

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-078338-00004-0000

Fecha: 2008-08-21 17:29:15 Dep. 2020 NUECREACION:
Ley 1712 DE 2014 Ley 379 FASE NACIONAL
Art. 441 RESPUESTA PLAZA Folios: 11

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04078338
Asunto : TRASPASO - PATENTE PCT PROCESO PARA LA
PREPARACIÓN DE 7 α -METILESTEROIDES
Solicitante : N.V. ORGANON
Clase : A61K 031/056, C07J 001/000, C07J 005/000,
C07J Fecha de presentación: 11 de agosto de 2004.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 862 notificado por fijación en lista de 25 de enero de 2008.

2. Mediante oficio número 862 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. NIVEL INVENTIVO

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

La patente US 3341557 revela un procedimiento de mutilación de esteroides en la posición 7, mediante la

17168

adición de un activo de grignard mediada por una sal de cobre, el compuesto se encuentra protegido por un grupo acetilo. La única diferencia que existe con el procedimiento que se reivindica es el cambio de grupo protector.

La publicación WO 0105806 enseña el uso del grupo trimetilsililo para la 7 α -alquilación de compuestos esteroides.

El objeto de la presente invención... es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en síntesis tomaría las enseñanzas de D1 y D2... para metilar selectivamente los compuestos de interés.

No se presenta un efecto sorprendente o mejorado del método de la presente solicitud frente a lo revelado en el estado de la técnica.

4. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 26 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones o dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende dieciocho (18) reivindicaciones.

108-08

5. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

El propósito de la presente invención es un nuevo proceso para la preparación de 7α -metilesteroides.

Se presentan a continuación los argumentos por los cuales la presente invención no resultaría obvia a partir de la combinación de D1 y D2 y por tanto, estos documentos no afectan su patentabilidad:

Tal como esta mencionado en la descripción de la presente solicitud de patente, la introducción estereoselectiva del sustituyente en el carbono 7 se constituye en la transformación clave del proceso. Los métodos publicados en el estado del arte producen mezclas de 7α - y 7β - alquilesteroides en donde la razón α a β varia entre 1.5:1 a 9:1. El aislamiento de los 7α -isómeros farmacológicamente interesantes a partir de la mezcla racémica solo puede ser lograda mediante separaciones cromatográficas o por procedimientos laboriosos de recristalizaciones repetidas. Ambas operaciones reducen el rendimiento del 7α -isómero significativamente.

Tal como esta mencionado en la descripción de la presente solicitud, el proceso de la invención sorprendentemente demuestra tener una marcada mejoría en la estereoselectividad a favor del isómero deseado; y los niveles del indeseado 7α -isómero se reducen a niveles por debajo del 2.5% (razón α,β mayor a 39:1). Por lo tanto, este

nuevo proceso hace disponible por primera vez una aproximación directa hacia el incremento de la estereoselectividad de los 7α -isómeros. Consecuentemente, los procedimientos laboriosos mediante separaciones cromatográficas problemáticas o recristalizaciones repetidas son innecesarios.

Por otra parte, D1 revela la adición de halogenometilmagnesio catalizada por haluro cuproso a 3-cetoesteroides 4,6 insaturados, donde el grupo hidroxilo es protegido por un grupo acetilo. Dicho método produce mezclas de ambos isómeros a razones de entre 1.5:1 y 9:1.

D2 revela en el ejemplo 1 (ii) un proceso para la preparación de 7α -etilesteroides mediante la adición de etil-litio 1,6-conjugada mediada por cobre a un 3-cetoesteroide 4,6-insaturado, en donde el grupo hidroxilo es protegido por un grupo trialquilsililo. En este método se reporta una selectividad $\alpha:\beta$ de solo 85:15.

