajo rendimiento – 31%
- b) Presencia de impurezas de aductos formadas de amina cíclica y acetona cianohidrina (páginas 894-895).
- c) Uso de cromatografía de columna para la separación
- d) Escala de la síntesis, es decir, el producto aislado es de solamente 744 mg.

Los autores de D1 han sugerido que debido a la formación del aducto de acetona cianohidrina con 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c] piridina, el rendimiento fue bajo.

El documento D2 enseña el uso de HCN como una fuente de ión cianuro requerido para la síntesis de Strecker.

La pregunta que debe ahora ser contestada es si el documento D2 suministra alguna pista, cualquier sugerencia o suministra cualquier motivación a una persona versada en la materia de que mediante usar las fuentes de cianuro como se describen en D2, se resuelve el problema de la formación de aducto y se incrementa el rendimiento de producción tan drásticamente (97%) como lo han hecho los presentes inventores.

La solicitante pone sobre el tapete que el juicio no debería basarse en el prejuicio que

nace por haber conocido la solución del problema. 'Toda invención parece obvia una vez que se ha hecho'. Para determinar si una invención pretendida es obvia, uno tiene que mirar todo el arte previo disponible para ser combinado de la manera como se ha hecho en la pretendida invención si,

- i) hay una motivación, sugerencia o enseñanza (es decir la bien establecida prueba TSM) para combinar el arte previo de la manera como se ha hecho; o
- ii) si la combinación de elementos antiguos se ha hecho de una manera que no hay cambio en sus funciones, es decir, la combinación no exhibe efecto sinérgico.

La solicitante le pide al Examinador de manera respetuosa que no examine los méritos de la solicitud con base en el prejuicio creado al conocer la solución del problema. Una persona versada en la técnica solo puede seguir las instrucciones disponibles en el arte previo para llegar a una conclusión. El no puede extrapolar, pensar más allá de lo que se ha enseñado, derivar conclusiones independientemente y mucho menos deducir conclusiones independientemente de las enseñanzas del arte previo. Si el hace eso se transforma de un técnico versado en un inventor. La motivación para llevar a cabo tal acto debería estar presente o ser enseñada en el documento mismo citado. El documento D2 no hace mención de ninguna formación de aductos durante la reacción Strecker y no hay indicación, ni sugerencia en el documento de que el problema particular de formación de aducto en el sustrato particular como se observó en D1 pueda ser resuelto mediante usar una fuente de cianuro alcalino. Por lo tanto, alegar que el documento D2, cuando es combinado con D1, pueda verse como que enseña la solución del problema de D1 no es correcto y falla en satisfacer el primero de los dos criterios para establecer el nivel inventivo, es decir, tiene que haber una sugerencia, motivación en el arte previo para combinar documentos de la manera como se ha hecho en la pretendida invención.

También es evidente que el proceso como se describió en la presente invención usa componentes del arte previo (reacción Strecker y los reactivos, condiciones y también el material de partida) y los combina de una manera que muestra sinergia y beneficios sustanciales. El rendimiento obtenido en el presente caso es de 97% comparado con

31%. El rendimiento inferior (31%) en la primerísima etapa destruye la efectividad en el costo de un proceso comercial de múltiples etapas. Por lo tanto, la etapa presente muestra sinergia porque mejora el rendimiento tan drásticamente que no puede considerarse como optimización de rutina. Hay varios otros beneficios en el presente proceso:

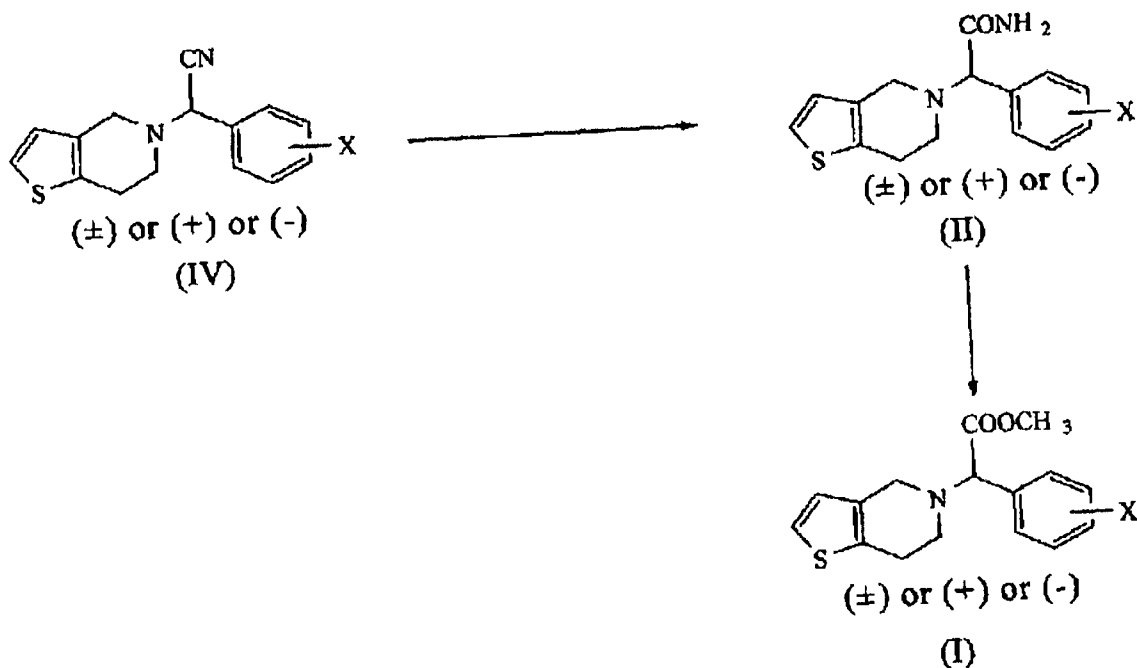
- i) Muy alto rendimiento – 97% (ejemplo 1)
- ii) No hay formación de impurezas con muestra fuente de “ciano”
- iii) No se requiere cromatografía de columna.
- iv) Escal de síntesis – 24g de producto aislado (reportado en la solicitud, ejemplo 1). De hecho la síntesis se ha efectuado a nivel de Kilogramo.

El reemplazo de una fuente de cianuro por otra para el sustrato particular resultó en una mejora **inesperada** en el rendimiento y los otros beneficios lo que es un **efecto sorprendente** y no puede ser extrapolado de las enseñanzas de los dos documentos, sea que se analicen individualmente o en combinación. Por lo tanto, la presente etapa que usa la síntesis Strecker tiene nivel inventivo frente a D1 y D2.

Ahora estableceremos el mérito inventivo de la segunda etapa. Es decir,

II) Conversión de nitrilo a éster vía amida:

472



De acuerdo con Burgos et. al. (documento citado D1), la conversión no se llevó a cabo mediante la saponificación del nitrilo en amida, ya que había un problema de retro reacción Strecker (Burgos et. al., *J of Labelled Compounds Radiopharm*, 43, (2000) página 895, líneas 2 a 4). Por lo tanto Burgos et. Al., ha llevado a cabo la hidrólisis promovida por HCL a la amida para poder evitar el retro Strecker y finalmente producir una baja cantidad de producto.

Sin embargo, la presente solicitud describe un proceso en donde la saponificación de nitrilo racémico (IV) con KOH-t-BuOH produce amida racémica (II) en alto rendimiento (94%) y sin ninguna reacción retro-Strecker (Ejemplo 10 de nuestra especificación). El alto rendimiento y la limpieza de la reacción de verdad es notable. También, el Ejemplo 18 (con KOH/ isopropanol) de la presente especificación describe un proceso donde el producto puro se precipita por fuera de la mezcla de reacción sin extracción, simplemente mediante agregar agua, lo que ofrece la ventaja de simplicidad operacional.

Un problema adicional con el proceso de Burgos et. al es que este requiere un tiempo largo (48 horas), de secado azeotrópico de la masa de reacción (página 897), mientras que en el proceso de la presente solicitud, el tiempo de reacción es 3 horas (Ej. 10, de

la presente especificación), y ofrece considerable ventaja de simplicidad operacional, donde el producto deseado se precipita simplemente agregando agua y sin ningún trabajo de extracción. Todos estos asuntos, es decir, tiempo, simplicidad operacional, pureza y evitar el trabajo de extracción agrega al mejor rendimiento y viabilidad comercial.

Para destruir el mérito inventivo de esta etapa uno tiene que considerar la hidrólisis del ciano (IV) en la amida (II) como una técnica de rutina. Aquí, quisiera nuevamente afirmar que todas las mejoras del proceso son mejoras hechas sobre el conocimiento existente; nadie desarrolla procesos de reacción completamente nuevos para cada compuesto sintetizado. Este no es el caso como se hará evidente de las innumerables patentes otorgadas para tales mejoras en procesos.

