

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 05-027-433

TÍTULO SOLICITADO: "Proceso para la fabricación de Valsartán"

PUBLICACIÓN: Gaceta 554 de 29-07-2005, número de publicación 377

PRIORIDAD: GB 0222056.4 de 23/09/2002

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado del opositor en el trámite de la referencia, estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente escrito me permito ratificar y sustentar los argumentos del escrito principal de oposición, también radicado dentro del plazo de ley ante esa entidad.

I. RATIFICACIÓN

Reitero a su Despacho la solicitud de negar el beneficio patentario para la totalidad de las reivindicaciones contenidas en el expediente en referencia, por los argumentos que fueron definidos en el escrito de oposición del 25 de octubre de 2005. Lo anterior, en tanto es evidente que el proceso para la fabricación de Valsartán revelado en esta solicitud carece de nivel inventivo, por obra de la materia revelada en la patente americana US 5,399,578 publicada en marzo 21 de 1995, es decir, antes de la fecha de prioridad de la solicitud en trámite.

En efecto, la anterioridad en cuestión conduce en esencia a la obtención de la misma materia ahora reivindicada – el principio activo “Valsartán”- mediante la simple yuxtaposición de conocimientos y reacciones químicas ampliamente conocidas por personas expertas en síntesis orgánica.

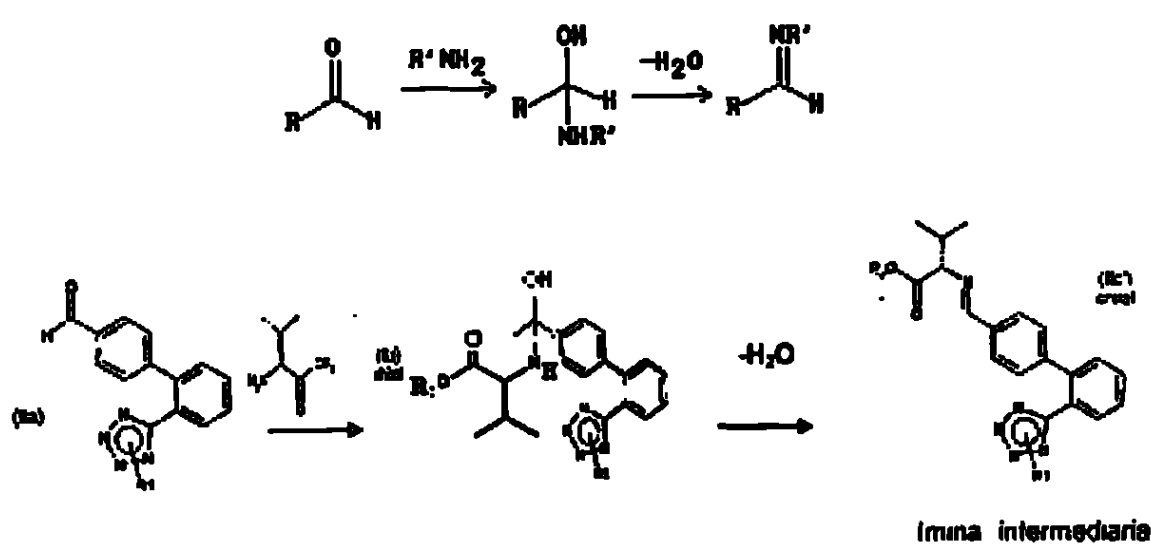
II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Como adición a lo expuesto en el punto precedente y en el escrito inicial de oposición, ruego al Despacho se sirva tener en cuenta de igual manera lo consignado a continuación:

- La reacción química que se lleva a cabo en la etapa a) que conduce a la obtención del compuesto de fórmula (I) y que es recreado en las reivindicaciones 1, 4, 6 y 7 de la solicitud colombiana en trámite, no es más sino una reacción de “BASE DE SCHIFF” –tal como lo admite el solicitante-, ampliamente conocida en la literatura científica y usada con frecuencia por los expertos en síntesis orgánica. Veamos:

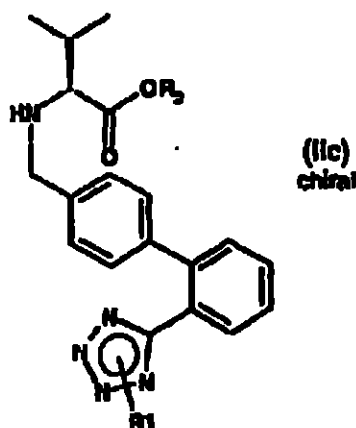
(Reacción de Schiff)