Teniendo en cuenta las selectividades obtenidas por los métodos de las anterioridades citadas, si en efecto una persona medianamente versada en síntesis, tuviera acceso a ambas anterioridades y mezclara sus enseñanzas, precisamente y en forma inevitable llegaría a la conclusión (al reemplazar el grupo protector en D1 por trimetilsililo, con la expectativa de metilar selectivamente los compuestos de interés), que el rendimiento del 7α -isómero no superaría en ningún caso la razón 9:1. Esto, toda vez que en ninguna de las anterioridades se reporta un desempeño mayor a este. En

110/10

consecuencia, una persona versada en la materia, para evitar las problemáticas separaciones de mezclas racémicas, desearía combinar los documentos D1 y D2, toda vez que la evidencia allí divulgada (en ambos casos) apunta a unos bajos rendimientos del compuesto de interés.

Entonces, es precisamente el descubrimiento de la gran selectividad que ofrece el proceso aquí revelado, lo que le confiere a la invención el nivel inventivo requerido.

Finalmente, vale la pena llamar la atención del Señor Examinador sobre el hecho que el documento D2 tiene por objeto preparar 7α -etilesteroides, razón por la cual su combinación con D1 no es procedente ya que los productos que de sus procesos se derivan son estructuralmente diferentes.

Por lo expuesto anteriormente mi representada manifiesta que D1 y D2 no enseñan ni sugieren, el proceso aquí revelado y por lo tanto, la presente invención es novedosa e inventiva frente a dichas referencias.

6. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se conceda la patente solicitada.

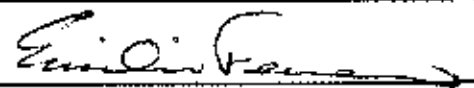
7. Anexos:

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por dieciocho (18) reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.

H2
172

Espacio reservado para el adhesivo de radiación

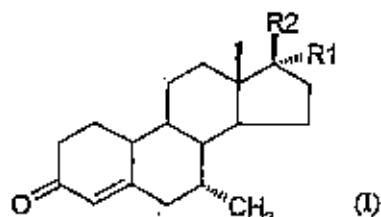
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: N.V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 8, 5349 AB Oss, Países Bajos Domicilio: AB Oss, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
3 REPRESENTANTE O APODERADO		
4 Número de expediente: <u>04.078.338</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento a su Despacho nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones, para subsanar las observaciones del examen de fondo.		
6 Comprobante de pago No. <u>08-30.124</u> Fecha: <u>14 de abril de 2008</u>		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$103.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

4313

REIVINDICACIONES

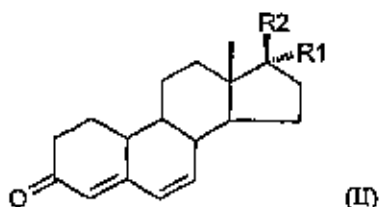
1. Un proceso para la preparación de 7 α -metil esteroides de fórmula 1



donde R1 es hidrógeno, metil o C $\equiv$ CH,

R2 es (CH₂)_n OH, donde n es 0,1 o 2;

Por medio de una adición de 1,6- conjugado mediada por cobre de un reactivo Grignard CH₃MgX, X siendo un halógeno, al 4,6- insaturado 3-cetoesteroides de fórmula II,



En donde R1 y R2 son como se definió previamente, comprende proteger el grupo hidroxil del esteroide de fórmula II con un grupo trialkilsililo, seguido por tratamiento del esteroide protegido por hidroxil con el reactivo Grignard.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde R1 es hidrógeno, metilo, ó C $\equiv$ CH y R2 es OH.
3. El proceso de la reivindicación 1, donde R1 es hidrógeno y R2 es (CH₂)₂OH.
4. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el reactivo Grignard es CH₃MgCl.

#4
112

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el grupo trialquilsililo es un grupo trimetilsililo.
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el disolvente de la reacción Grignard es tetrahidrofurano, dietil éter o una mezcla de ellos.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la concentración del esteroide esta entre 0.1 a 0.3 molar.
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la proporción molar del esteroide al reactivo Grignard es de 1:1 a 1:7.
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde como catalizador de cobre se usa acetato de cobre (II) o cloruro de cobre (II).
10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la temperatura de reacción de la reacción Grignard es de -78 °C a 0 °C.
11. El compuesto 21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona.
12. El proceso de las reivindicación 3, en donde el reactivo Grignard es CH_3MgCl .
13. El proceso de la reivindicación 3, donde el grupo trialquilsililo es un grupo trimetilsililo.
14. El proceso de la reivindicación 3, en donde el disolvente de la reacción Grignard es tetrahidrofurano, dietil éter o una mezcla de ellos.