El arte previo, D1 estableció específicamente que había un problema con la hidrólisis alcalina del compuesto ciano particular. De modo que, no existía indicación, sugerencia o motivación en el documento del arte previo para llevar a cabo la hidrólisis en un medio alcalino. De hecho una persona versada en la técnica una vez leído el documento en cuestión se hubiera desmotivado, o no inclinado a llevar a cabo la hidrólisis alcalina debido al problema serio de la saponificación. Es sorprendente que los oponentes estén diciendo que tal reacción es rutina y por lo tanto dentro de la esfera de un químico versado. Quisiera llamar la atención aquí al hecho de que la presente invención ha resuelto los problemas a los que se encara el arte previo y se ha mejorado significativamente el proceso mediante hacer lo que el arte previo declaró como inviable. "Hacer lo que las referencias del arte previo tratan de evitar es la antítesis de lo obvio", Patent Law Basics, Rosenberg, West Group, página 9 a 63, anexo 4). También, para que la presente invención sea obvia, "debería existir una expectativa razonable de éxito" – de lo descrito en el arte previo. Sin embargo, en el presente caso el arte previo en esencia desanima a las personas de usar la saponificación para obtener la amida.

En cuanto al proceso de convertir el compuesto de ciano (+) (IV) en la amida (+) (II) correspondiente, usando condiciones ácidas, tal conversión no tiene precedentes y no ha sido enseñada por ninguno de los documentos citados. Por lo tanto, el proceso es completamente nuevo y tiene nivel inventivo ya que uno no puede correlacionar que lo

474

que trabaja para un sistema racémico trabajará también definitivamente para los estereoisómeros. Existe siempre una posibilidad para la racemización con compuestos óptimamente activos en condiciones ácidas, un hecho que es fácilmente aceptado por cualquier científico en química de procesos. No hay enseñanzas en ninguno de los documentos citados para primero resolver el ciano y luego convertir los estereoisómeros en la amida y luego en el éster.

En este contexto, la solicitante presenta que llevar a cabo la resolución en una etapa temprana tiene sus ventajas. Es bien conocido que el costo de los intermedios va en aumento a medida que uno va de los reactivos al producto final. Por lo tanto, si uno tiene que usar solo un isómero y el otro es desechado, es preferible resolver en una etapa temprana de modo que se pierda un intermedio más barato. A este grado, la resolución del ciano en sus estereoisómeros y llevar a cabo la reacción subsiguiente usando el estereoisómero deseado hace al proceso eficiente y efectivo en cuanto al costo.

La conversión de la amida en el éster no es rutina ni es obvia debido a D1:

La solicitante llama la atención nuevamente al rendimiento sustancialmente más alto de la etapa que la de aquella descrita en D1.

La etapa de conversión de amida a éster en conjunto con la etapa anterior da el resultado inesperado y sorprendente, el cual no está anticipado y no puede ser derivado de manera evidente de las enseñanzas del arte previo solo o en combinación. No importa para determinar la patentabilidad de un proceso completo si una o más etapas del proceso eran ya conocidas, siempre que el proceso en general satisfaga las condiciones de patentabilidad y sea el objeto de la reivindicación en cuestión.

De acuerdo a lo anterior se declara que:

- cada etapa individual en el proceso en general tiene mérito inventivo;
- el proceso completo es novedoso y tiene nivel inventivo frente a D1 y D2 solos o en combinación. Aún si, una o más etapas se consideran obvias (que no es el presente caso) si el proceso general y también algunas de las

975

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

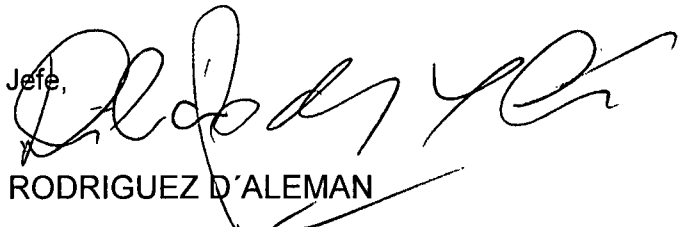
- etapas tiene mérito inventivo y si las reivindicaciones están dirigidas a aquellas etapas (completo y también reivindicaciones dirigidas a aquellas etapas inventivas), cada una de ellas debe considerarse patentable.

Teniendo en cuenta las explicación mencionadas es evidente que la solución planteada en la invención reclamada en la totalidad de las reivindicaciones de la solicitud CO 03-055750 cumplen con el requisito de novedad pues ninguna anterioridad había reportado un proceso exactamente igual al proceso que aquí se reivindica. Además, el objeto de la invención no podría haber sido derivado evidentemente del estado de la técnica y por ende, cumple con el requisito de nivel inventivo requerido en virtud del el artículo 14 y definido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Por lo tanto, se solicita respetuosamente a esa Superintendencia conceder el privilegio de patente.

Agradezco continuar con el presente trámite.

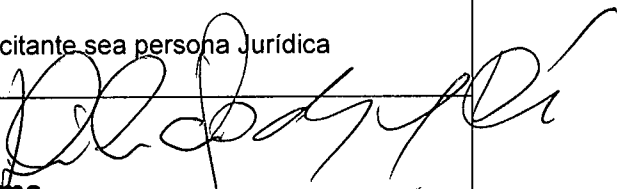
Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

MRO/srch

P. 494.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:													
☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud													
2) SOLICITANTE	<table border="1"><tr><td>Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED</td><td>IDENTIFICACIÓN</td></tr><tr><td>Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Gandhinagar Sarkhej Highway, Ahmadabad – 380 015, Gujarat, India</td><td>C.C. ☐ NIT: ☐</td></tr><tr><td>Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India</td><td>C.E. ☐ OTRO ☐</td></tr><tr><td>Lugar de Constitución: India</td><td>NÚMERO _____</td></tr><tr><td>Teléfono: _____ Fax: _____</td><td></td></tr><tr><td>E. Mail: _____</td><td></td></tr></table>	Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED	IDENTIFICACIÓN	Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Gandhinagar Sarkhej Highway, Ahmadabad – 380 015, Gujarat, India	C.C. ☐ NIT: ☐	Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India	C.E. ☐ OTRO ☐	Lugar de Constitución: India	NÚMERO _____	Teléfono: _____ Fax: _____		E. Mail: _____	
Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED	IDENTIFICACIÓN												
Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Gandhinagar Sarkhej Highway, Ahmadabad – 380 015, Gujarat, India	C.C. ☐ NIT: ☐												
Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India	C.E. ☐ OTRO ☐												
Lugar de Constitución: India	NÚMERO _____												
Teléfono: _____ Fax: _____													
E. Mail: _____													
3) REPRESENTANTE O APODERADO	<table border="1"><tr><td>Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</td><td>IDENTIFICACIÓN</td></tr><tr><td>Dirección: Carrera 11 N°. 86- 53 Piso 6 Bogotá D.C.</td><td>C.C. ☒ NIT: ☐</td></tr><tr><td>Teléfono: 6181088 Fax: 6350824</td><td>C.E. ☐ OTRO ☐</td></tr><tr><td>E. Mail: info@clarkemodet.com.co</td><td>NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ</td></tr></table>	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN	IDENTIFICACIÓN	Dirección: Carrera 11 N°. 86- 53 Piso 6 Bogotá D.C.	C.C. ☒ NIT: ☐	Teléfono: 6181088 Fax: 6350824	C.E. ☐ OTRO ☐	E. Mail: info@clarkemodet.com.co	NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ				
Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN	IDENTIFICACIÓN												
Dirección: Carrera 11 N°. 86- 53 Piso 6 Bogotá D.C.	C.C. ☒ NIT: ☐												
Teléfono: 6181088 Fax: 6350824	C.E. ☐ OTRO ☐												
E. Mail: info@clarkemodet.com.co	NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ												
4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 03055750													
5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio													
6) Comprobante de pago No.													
7) Anexos: ☒ Comprobante de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica													
8) Nombre: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u>													
 Firma C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ													

422

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 96,343
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-055750- -00014-0000

Fecha: 2007-11-28 15:28:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53267311	26/11/2007	28,480,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

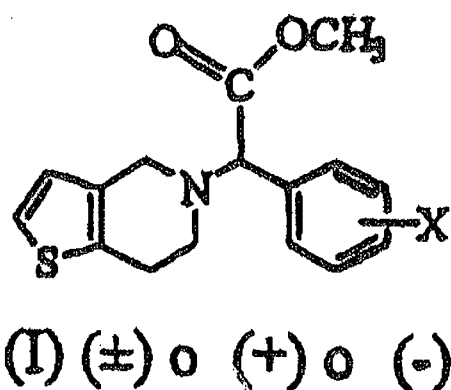
NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

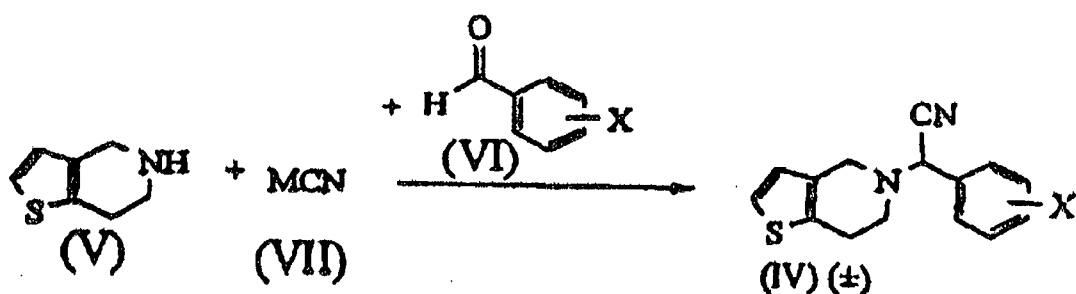
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I),



en donde X representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente 2-cloro, el cual comprende:

- i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) o su sal,



con un cianuro de fórmula general (VII) donde M representa metal alcalino, trimetilsilil, Cu, y seguido por la adición

de un compuesto de fórmula general (VI), donde X es como se definió anteriormente, para obtener un compuesto racémico de fórmula general (IV), donde X es como se definió anteriormente,

- ii) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV), en forma ($\pm$) o cualquiera de sus formas óptimamente activas (+), o (-),



con reactivos básicos cuando el material de partida es racémico o si no con catalizador ácido cuando el material de partida es ópticamente activo, para obtener un compuesto de fórmula (II) o su sal retención de configuración;

- iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II), en la forma ($\pm$) o en sus formas óptimamente activas (+), o (-),

480



con reactivos ácidos en la presencia de metanol para obtener un compuesto de fórmula (I) o su sal, con retención de configuración,

- iv) resolver finalmente el compuesto (±) de fórmula (I) o su sal, en sus isómeros ópticos usando un agente de resolución, seleccionado entre 10-ácido 1-(R) o 1-(S) camforsulfónico, ácido (R) o (S)-tartárico, más particularmente 10-ácido 1-(R) o 1-(S) camforsulfónico, en la presencia de solvente tal como agua, acetona, acetato de etilo o una mezcla de estos.

2. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde opcionalmente, resolver un compuesto racémico de fórmula (IV) en sus isómeros ópticos, o también, transformar el compuesto racémico o sus isómeros ópticos en sus sales, seguido por la liberación de la sal del compuesto.

3. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde opcionalmente, resolver un compuesto racémico de fórmula (II) en sus isómeros ópticos, o también, transformar el compuesto

racémico o sus isómeros ópticos en sus sales, seguido por la liberación de la sal del compuesto.

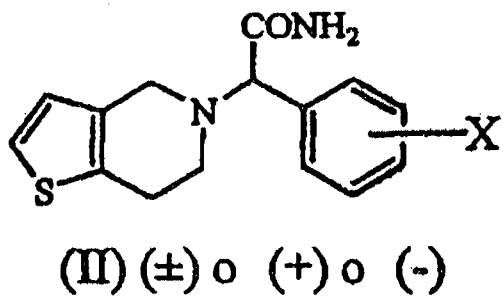
4. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (III) o su sal, en donde X representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente 2-cloro, el cual comprende,



- i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV) o su sal, preparado por el proceso de la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas ópticas, en presencia de un catalizador ácido/básico en un solvente adecuado, dando el ácido correspondiente de la fórmula (III) o su sal, con la misma configuración como aquella del material de partida,
- ii) si se desea, finalmente el compuesto racémico de fórmula (III) o su sal, se resuelven en sus correspondientes formas ópticamente puras (+) y (-).

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un compuesto de fórmula (II) (2-clorofenil)-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirid-5-il)acetamida, o sus isómeros ópticos activos, donde X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, o yodo, sustituyente, preferiblemente 2-cloro, se prepara mediante un proceso que comprende,

482



- i) tratar el compuesto de fórmula (IV) o su sal o en cualquiera de sus formas ópticas, obtenido mediante el proceso de la reivindicación 1, con reactivos básicos donde el material de partida es racémico o también con un catalizador ácido cuando el material de partida es ópticamente activo, en la presencia de solvente adecuado;
- ii) formar finalmente una sal del compuesto racémico de fórmula (II), el cual se resuelve en sus correspondientes formas ópticamente puras (+) y (-).

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende la preparación del compuesto de fórmula (II) caracterizado porque, el reactivo básico utilizado es hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y t-butoxido de potasio.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende la preparación del compuesto de fórmula (II), en donde dicho reactivo ácido utilizado se selecciona del grupo que consiste de ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido perclórico, ácido fórmico o ácidos minerales tales como haluros de

hidrógeno alcohólicos anhidros, o ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico, o una mezcla de estos.

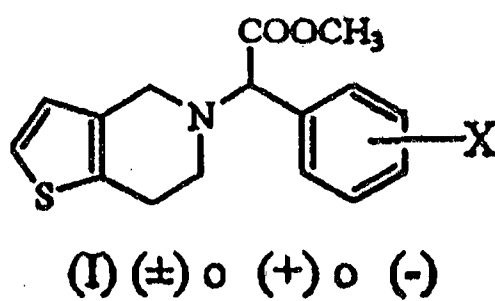
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende la preparación del compuesto de fórmula (II) en donde, el solvente utilizado es agua, alcohol (c1-c4), acetona, ácido acético, dimetilformamida, THF, DMSO, dioxano, DME y similares o mezclas de estos, preferiblemente, mezclas de agua, metanol o terc-BuOH.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende la preparación del compuesto de fórmula (II) ($\pm$)-(2-clorofenil)-(6,7- dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirid-5-il)acetamida, se resuelve en sus formas (-) y (+) utilizando 10-ácido 1-(R) o 1-(S)-camforsulfónico, ácido tartárico, más particularmente 10-ácido 1-(R) o 1-(S)-camforsulfónico, en la presencia de solvente tal como agua, acetona, acetato de etilo o una mezcla de estos, y la sal utilizada puede estar en una proporción molar de 0,5 a 1,1 equivalentes.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende la preparación del compuesto de fórmula (II) ($\pm$)-(2-clorofenil)-(6,7- dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirid-5-il)acetamida, se convierte la sal correspondiente, en donde la sal reivindicada es D-camforsulfonato, L- camforsulfonato, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o hidrogenosulfato.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto de fórmula (I) es metil (2-clorofenil)-(6,7- dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)acetato, o sus isómeros ópticos activos o sus sales, donde X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, o yodo sustituyente, más preferiblemente 2-cloro, dicho proceso comprende,

284



- i) tratar el compuesto de fórmula (II) o su sal en cualquiera de sus formas ópticas, con reactivos ácidos, en la presencia del solvente adecuado;
- ii) formar finalmente una sal del compuesto racémico de fórmula (I), el cual se resuelve en sus correspondientes formas ópticamente puras (+) y (-).

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho reactivo ácido utilizado se selecciona de ácido sulfúrico concentrado en el rango de 1 equivalente a 50 equivalentes, preferiblemente la adición es favorecida desde 0°C a 5°C o a temperatura de reflujo del absorbente utilizado.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el solvente utilizado es metanol en el rango entre 3 a 30 volúmenes, junto con otros cosolventes tales como tolueno, DMSO, xileno y similares o mezclas de estos.

14. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 11, donde la duración de los rangos de reacción van de 4 horas a 4 días.

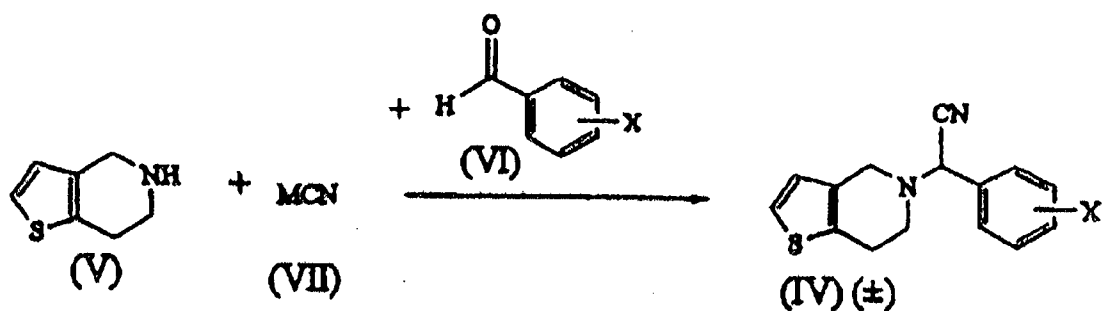
285

15. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 11, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango entre 40°C a 140°C.

16. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 11, en donde un compuesto de fórmula (I), se resuelve utilizando 10-ácido 1-(R) o 1-(S) camforsulfónico, ácido (R) o (S)-tartárico, más particularmente 10-ácido 1-(R) o 1-(S) camforsulfónico, en la presencia de solvente tal como agua, acetona, acetato de etilo o una mezcla de estos.

17. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 16, en donde una mezcla que contiene las proporciones variantes de los dos enantiómeros, (-)-I y (+)-I es quiralmente enriquecida a (+)-I estereoisómero, o remoción quirál de (-)-I enantiómero en una mezcla variable de (-)-I y (+)-I estereoisómeros.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) y sus sales,



donde X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, o yodo sustituyente, más particularmente X representa 2-cloro, junto con sus sales, que comprende,

20

486

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) o su sal de adición ácida con un cianuro de fórmula general (VII) donde el significado de M representa metal alcalino, TMS, Cu, e hidrógeno, seguido por reacción con halogenobenzaldehído de fórmula (VI), donde X es un átomo de halógeno, los cuales se resuelven en sus isómeros ópticos, y si se desea, liberándose de sus sales o transformándose en sus sales; o

ii) hacer reaccionar un halobenzaldehído de fórmula general (VI) donde el significado de X es átomo de halógeno con cianuro de fórmula general (VII) como se definió antes y seguido por in situ con el compuesto de fórmula general (V) o su sal de adición ácida; o,

iii) hacer reaccionar el halobenzaldehído de fórmula general (VI), en donde el significado de X es átomo de halógeno, con hidrogenosulfito de fórmula general (VIII)



Donde M representa metal alcalino, trimetilsililo, Cu, y finalmente, con cianuro de fórmula general (VII), donde M es como se definió anteriormente, y subsecuentemente reaccionar in situ con el compuesto de fórmula general (V) o su sal de adición ácida; y

Resolver finalmente el compuesto de fórmula (IV) o su sal, así obtenida en su forma ópticamente pura (+) y (-) del compuesto de fórmula (IV) o su sal.

19. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura entre 0°C y 100°C,

487

en donde con gas HCN, la temperatura de reacción se baja adicionalmente hasta -30°C .

20. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso o no acuoso que contiene ácidos tales como ácido acético, ácido propiónico, metanol y HCL/MeOH.

21. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde un ácido catalizador tal como ácido clorhídrico seco, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido acético se utiliza.

22. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde dicho compuesto de fórmula (IV) $(\pm)$ -(2-clorofenil)-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirid-5-il)acetonitrilo, se resuelve en sus formas (-) y (+) utilizando 10-ácido 1-(S)-camforsulfónico, ácido tartárico, más particularmente 10-ácido 1-(R) o 1-(S)-camforsulfónico, en la presencia de acetona, acetato de etilo o una mezcla de estos, y agua.

23. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde dicho compuesto de fórmula (IV) $(\pm)$ -(2-clorofenil)-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirid-5-il)acetonitrilo, en $(\pm)$ o las formas (-) o (+) se convierten en su sal, en donde la sal reivindicada es D-camforsulfonato, L-camforsulfonato, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico o hidrógeno sulfato.

24. El proceso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde, la racemización del isómero (-) del compuesto de fórmula (II) se efectúa en una mezcla que contiene el estereoisómero (+) para conseguir el compuesto $(\pm)$ utilizando una base tal como

488

LDA, KOH, NaOH, K-t-BuOH, NaOMe, NaH, KH en un solvente adecuado.

25. El proceso de acuerdo a la reivindicación 5, en donde, la racemización del isómero (-) del compuesto de fórmula (I) se efectúa en una mezcla que puede contener el estereoisómero (+) para conseguir el compuesto ($\pm$) utilizando una base tal como LDA, NaOMe, NaH, KH en un solvente adecuado.

26. El proceso de acuerdo a la reivindicación 17, en donde la resolución se lleva a cabo en la presencia de acetona, un solvente en el rango de 5 a 10 volúmenes, que puede contener agua hasta 5%.

27. El proceso de acuerdo a la reivindicación 17, en donde dicho agente quiral adecuado utilizado está en una proporción molar 1:1.

28. El proceso de acuerdo a la reivindicación 27, en donde la temperatura adecuada va de 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente.

ORGANIC SYNTHESSES

489

Collective Volume 2

A REVISED EDITION OF ANNUAL VOLUMES X-XIX

*Edited by A. H. BLATT, Secretary to the Board
Queens College, Flushing, N. Y.*

EDITORIAL BOARD

ROGER ADAMS	REYNOLD C. FUSON
HOMER ADKINS	HENRY GILMAN
C. F. H. ALLEN	W. W. HARTMAN
W. E. BACHMANN	JOHN R. JOHNSON
W. H. CAROTHERS	C. S. MARVEL
H. T. CLARKE	C. R. NOLLER
J. B. CONANT	R. L. SHRINER
N. L. DRAKE	LEE IRVIN SMITH
LOUIS F. FIESER	FRANK C. WHITMORE

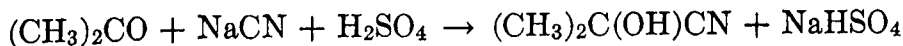
JOHN WILEY & SONS

New York • Chichester • Brisbane • Toronto • Singapore

24

490

ACETONE CYANOHYDRIN

(Isobutyronitrile, α -hydroxy-)

Submitted by R. F. B. Cox and R. T. STORMONT.

Checked by REYNOLD C. FUSON and MADISON HUNT.

1. Procedure

IN a 5-l. three-necked, round-bottomed flask fitted with an efficient stirrer (Note 1), a separatory funnel, and a thermometer in a well is placed a solution of 500 g. (9.7 moles) of powdered 95 per cent sodium cyanide in 1.2 l. of water and 900 cc. (713 g., 12.3 moles) of acetone. The flask is surrounded by an ice bath, and the solution is stirred vigorously. When the temperature falls to 15°, 2.1 l. (8.5 moles) of 40 per cent sulfuric acid (Note 2) is added over a period of three hours, the temperature being kept between 10° and 20°. After all the acid has been added the stirring is continued for fifteen minutes and then the flask is set aside for the salt to settle. Usually a layer of acetone cyanohydrin forms and is decanted and separated from the aqueous layer. The sodium bisulfate is removed by filtration and washed with three 50-cc. portions of acetone. The combined filtrate and acetone washings are added to the aqueous solution, which is then extracted three times with 250-cc. portions of ether (Note 3). The extracts are combined with the cyanohydrin previously separated and dried with anhydrous sodium sulfate. The ether and acetone are removed by distillation from a water bath, and the residue is distilled under reduced pressure. The low-boiling portion is discarded, and acetone cyanohydrin is collected at 78–82°/15 mm. The yield is 640–650 g. (77–78 per cent of the theoretical amount) (Note 4).

2. Notes

1. It is advantageous to use a heavy metal stirrer because of the increased viscosity of the mixture toward the end of the reaction. Since some hydrogen cyanide may escape from the reaction mixture, the stopper carrying the stirrer should be fitted with a tube for leading off the gas or the reaction should be carried out under a hood.

2. The 40 per cent sulfuric acid is prepared by adding 650 cc. of concentrated sulfuric acid (sp. gr. 1.84) to 1.8 l. of water.

3. Extraction and distillation should be started as soon as possible

25

91

Organikum

Organisch-chemisches Grundpraktikum

16., bearbeitete Auflage

Mit 175 Abbildungen, 210 Tabellen und einer Beilage



VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften
Berlin 1986

Tabelle 7.111 (Fortsetzung)

$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR + -CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR \xrightleftharpoons[\text{+ROH}]{\text{-ROH}} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH(OR)-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR$	Esterkondensation
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Cl + \begin{array}{c} X \\ \\ CH_2 \\ \\ Y \end{array} \xrightarrow{-HCl} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH \begin{array}{c} X \\ \\ Y \end{array} \quad (X, Y = COR, COOR, CN)$	Acylierung von β -Dicarbonylverbindungen
$H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H + \begin{array}{c} H-N \\ \\ CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R \end{array} \xrightarrow{-H_2O} H_2C \begin{array}{c} N \\ \\ CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R \end{array}$	Mannich-Reaktion

7.2.1. Anlagerung von Blausäure an Aldehyde und Ketone

Durch Anlagerung von Blausäure an Aldehyde oder Ketone entstehen α -Hydroxy-carbonitrile (Cyanhydrine):



Als basische Katalysatoren wirken hierbei Alkalicyanide, Alkalicarbonate, Ammoniak, Amine u. a. Man formuliere den Mechanismus der Reaktion!

Die Reaktion ist reversibel. α -Hydroxy-carbonitrile lassen sich durch Laugen daher wieder spalten. Die Lage des Gleichgewichts hängt stark von der Struktur der Carbonylverbindung ab, wobei sowohl elektronische als auch sterische Faktoren eine große Rolle spielen. Die Cyanhydrine von Aldehyden sind stabiler als die von Ketonen. -I-Gruppen in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe erleichtern die Cyanhydrinbildung. Aliphatische Ketone geben schlechte Ausbeuten, während rein aromatische Ketone nicht reagieren. Aus sterischen Gründen sind die Cyanhydrine von Cyclohexanon und Cyclopentanon stabiler als die offenkettigen Ketone.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von α -Hydroxy-carbonitrilen (Cyanhydrinen) (Tab. 7.113)

Achtung! Bei der Reaktion entsteht freie Blausäure! Abzug, Gasmaske! Auch die Cyanhydrine sind stark giftig (warum?). Die meisten Cyanhydrine sind thermisch instabil. Man stabilisiert deshalb vor der Destillation mit 1 bis 2 % konzentrierter Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Chloressigsäure. Andernfalls kann explosionsartige Zersetzung eintreten. Sollen Cyanhydrine gelagert werden, so sind sie ebenfalls zu stabilisieren!