Referencias:
 H. Schiff, Ann. (Suppl.) 3, 343 (1864-1865)
 H. Schiff, Ann. 140, 83 (1867); 148, 330 (1868); 201, 355 (1880); 210, 114 (1881); Ber. 25, 1936 (1892)
 M. M. Sprung, Chem Revs. 26, 297 (1940)



Como se observa en el esquema comparativo, esta primera etapa que interviene en la obtención de Valsartán no es una más que una reproducción de la reacción de condensación que ocurre entre una amina primaria y un aldehído, reacción que como se mencionó anteriormente es conocida y usada considerablemente en Síntesis Química y que permite obtener una imina N-sustituida (Base de Schiff).

Posterior a esto y para poder obtener el compuesto de fórmula (IIc)



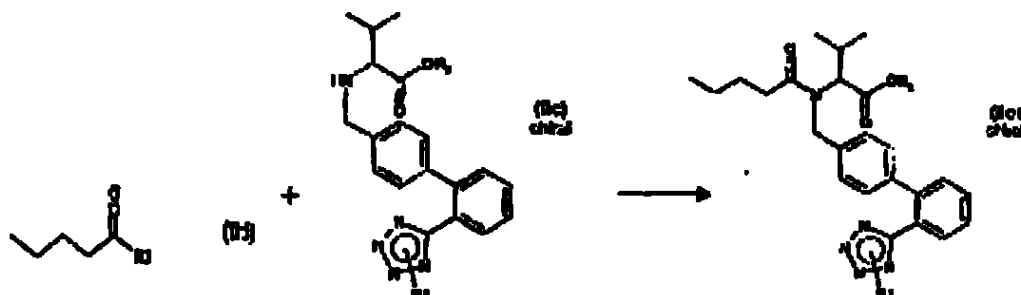
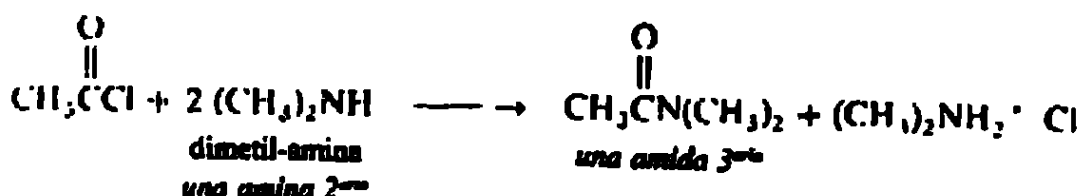
es necesario llevar a cabo la reducción de esta imina en presencia de H_2 y un catalizador para producir la amina secundaria de fórmula (IIc).

Esta secuencia de pasos se conoce como **Síntesis por Aminación Reductiva**, ya que permite convertir cetonas o aldehídos en aminas primarias, secundarias o terciarias; si lo que se desea es obtener una amina secundaria como producto de reducción, es necesario tratar el compuesto carbonílico (IIa) con una amina primaria (IIb) para formar la imina (IIc') cuyo grupo $C=N$ se hidrogena catalíticamente y que permite obtener la amina secundaria de fórmula (IIc)¹.

Por último, la etapa b y tal como lo describe el solicitante, se refiere a una etapa de **Acilación**, la cual permite obtener una amida terciaria (IIe) mediante la reacción de una amina (IIc) con un cloruro de ácido (IId, en donde R_3 eses Halógeno como Cloro, Flúor o Bromo).

En el libro de Química Orgánica citado al pie de la página 625, ejemplifica la reacción de acilación de una amina. Veamos:

¹ Ralph J. Fessenden; Joan S. Fessenden. Química Orgánica. Grupo Editorial Iberoamérica 1983. Pág 549 y 726.



Como se observa en el esquema comparativo, esta otra etapa que interviene en la obtención de Valsartán no es una más que una reproducción de la reacción de acilación que ocurre entre una amina secundaria y un cloruro de ácido, que permite agregar un grupo alquilo al átomo de nitrógeno de la amina inicial, reacción que como se mencionó anteriormente es conocida y usada considerablemente en Síntesis Química.