- H
113
15. El proceso de la reivindicaciones 3, en donde la concentración del esteroide esta entre 0.1 a 0.3 molar.
 16. El proceso de la reivindicación 3, donde la proporción molar del esteroide al reactivo Grignard es de 1:1 a 1:7.
 17. El proceso de la reivindicación 3, en donde como catalizador de cobre se usa acetato de cobre (II) o cloruro de cobre (II).
 18. El proceso de la reivindicación 3, en donde la temperatura de reacción de la reacción Grignard es de -78 °C a 0 °C.

AMG\AMG\ID-124087\WPCL0299

116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 30,124
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-078336-00004-0000

Fecha: 2008-04-23 17:29:15 Dep: 2020 NUEGREACION
Pag: 11 PALENQUIE Eje: 379 PASNACIONAL
Art: 444 RESPUESARCQUE Folios: 11

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677848	14/04/2008	63,540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cob 00299 - 843 - 010-8

117 114

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

Radicación No. 04 78338

Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/56

Concepto Técnico No. 1368

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/00339

Fecha de Presentación Internal.

14/01/2003

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 50 – 68

1.2. Reivindicaciones: Folios 113 - 115

1.3. Rta. Solicitante: Folios 106 - 111

1.4. Prioridad: Presentada en Europa, el 21.01.02, bajo el número 02075230.9

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de 7α -metilesteroides".

Según las reivindicaciones 1-18 se refiere a un proceso para la preparación de 7α -metilesteroides de fórmula (I) por medio de una adición 1,6- mediada por cobre mediante la adición de un reactivo Grignard a 3-cetoesteroides 4,6-insaturado de fórmula (II) cuyo grupo hidroxilo se encuentra protegido con un grupo trialkilsililo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procedimiento alternativo para la 7α metilación de esteroides.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de la presente solicitud que presenta rendimientos y estereoselectividad mejorada.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/56

3. De la solicitud de Patente

3.1. 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.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 1-18 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.

4. 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.

5. 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.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 18 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

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

- El contenido de las reivindicaciones 1-18, no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. 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 21.01.02, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron documentos relacionados con el objeto de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 3341557	"7-metiltestosteronas"	12.09.67

D2	WO 0105806	"Andrógenos activos oralmente"	25.01.01
----	------------	--------------------------------	----------

9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

9.1. Novedad (artículo 16 D486)

- Las reivindicaciones 1-18 se refieren a un proceso para la preparación de 7α -metilesteroides de fórmula (I) por medio de una adición 1,6- mediada por cobre mediante la adición de un reactivo Grignard a 3-cetoesteroides 4,6-insaturado de fórmula (II) cuyo grupo hidroxilo se encuentra protegido con un grupo trialquilsililo..

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 18 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

9.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Las reivindicaciones 1-18 se refieren a un proceso para la preparación de 7α -metilesteroides de fórmula (I) por medio de una adición 1,6- mediada por cobre mediante la adición de un reactivo Grignard a 3-cetoesteroides 4,6-insaturado de fórmula (II) cuyo grupo hidroxilo se encuentra protegido con un grupo trialquilsililo.

El estado de la técnica revela procedimientos para la preparación de 7α -metil esteroides, pero no el procedimiento de la presente solicitud en donde la inclusión del grupo trimetilsililo mejora la estereoselectividad, el rendimiento final de síntesis, así como permite una separación final más fácil de los compuestos de interés, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de procedimiento de síntesis.

9.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- Las reivindicaciones 1-18 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 18 (folios 113-115).

CONCEPTO TECNICO No. 1368	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--