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer (vgl. Abb. A.4d) wird 1 mol fein gepulvertes Natriumcyanid in 120 ml Wasser unter Rühren gelöst und mit 1,2 mol der Carbonylverbindung versetzt. Man kühlt auf 0 °C und tropft unter kräftigem Rühren 0,85 mol 35%ige Schwefelsäure langsam zu, so daß die Innentemperatur nicht über +5 °C ansteigt. Nach beendeter Zugabe rührt man noch weitere 15 Minuten und saugt anschließend sofort das gebildete Natriumhydrogensulfat ab (Vorsicht! Blausäure). Die Cyanhydrinschicht wird abgetrennt, das Salz zweimal mit je 100 ml Ether gewaschen und die wäßrige Phase mit dem gleichen Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit dem Cyanhydrin vereinigt, man trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat, versetzt mit 1 g Chloressigsäure, treibt den Ether ab und destilliert das Cyanhydrin über eine kleine Vigreux-Kolonne im Vakuum (Abzug!).

Tabelle 7.113

 α -Hydroxy-carbonitrile (Cyanhydrine) aus Aldehyden und Ketonen

Produkt	Ausgangsverbindung	Kp (bzw. F) in °C	n_D^{20}	Ausbeute in %
Acetoncyanhydrin	Aceton	81 ₂ (15)	1,4013	60
Ethylmethylketoncyanhydrin	Butanon	91 _{2,7} (20)	1,4151	50
Diethylketoncyanhydrin	Pentan-3-on	88 _{1,1} (1)	1,4251	50
Acetaldehydcyanhydrin	Acetaldehyd	95 _{2,7} (20)	1,4052	70
Benzaldehydcyanhydrin ¹⁾	Benzaldehyd	F 20		70
Cyclohexanoncyanhydrin	Cyclohexanon	126 _{2,4} (25); F 29		60

¹⁾ Benzaldehydcyanhydrin ist unbeständig, sofort als Rohprodukt weiterverarbeiten (vgl. D.7.1.5.)!

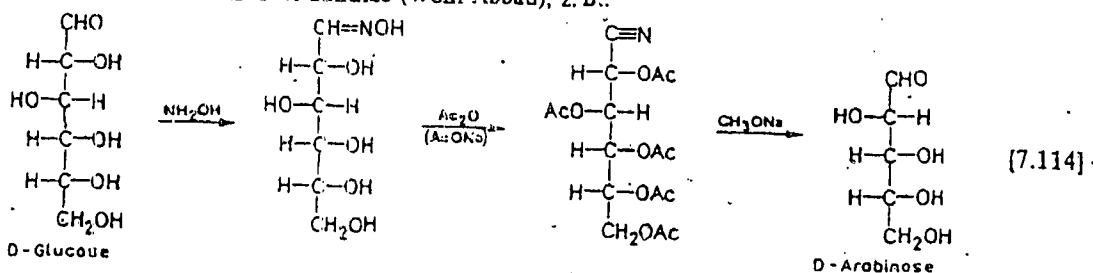
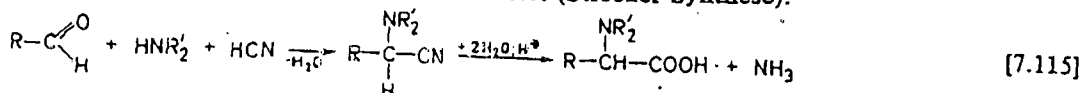
Darstellung von Glycolonitril (Formaldehydcyanhydrin): GAUDRY, R., Org. Syntheses, Coll. Vol. III (1955), 436.

Die Hydroxygruppe von Cyanhydrinen läßt sich acylieren und alkylieren (vgl. auch D.7.2.4.)

Cyanhydrinallylether aus Aldehyden, Kaliumcyanid und Allylbromid unter Phasentransferbedingungen: McINTOSH, J. H., Canad. J. Chem. 55 (1977), 4200.

Cyanhydrine verwendet man zur Darstellung von α -Hydroxysäuren, indem die Nitrilgruppe sauer (warum nicht alkalisch?) verseift wird (vgl. auch D.7.1.5., Mandelsäure, Milchsäure).

Die alkalische Spaltung der Cyanhydrine zu Aldehyden macht man sich beim Abbau von Aldosen zum nächstniederen Zucker zunutze (Wohl-Abbau), z. B.:

Führt man die Umsetzung von Aldehyden mit Blausäure in Gegenwart von äquimolaren Mengen Ammoniak (auch primären und sekundären Aminen) durch, so addiert sich die Blausäure an die zunächst gebildeten Iminverbindungen, und es entstehen Aminonitrile, deren saure Verseifung α -Aminosäuren liefert (Strecker-Synthese):

Mit Formaldehyd erreicht man so eine Cyanmethylierung von primären und sekundären Aminen.

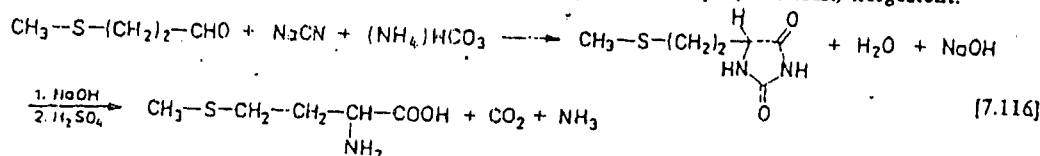
Darstellung von N-Methylamino-acetonitril (Sarkosinonitril): COOK, A. H.; COX, S. F., J. Chem. Soc. 1949, 2334.

Eine Schwierigkeit bei Aminosäuresynthesen besteht darin, die Aminosäure von anorganischen Salzen zu trennen (gleiche Löslichkeit). Die Löslichkeit von Aminosäuren ist am isoelektrischen Punkt am geringsten. Daher können einige in Wasser schwer lösliche Aminosäuren durch Einstellung des pH-Wertes auf diesen Punkt aus der rohen Salzlösung ausgefällt werden (vgl. z. B. Tab. 6.12). In den meisten Fällen müssen jedoch die Aminosäuren als Hydrochloride aus dem Salzgemisch extrahiert werden, z. B. mit absolutem Alkohol. Aus den Hydrochloriden werden in geeigneten Lösungsmitteln die Aminosäuren mit Basen bzw. Ionenaustauschern in Freiheit gesetzt. In der unten angegebenen Vorschrift versetzt man die alkoholische Lösung des Hydrochlorids mit Diethylamin bzw. Tributylamin, wobei das Hydrochlorid dieser stärker basischen Verbindung im Alkohol gelöst bleibt und die Aminosäure ausfällt.

993

28

D,L-Methionin, eine essentielle Aminosäure und Futtermittelzusatz bei der Geflügelaufzucht, wird technisch in einer Bucherer-Synthese aus β -Methylthio-propionaldehyd (D.7.4.1.2.) hergestellt:



In analoger Weise wird aus 4-Cyan-butanal (vgl. D.7.4.1.3.), mit einer Hydrierung als Zwischenstufe, Lysin gewonnen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von α -Aminosäuren nach Strecker (Tab. 7.117)

Vorsicht beim Umgang mit Cyaniden! Beim Ansäuern der Reaktionslösung entwickelt sich Blausäure. Abzug! Druckflasche nur bis zu einem Drittel ihres Volumens füllen, während der Reaktion mit einem Tuch umwickeln und vor dem Öffnen erst abkühlen lassen! Schutzbrille!

In eine Druckflasche gibt man eine kalt gesättigte Lösung von 0,55 mol Ammoniumchlorid, 100 ml konz. Ammoniaklösung und eine Lösung von 0,55 mol Natriumcyanid in 50 ml Wasser. Dann wird in Eiswasser gekühlt und 0,5 mol des betreffenden Aldehyds oder Ketons tropfenweise unter Schlütteln zugesetzt. Bei aromatischen Carbonylverbindungen fügt man außerdem noch 100 ml Methanol zu, um die Löslichkeit der Carbonylverbindung zu erhöhen. Die verschlossene Flasche wird 5 Stunden bei Raumtemperatur auf der Maschine geschüttelt. Bei Ketonen erwärmt man 5 Stunden unter häufigem Schütteln auf 50 °C im Wasserbad.

Dann öffnet man die abgekühlte Flasche vorsichtig, überführt den Inhalt in eine Vakuumdestillationsapparatur und destilliert im vollen Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 30 bis 40 °C Badtemperatur das Ammoniak und einen Teil des Wassers ab. Danach werden 300 ml konz. Salzsäure zugegeben (Vorsicht! Es entwickelt sich etwas freie Blausäure. Abzug!), und es wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, um das Aminonitril zu verseifen. Man destilliert nun im Vakuum zur Trockne, zuletzt im siedenden Wasserbad, und extrahiert den heißen Rückstand zweimal mit je 100 ml Methanol. Die vereinigten Filtrate scheiden beim Abkühlen noch etwas Ammoniumchlorid aus und werden nochmals filtriert. Dann fügt man Diethylamin oder Tributylamin bis zur schwach alkalischen Reaktion zu, wodurch die Amino-

Tabelle 7.117
 α -Aminosäuren nach STRECKER

Produkt	Ausgangsverbindung	F in °C	Ausbeute in %
DL-Alanin	Acetaldehyd ¹⁾	295	50
DL- α -Amino-buttersäure	Propionaldehyd	307 (Zers.)	60
DL-Norvalin	Butyraldehyd	303 ²⁾ (Zers.)	65
DL-Valin	Isobutyraldehyd	298 ²⁾ (Zers.)	14
DL-Methionin	β -Methylthio-propionaldehyd	281 (Zers.)	60
DL-Phenylglycin ³⁾	Benzaldehyd	256	50
DL- α -Methylalanin	Aceton	316 (Zers.)	55

¹⁾ In 100 ml Ether lösen, der bei der Aufarbeitung mit abdestilliert wird.