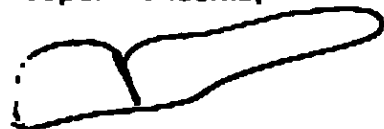
Por lo expuesto anteriormente reitero la petición de declarar fundada la presente oposición, de negar en consecuencia el privilegio solicitado, y de ordenar el archivo del expediente respectivo.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, la siguiente:

1. Ralph J. Fessenden; Joan S. Fessenden. Química Orgánica. Grupo Editorial Iberoamérica 1983. Pág 549, 624, 625 y 726.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 de C.S.J.

QUIMICA ORGANICA

**Ralph J. Fessenden
Joan S. Fessenden
University of Montana**

Grupo Editorial Iberoamérica

Rta. Congress No. 64-05500 México D.F. - Tel. 5112512, 2087081



Libros de Química

Traductores:

Eliseo Joaquin Barónica, Manuel Ayro, José Ramón Pedro, Universidad de Valencia, España.
Rafael Castiño R., U.N.A.M., México.

Revisores:

Gerardo Burton, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Domingo de Marcano, Universidad Central, Venezuela.
José Luis Marín, Nilda Navarro, Carlos Ríos A., U.N.A.M., México.
María del Pilar G. de Joseph-Nathan, Pedro Joseph-Nathan, CIEA-L.P.N., México.

Póstula:

Sadtler Standard Spectra R. Derechos Reservados, Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad Laboratories.

GRUPO EDITORIAL IBEROAMÉRICA

RIO CANOES # 64, MÉXICO 06100, D.F. MÉXICO

Versión en español de la obra Organic Chemistry, 2da. edición, por Ralph J. Fieser y Joan S. Fieser.
La edición original en inglés ha sido publicada por PWN Publishers, Boston, EE.UU. © 1963.

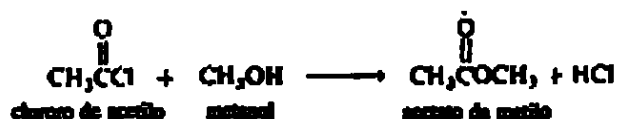
D. R. © 1983, Wadsworth International Booksamerica, Belmont, California 94002. Grupo Editorial Iberoamericana. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida, archivada o transmitida en forma alguna o mediante algún sistema electrónico, mecánico, de fotoreproducción, cualquier o cualquier otro, sin el previo y expreso permiso escrito por la editorial Wadsworth International Iberoamericana, una división de Wadsworth Inc.

ISBN 0-334-03144-9

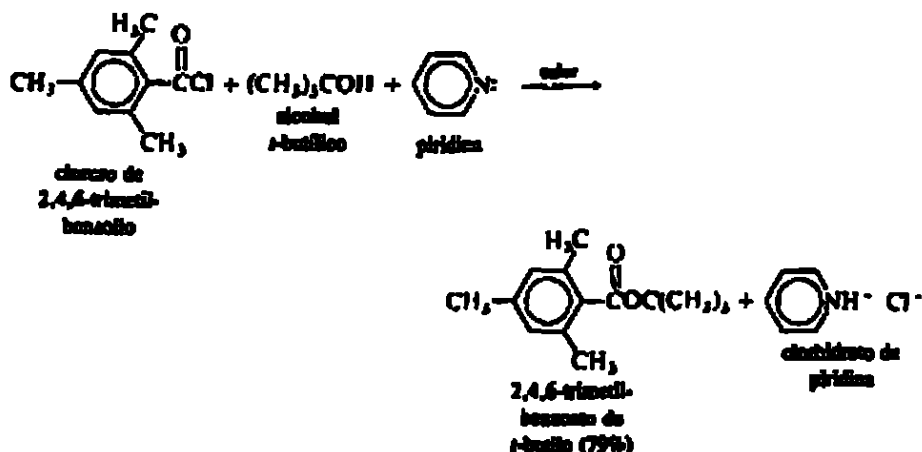
IMPRESO EN MÉXICO

Esta edición en español es la única autorizada.
Typographic World Composition Services, Inc.

Reacción con alcoholes. Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes para dar ésteres y HCl en una reacción que es análoga a la hidrólisis. La reacción de un compuesto orgánico con un alcohol se llama *alcoholéisis*. La alcoholéisis de los cloruros de ácido es muy útil para la síntesis de ésteres impedidos o ésteres fenólicos.