²⁾ im geschlossenen Röhrchen

³⁾ Nach der Verseifung Reaktionsgemisch mit konz. Ammoniak bis zur schwach basischen Reaktion versetzen, ausgefallene Säure absaugen. Zur Feinreinigung vgl. STEIGER, R. E., Org. Syntheses, Coll. Vol. III (1955), 84.

einem mit Ätznatron gefüllten Trockenrohr mit Gasableitung zum Abzug wird bis zum Hals in eine Methanol/Trockeneis-Mischung eingetaucht und ein rascher Ammoniakstrom eingeleitet, bis sich etwa 350 bis 400 ml kondensiert haben. Bei den folgenden Operationen hält man die Temperatur stets zwischen -35°C und -40°C (Kolben nur noch wenig in die Kältemischung eintauchen).

Unter heftigem Rühren fügt man 0,1 g Eisen(III)-nitrat zu und leitet einen kräftigen Strom von Acetylen ein, das vorher zur Entfernung von Acetondämpfen¹⁾ durch 2 Waschflaschen mit konz. Schwefelsäure geleitet wird. Sobald sich die Schwefelsäure auch in der zweiten Flasche dunkel färbt, müssen die Waschflaschen neu beschickt werden. Zwischen die Waschflaschen und den Reaktionskolben ist außerdem eine Überdrucksicherung nach Abbildung A.9 einzubauen.

0,5 mol Natrium werden in kleine, schmale Streifen geschnitten (unter trockenem Benzen halten) und nach und nach in dem Maße in die Lösung gegeben, wie die anfängliche Blaufärbung²⁾ jeweils verschwindet. Sobald nach der Auflösung des gesamten Natriums eine farblose bis hellgraue Lösung bzw. Suspension vorliegt, wird die Acetylenzufuhr beendet.

In die Lösung tropft man innerhalb von 30 Minuten 0,5 mol trockenes Keton in 75 ml trockenem Ether, entfernt das Kühlbad ganz und rührt noch weitere 2 Stunden. Dann läßt man das Ammoniak verdampfen, am besten über Nacht. Der Rückstand wird vorsichtig mit Wasser zersetzt und mit 50 %iger Schwefelsäure schwach angesäuert. Anschließend ethert man mehrfach aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert unter Zusatz einer kleinen Menge Bernsteinsäure.

Tabelle 7.121

Ethinylierung von Ketonen

Produkt	Ausgangs- verbindung	Kp (bzw. F) in $^{\circ}\text{C}$	n_D^{20}	Ausbeute in %
2-Methyl-but-3-in-2-ol	Aceton	106	1,4207	60
3-Methyl-pent-1-in-3-ol	Ethylmethylketon	121	1,4310	60
1-Ethynyl-cyclohexanol	Cyclohexanon	78 _{1,15} F 30	1,4805 ¹⁾	80
1-Ethynyl-cyclopentanol	Cyclopentanon	79 _{1,11} F 27		40
2-Phenyl-but-3-in-2-ol	Acetophenon	107 _{1,14} F 51		70
3-Phenyl-pent-1-in-3-ol	Propiophenon	107 _{1,10} F 34	1,5302 ¹⁾	80

¹⁾ unterkühlte Schmelze

Die Ethinylierungsreaktion besitzt für die Synthese von ungesättigten Verbindungen, vor allem von Terpenen, Carotinoiden und Steroiden, erhebliche Bedeutung. So lassen sich z. B. verschiedene Terpenalkohole (Linalool, Geraniol, Farnesol, Phytol) auf diese Weise darstellen.

Durch Ethinylierung von Formaldehyd werden technisch Prop-2-in-1-ol (Propargylalkohol) und But-2-in-1,4-diol hergestellt. Letzteres dient nach seiner Hydrierung zu Butan-1,4-diol (vgl. Tab. 4.103) als Ausgangsprodukt für die Synthese von Butadien (vgl. Tab. 3.33), Tetrahydrofuran (vgl. Tab. 2.50) und γ -Butyrolacton (vgl. D.6.2.3.) sowie als Alkoholkomponente für Polyester und Polyurethane (vgl. Tab. 7.41 und D.7.1.6.).

¹⁾ In der Stahlbombe ist das Acetylen in Aceton gelöst, vgl. auch Reagenzienanhang.

²⁾ Die Blaufärbung wird durch das im flüssigen Ammoniak gelöste Natrium hervorgerufen. Durch Eisensalze wird die Umsetzung zum (farblosen) Natriumamid katalysiert. Die Bildung des Natriumacetylids erfolgt sehr rasch. Man kann die Reaktion natürlich auch so durchführen, daß man zunächst die Natriumamidlösung herstellt und erst dann das Acetylen einleitet.

497

Intellectual Property Library

Patent Law Basics

by Peter D. Rosenberg

B.A., B.Ch.E., J.D., LL.M. (Patent & Trade Reg. Law)

Member of the New York Bar

Former Primary Examiner, U.S. Patent & Trademark Office

Of Counsel, Harris Beach & Wilcox

Adjunct Professor of Law, Syracuse University College of Law



WEST GROUP

Bancroft-Whitney • Clark Boardman Callaghan
Lawyers Cooperative Publishing • WESTLAW® • West Publishing

Customer Service: 1-800-328-4880

FAX: 1-800-340-9378

(Release #8, 7/2000)

32

Copyright 1992, 1993, 1994, 1995 Clark Boardman Callaghan, a
division of Thomson Legal Publishing, Inc.

Copyright 1996, 1997 Clark Boardman Callaghan, a division of
Thomson Information Services, Inc.

Copyright 1998, 1999, 2000 West Group. All Rights Reserved.

(Release #8, 7/2000)



is a trademark used herein under license.

The trademarks used throughout this publication are used herein under license.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Rosenberg, Peter D.

Patent law basics / by Peter D. Rosenberg.

p. cm.

Includes index.

ISBN 0-87632-897-4

1. Patent laws and legislation—United States. I. Title.

KF3114.R65 1992

346.7304'86—dc20

[347.306486]

92-15593

CIP

egg

This work is affectionately dedicated to the memory of my parents, Frederick and Martha Rosenberg, whose constant encouragement and unfaltering confidence in me—even during the darkest hours—were in no small measure responsible for making it a reality.

880

TERRELL ON THE LAW OF PATENTS

FIFTEENTH EDITION

BY

SIMON THORLEY, M.A.

One of Her Majesty's Counsel

RICHARD MILLER, B.Sc.

One of Her Majesty's Counsel

GUY BURKILL, M.A.

of the Middle Temple, Barrister

COLIN BIRSS, M.A.

of the Middle Temple, Barrister

LONDON
SWEET & MAXWELL
2000

35

PRE

First Edition	(1884)	By Thomas Terrell
Second Edition	(1889)	By Thomas Terrell
Third Edition	(1895)	By W.P. Rylands
Fourth Edition	(1906)	By Courtney Terrell
Fifth Edition	(1909)	By Courtney Terrell
Sixth Edition	(1921)	By Courtney Terrell and A.D. Jaffe
Seventh Edition	(1927)	By Courtney Terrell and D.H. Corsellis
Eighth Edition	(1934)	By J.R. Jones
Ninth Edition	(1951)	By K.E. Shelley, K.C.
Tenth Edition	(1961)	By K.E. Shelley, Q.C.
Eleventh Edition	(1965)	By Guy Aldous, Q.C., Douglas Falconer and William Aldous
Twelfth Edition	(1971)	By Douglas Falconer, Q.C., William Aldous and David Young
Thirteenth Edition	(1982)	By William Aldous, Q.C., David Young, Q.C., A. Watson and S. Thorley
Fourteenth Edition	(1994)	By David Young, Q.C., Antony Watson, Q.C., Simon Thorley, Q.C. and Richard Miller.

Published in 2000
Sweet & Maxwell Limited, of 100 Avenue Road,
London NW3 3PF
Typeset by Interactive Sciences Ltd, Gloucester
Printed and bound in Great Britain by MPG Books Ltd, Bodmin, Cornwall

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 0 421 624 701

U.K. statutory material and extracts from *Reports on Patent, Design and Trademark Cases* in this publication are acknowledged as Crown copyright; extracts from Law Reports, King's Bench Division and Chancery Division are reproduced with the permission of the Incorporated Council of Law Reporting for England and Wales, the copyright holder.

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, or stored in any retrieval system of any nature, without the written permission of the copyright holder and the publisher, application for which shall be made to the publisher.

No natural forests were destroyed to make this product
Farmed timber was used and replanted.

©
Sweet & Maxwell
2000

Since it is now well over 20 years in force, this edition focuses solely upon We have therefore re-written the material of all the old cases cited elsewhere, giving relevance under the 1977 Act. A practitioner having the misfortune that the Patents Act 1949 will have to have work.

The jurisprudence of, at any rate, the Office play an ever increasing role in the referred to the important re-written Chapters of this edition.

The new Civil Procedure Rules will and those Chapters concerned with re-written accordingly. In general, the court although, in view of the Court over the last decade, it increased powers will have a major Court business is conducted.

We would like to thank Douglas Hinchliffe for their invaluable assistance. For the first time in recent history, an index in-house and we are grateful for this.

The law is stated as at 1st January

3, New Square
Lincoln's Inn.
February 2000.

507

difficult ... not to believe that
body."⁹³

ly simplification⁹⁴ or in recog-
in the wrong direction.⁹⁵ But
here workshop improvements
rise of invention.⁹⁶

Ltd,⁹⁷ Lord Russell said:

an inventive step in constructing
which when given effect to seems
ht have occurred to anyone, is
ally is this the case when many
known. Nothing is easier than
was obvious and involved no
in *British Westinghouse v. Brau-*
this connection: 'I confess' (he
arises to the effect that a new
no important consequences in
t an invention, because, when it
o show how it might be arrived
a taking a series of appar-
y of invention is unfair to the
not countenanced by English

*Hills & Rockley (Electronics) Ltd,*⁹⁹

ondents' expert followed with
y step' course. I do not find it
en made it is generally possible
y which the inventor might have
aims in his specification if he
already known. But it is only
e and has proved successful that
at starting point and by what

td (1916) 23 R.P.C. 23 at 55.
Inc. (1995) [1995] R.P.C. 705 at 750.
td, (1977) 44 R.P.C. 49 at 61; *Curtis & Son*
v. ... & Co. (1924) 41 R.P.C. 432.

particular combination of steps the inventor could have arrived at his
invention. It may be that taken in isolation none of the steps which
it is now possible to postulate, if taken in isolation, appears to call for
any inventive ingenuity. It is improbable that this reconstruction *a*
posteriori represents the mental process by which the inventor in fact
arrived at his invention, but, even if it were, inventive ingenuity lay
in perceiving that the final result which it was the object of the
inventor to achieve was attainable from the particular starting point
and in his selection of the particular combination of steps which
would lead to that result."

Technical not commercial obviousness

Patents are granted for technical advances, not for appreciating that a 7.29
technically obvious development can be exploited commercially. In *Hallen*
*Company v. Brabantia (U.K.) Ltd,*¹ Aldous J. stated:

"The word 'obvious' in section 3 is, I believe, directed to whether or
not an advance is technically or practically obvious and not to
whether it is commercially obvious. Although the law is encapsu-
lated in section 3 of the Patents Act 1977, the law on obviousness
goes back many hundreds of years. The basis of the law is that the
public are entitled to manufacture that which has been published, in
the sense of made available to the public, with obvious modifica-
tions. By 'obvious modifications' are meant that which technically or
practically would be obvious to the unimaginative skilled addressee
in the art. Such a skilled man should be assured that his actions will
not be covered by any monopoly granted to another if he does that
which is part of the state of the art with modifications which are
workshop modifications or otherwise technically or practically obvi-
ous alterations. He does not and should not have to look further and
consider whether the step he is taking is obvious or not for commer-
cial reasons. The prize for a good commercial decision or idea is a
head start on the competition and not a monopoly for twenty
years."

Obvious to try

In some cases, the final decision on whether or not an invention was 7.30
obvious will depend upon whether it was obvious to put the teaching of
a prior suggestion into practice which would, if done, reveal the inven-
tion. The classic formulation of this aspect of the law is by Diplock L.J. in
*Johns Mansville Corporation's Patent*²:

¹ [1989] R.P.C. 307 at 327 upheld at [1991] R.P.C. 195; and see *Richardson-Vicks Inc.'s Patent*
[1997] R.P.C. 888.
² [1967] R.P.C. 479 at 493

36

they have been made known it was difficult ... not to believe that they must have been obvious to everybody."⁹⁴

There may be invention in what is merely simplification⁹⁴ or in recognising that the entire industry was going in the wrong direction.⁹⁵ But matters of ordinary skilled designing or mere workshop improvements cannot be considered as requiring the exercise of invention.⁹⁶

Ex post facto analysis

7.28 In *Non-Drip Measure Co. Ltd v. Strangers Ltd*,⁹⁷ Lord Russell said:

"Whether there has or has not been an inventive step in constructing a device for giving effect to an idea which when given effect to seems a simple idea which ought to or might have occurred to anyone, is often a matter of dispute. More especially is this the case when many integers of the new device are already known. Nothing is easier than to say, after the event, that the thing was obvious and involved no invention. The words of Moulton L.J. in *British Westinghouse v. Braulik*⁹⁸ may well be called to mind in this connection: 'I confess' (he said) 'that I view with suspicion arguments to the effect that a new combination, bringing with it new and important consequences in the shape of practical machines, is not an invention, because, when it has once been established, it is easy to show how it might be arrived at by starting from something known, and taking a series of apparently easy steps. This *ex post facto* analysis of invention is unfair to the inventors and, in my opinion, it is not countenanced by English patent law ..."

In *Technograph Printed Circuits Ltd v. Mills & Rockley (Electronics) Ltd*,⁹⁹ Lord Diplock said:

"The cross-examination of the respondents' expert followed with customary skill the familiar 'step by step' course. I do not find it persuasive. Once an invention has been made it is generally possible to postulate a combination of steps by which the inventor might have arrived at the invention that he claims in his specification if he started from something that was already known. But it is only because the invention has been made and has proved successful that it is possible to postulate from what starting point and by what

particular combination of steps invention. It may be that taken it is now possible to postulate, any inventive ingenuity. It is *posteriori* represents the mental arrived at his invention, but, in perceiving that the final inventor to achieve was attained and in his selection of the path would lead to that result."

Technical not commercial obviousness

Patents are granted for technical, technically obvious developments. *Company v. Brabantia (UK)*

"The word 'obvious' in section not an advance is 'technical', whether it is commercially obvious in section 3 of the goes back many hundreds of public are entitled to manufacture the sense of made available to. By 'obvious modifications' practically would be obvious to in the art. Such a skilled man should not be covered by any monopoly which is part of the state of the workshop modifications or other obvious alterations. He does not and consider whether the step he is special reasons. The prize for a head start on the competition years."

Obvious to try

In some cases, the final decision obvious will depend upon whether a prior suggestion into practical application. The classic formulation of the *Johns Mansville Corporation's Patent*

⁹⁴ See also *Thierry v. Riekman* (1897) 14 R.P.C. 105.

⁹⁵ *Pope Applicance Corp. v. Spanish River, etc. Mills Ltd* (1929) 46 R.P.C. 23 at 55.

⁹⁶ *Beloit Technologies Inc. v. Valmet Paper Machinery Inc. (No. 2)* [1995] R.P.C. 705 at 750.

⁹⁷ See *Safveans Aktie Bolag v. Ford Motor Co. (Eng.) Ltd* (1927) 44 R.P.C. 49 at 61, *Curtis & Son v. Howard & Co.* (1923) 40 R.P.C. 53 at 183, *Shaw v. Burnet & Co.* (1924) 41 R.P.C. 432.

⁹⁸ (1943) 60 R.P.C. 135 at 142.

⁹⁹ (1910) 27 R.P.C. 209 at 230.

¹⁰⁰ [1972] R.P.C. 346 at 362.

¹⁰¹ [1989] R.P.C. 307 at 327 upheld in [1991] R.P.C. 888.

¹⁰² [1997] R.P.C. 888.

¹⁰³ [1967] R.P.C. 179 at 193.

[6] "Teaching Away From"

That the prior art teaches away from what is claimed militates against a finding of obviousness.¹⁰⁶ The Federal Circuit has indicated that one important indicium of nonobviousness is "teaching away from" the claimed invention by the prior art.¹⁰⁷ Although prior art that teaches away is a significant factor to be considered in determining unobviousness, the nature of the teaching is highly relevant, and must be weighed in substance.^{107.1} Doing what the prior art references try to avoid is the very antithesis of obviousness.¹⁰⁸ Prior art that suggests the method or means claimed would produce unacceptable results is the very antithesis of obviousness.¹⁰⁹ Proceeding contrary to the accepted wisdom is strong evidence of unobviousness.¹¹⁰

"Teaching away from" is not dispositive, however, particularly where there is no evidence that the inventor was aware of any of the purported obstacles standing in the way of his invention.¹¹¹ Where the prior art taught the use of a base to effect the desired chemical reaction, the substitution of an acid therefor was characterized as the epitome of unobviousness.¹¹² However, a prior art warning to "be careful" was not deemed equivalent to uniform prior art teaching that any investigation would be purposeless.¹¹³

The skepticism of an alleged infringer as to the success of a patented device, which proves to be successful, has been taken as an indication of nonobviousness.¹¹⁴ Closely related to—and even

¹⁰⁶ W.L. Gore & Assocs. v. Garlock, Inc., 721 F.2d 1540, 1551–53, 220 U.S.P.Q. 303, 311–13 (C.A.F.C. 1983), cert. denied, 469 U.S. 851 (1984).

¹⁰⁷ In re Braat, 918 F.2d 185, 16 U.S.P.Q.2d 1812, 1814 (C.A.F.C. 1990); In re Dow Chem. Co., 837 F.2d 469, 473, 5 U.S.P.Q.2d 1529, 1532 (C.A.F.C. 1988).