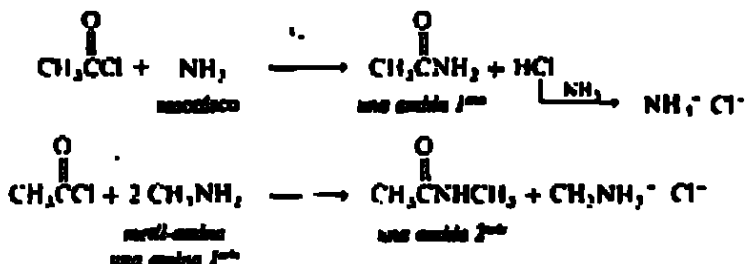
Por lo general, es conveniente eliminar el HCl de la mezcla de reacción, a medida que se forma. La razón es que el HCl puede reaccionar con el alcohol y producir cloruros de alquilo o alquenos y agua. Usualmente se añade una amina terciaria o piridina, para que atrape el HCl.



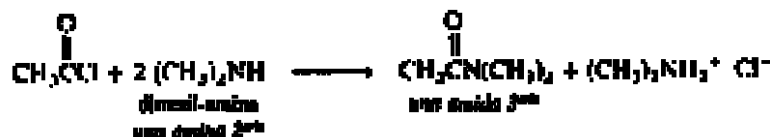
PROBLEMA DE ESTUDIO

- 13.6. Escriba el mecanismo para la reacción del cloruro de butanoilo con fenol en presencia de piridina

Reacción con amoníaco y aminas. El amoníaco y las aminas son buenos nucleófilos. Reaccionan con los cloruros de ácido, igual que otros nucleófilos. El producto de la reacción es una *amida*. Tan pronto como los protones se pierden en el paso de la desprotonación, reaccionan con el amoníaco o la amina básica. Por esta razón, se deben usar, al menos, dos equivalentes de NH_3 o amina.

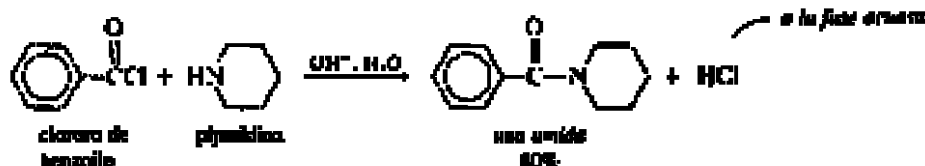


153



Si una amina es costosa, el químico puede no querer emplear un exceso de la misma en la reacción con cloruro de ácido. Sólo se necesita un mol de amina para reaccionar, se necesita una segunda molécula sólo para atrapar el HCl. En este caso el químico empleará otra base, para eliminar el HCl. Por ejemplo, se puede utilizar una amina terciaria más económica. (Una amina terciaria es reactiva frente al HCl, pero no puede formar una amida con un cloruro de ácido. ¿Por qué?)

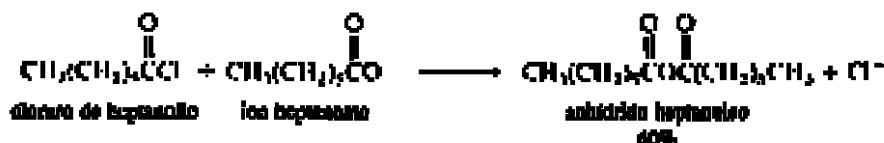
Si un halogenuro de ácido (como el cloruro de bencilo) no es muy reactivo frente al agua, puede añadirse NaOH acuoso, para eliminar el HX. Los reactivos y el NaOH acuoso forman dos fases. Un gramo se forma HX, reacciona con NaOH en la fase acuosa. Esta reacción de un cloruro de ácido con una amina en presencia de una disolución de NaOH se llama reacción de Schotten-Baumann.



PROBLEMA DE ESTUDIO

- 13.7. La reacción de Schotten-Baumann no es aplicable si el cloruro de ácido y la amina son solubles en agua. ¿Qué productos separaría de una mezcla de cloruro de acetilo, metil-amina, NaOH y agua?

Conversión a anhídridos. Los iones carbonilatos son nucleófilos y sus sales (RCO_2Na) se pueden emplear para desplazar el cloruro de los cloruros de ácido. El producto de la reacción es un anhídrido.



PROBLEMA DE ESTUDIO

- 13.8. Escriba el mecanismo para la reacción del acetato de sodio y cloruro de bencilo.

Conversión a aril-etonas. Los cloruros de ácido son por lo general los reactivos de elección en las reacciones de acilación de Friedel-Crafts (Sección 10.9E). Esta reacción es una ruta a las aril-alquil-etonas, sin transposición de la cadena lateral alquímica. (Recuerde que las alquil-etonas similares transcurren a través de carbocationes alquílicos, y que las transposiciones son frecuentes.)