^{107.1} In re Gurley, 27 F.3d 551, 553, 31 U.S.P.Q.2d 1130, 1132 (C.A.F.C. 1994).

¹⁰⁸ In re Buehler, 515 F.2d 1134, 1141, 185 U.S.P.Q. 781, 787 (C.C.P.A. 1975).

¹⁰⁹ In re Rosenberger, 386 F.2d 1015, 1018, 156 U.S.P.Q. 24, 26 (C.C.P.A. 1967).

¹¹⁰ In re Hedges, 783 F.2d 1038, 228 U.S.P.Q. 685, 687 (C.A.F.C. 1986).

¹¹¹ Brunswick Corp. v. Champion Spark Plug Co., 689 F.2d 740, 750, 216 U.S.P.Q. 1, 8 (7th Cir. 1982).

¹¹² In re Hughes, 550 F.2d 1273, 1277, 193 U.S.P.Q. 141 (C.C.P.A. 1977).

¹¹³ Airtex Corp. v. Shelley Radiant Ceiling Co., 536 F.2d 145, 153, 190 U.S.P.Q. 6, 13 (7th Cir. 1976).

¹¹⁴ Kaiser Indus. Corp. v. Jones & Laughlin Steel Corp., 181 U.S.P.Q. 153, 204

significantly different from these elements when they are combined in other than the claimed proportions.⁹⁹

Not infrequently the prior art will teach that a certain general result can be attained by doing something in a certain general way. Someone then comes along asserting that by carrying out such prior art process employing the specific values of the operative parameters being claimed, results demonstrably superior to those indicated by the prior art will be attained. Such improved results standing alone are insufficient to establish unobviousness.¹⁰⁰

The prior art having taught generally the functional relationship described it does not rise to the dignity of invention to teach optimization of the function by making quantitative adjustments to achieve the most desirable or effective result, there being involved in such process no discovery but only the exercise of prudence and skill.

Thus, the discovery of the optimum dimensions in a method of separating cheese slices was deemed obvious.¹⁰¹

The fact that the optimum conditions were arrived at by routine experimentation does not in and of itself negate unobviousness.¹⁰² An exception to the rule that the discovery of the optimum value of a variable in a known process is normally obvious¹⁰³ occurs when the parameter optimized was not recognized to be a result-effective variable.¹⁰⁴ Another exception occurs where the results were unexpectedly good.¹⁰⁵

⁹⁹ *In re Waymouth*, 499 F.2d 1273, 182 U.S.P.Q. 290 (C.C.P.A. 1974); *In re Russell*, 439 F.2d 1228, 169 U.S.P.Q. 426 (C.C.P.A. 1971); *Becket v. Coe*, 98 F.2d 332, 38 U.S.P.Q. 26 (D.C. Cir. 1938).

¹⁰⁰ *A.R., Inc. v. Electro-Voice, Inc.*, 311 F.2d 508, 512, 136 U.S.P.Q. 46, 50 (7th Cir. 1962).

¹⁰¹ *L.D. Schreiber Cheese Co. v. Clearfield Cheese Co.*, 540 F. Supp. 1128, 214 U.S.P.Q. 285 (W.D. Pa. 1982).

¹⁰² *In re Fay*, 347 F.2d 597, 602, 146 U.S.P.Q. 47, 51 (C.C.P.A. 1965).

¹⁰³ *In re Aller*, 220 F.2d 454, 456, 105 U.S.P.Q. 233, 235 (C.C.P.A. 1955). Compare *In re Yates*, 663 F.2d 1054, 1057, 211 U.S.P.Q. 1149, 1151 (7th Cir. 1981).

¹⁰⁴ *In re Antonie*, 559 F.2d 618, 620, 195 U.S.P.Q. 6, 8 (C.C.P.A. 1977).

¹⁰⁵ *In re Waymouth*, 499 F.2d 1273, 1276, 182 U.S.P.Q. 290, 293 (C.C.P.A. 1974).

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

Radicación No. 03 55750

Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/4365

Concepto Técnico No. 0543

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/IN02/00012

Fecha de Presentación Internal.

21/01/02

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. Descripción: Folios 4 – 94, con correcciones en folios 263-266

1.2. Reivindicaciones: Folios 478 - 488

1.3. Rta. Solicitante: Folios 466 – 475

1.4. Oposición: Presentada por PROCAPS, folios 275 – 304, con respuesta del solicitante en folios 310-45

1.5. Prioridad: Presentada en India el 24.01.01, bajo el número 84/MUM/2001 y la 10/054101, presentada en Estados Unidos el 22.10.01

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Proceso para preparar clopidogrel".

Según las reivindicaciones 1-28 se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) mediante la reacción del compuesto V con MCN y aldehídos de fórmula VI, subsecuente hidrólisis al compuesto II y luego conversión de a los compuestos de fórmula (I) por reacción con metanol en medio ácido.

El problema planteado en esta solicitud es buscar un procedimiento de síntesis alternativo de los compuestos de fórmula (I) que ofrezca mayores rendimientos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio es proporcional el proceso de síntesis de la presente solicitud que es poco costoso, comercialmente viable y ofrece buenos rendimientos.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/4365

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Procaps, así como de las respuestas por parte del solicitante a la oposición y al requerimiento hecho por este Despacho, se concluye lo siguiente:

Las oposiciones presentadas por el Procaps se fundamentan en que el procedimiento de la presente solicitud no es novedoso ni inventivo a la luz de las enseñanzas del documento "orto-metalación/clorinación de derivados de ácido benzoico: preparación de [benceno-U13C]-rac-clopidogrel ([benceno-U13C]-rac-SR25990C)": De otra parte afirma que US 4529596 enseña procedimientos similares que tienen muy pocas diferencias con respecto al procedimiento que se reivindica, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud. Finalmente el opositor adjunta copia de los documentos que cita.

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones que la presente solicitud presenta diferencias con el artículo "orto-metalación/clorinación de derivados de ácido benzoico: preparación de [benceno-U13C]-rac-clopidogrel ([benceno-U13C]-rac-SR25990C)" y la patente US 4529596 ya que hay cambios que mejoran el rendimiento de la presente solicitud (síntesis de Strecker, conversión de nitrilo a éster, resolución y uso de reactivos diferentes) con respecto a las de dicho documento y que esto no es obvio, para lo cual lo confirma con una serie de Patentes concedidas que ofrecen esta solución. Finalmente adjunta copias de los documentos que cita como soporte de su respuesta.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara la existencia de procedimientos de síntesis de compuestos de fórmula (I), entre ellos clopidogrel, tal como aparece en uno de los documentos citados por la oposición. En cuanto a la respuesta del solicitante, sí existen diferencias que hacen que el proceso sea nuevo, y si bien el procedimiento se parece al del estado de la técnica, queda claro que el procedimiento de la presente solicitud ofrece una sorprendente mejora en el rendimiento final, así como una eliminación de las impurezas de reacción.

En conclusión, el documento "orto-metalación/clorinación de derivados de ácido benzoico: preparación de [benceno-U13C]-rac-clopidogrel ([benceno-U13C]-rac-SR25990C)" presentado en la oposición ya no es relevante en la evaluación del nivel inventivo por las razones arriba explicadas.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción divulga la invención de manera clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, la descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 1-28 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción y sí cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. **Unidad de invención** (artículo 25 D 486)

- La presente solicitud de patente sólo comprende una invención y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6. **Es una invención** (artículo 15 D 486)

- El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

7. **Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486)

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 28 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

8. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto** (artículos 14 y 21 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 1-28, no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

9. **Determinación del Estado de la Técnica**

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24.01.01, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1		"orto-metalación/clorinación de derivados de ácido benzoico: preparación de [benceno-U13C]-rac-clopidogrel ([benceno-U13C]-rac-SR25990C)"	2000
D2		"Química Orgánica Avanzada"	1992

10. **Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

10.1. Novedad (artículo 16 D486)

506

- Las reivindicaciones 1-28 se refieren a un proceso para la preparación de clopidogrel que comprende: i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un cianuro de fórmula (VII), seguida por la adición de un compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto (IV); ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) para obtener el compuesto (II); iii) hacer reaccionar el compuesto (II) con reactivos ácidos para obtener el compuesto de fórmula (I) y; iv) resolver el compuesto de fórmula (I).

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron procedimientos iguales a los de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 28 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

10.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Las reivindicaciones 1-28 se refieren a un proceso para la preparación de clopidogrel que comprende: i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un cianuro de fórmula (VII), seguida por la adición de un compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto (IV); ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) para obtener el compuesto (II); iii) hacer reaccionar el compuesto (II) con reactivos ácidos para obtener el compuesto de fórmula (I) y; iv) resolver el compuesto de fórmula (I).

El estado de la técnica revela procedimientos de síntesis de clopidogrel, pero no el procedimiento de la presente solicitud en donde se observa un aumento sorprendente del rendimiento final de reacción (97% frente al 31% de D1), así como la eliminación de impurezas de reacción, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de procedimientos.

10.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- Las reivindicaciones 1-28 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

11. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 28 (folios 478-488).

CONCEPTO TECNICO No. 0543	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--

NOTA: Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a "Procedimiento de síntesis de clopidogrel con rendimientos mejorados"