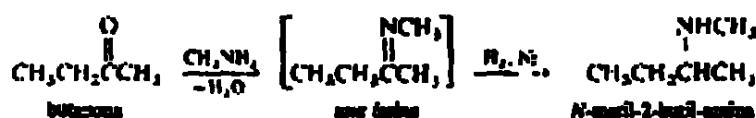
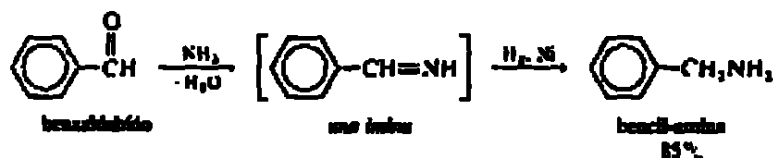
144

Reducción de Clemmensen:

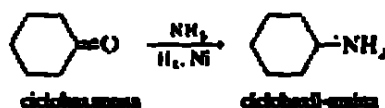


D. Aminación reductiva

Si se desea una amina como producto de reducción, se trata el compuesto carbonílico con amoníaco o con una amina primaria para formar la imina en presencia de hidrógeno y un catalizador. El grupo imino $\text{C}=\text{N}$ se hidrogena catalíticamente como lo hace un grupo $\text{C}=\text{C}$ o $\text{C}=\text{O}$.



La aminación reductiva es un buen método para preparar una amina con un grupo alquilo secundario: R_2CHNH_2 . (El tratamiento de un halogenuro de alquilo secundario con NH_3 en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ puede conducir a una eliminación o a una dialquil-amina, reacción que se tratará en el Capítulo 15.)



SECCIÓN 11.15.

Oxidación de aldehídos y cetonas

Las cetonas no se oxidan con facilidad (vea las excepciones en las secciones 11.17 y 11.18); sin embargo, los aldehídos se oxidan muy fácilmente a ácidos carboxílicos. Por regla general, casi cualquier reactivo que oxide un alcohol, oxida también un aldehído (Sección 7.13C). Las sales de permanganato y dicromato son los agentes oxidantes más empleados, pero de ninguna manera son los únicos reactivos que se pueden utilizar.

9
10

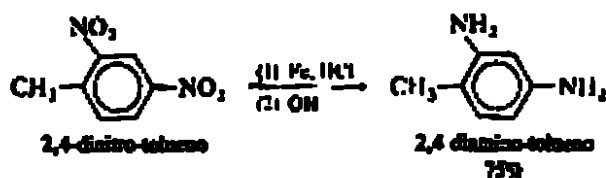
PROBLEMA DE ESTUDIO

15.7. ¿Cómo prepararía el siguiente aminoácido mediante una síntesis de italamida?

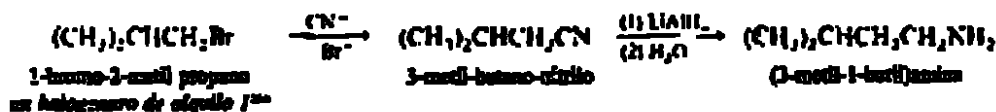


B. Síntesis por reducción

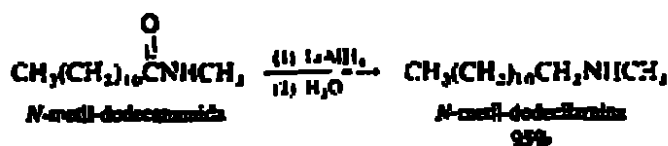
Las reacciones de reducción proporcionan a menudo síntesis convenientes de aminas. En la Sección 10.14 se explicó la reducción de nitro compuestos aromáticos para obtener aril-aminas.



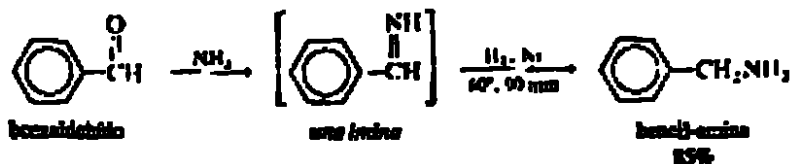
Los nitrilos experimentan hidrogenación catalítica o reducción con LiAlH_4 para dar aminas primarias del tipo RCH_2NH_2 , con rendimiento del orden del 70%. Dado que los nitrilos se obtienen a partir de los halogenuros del alquilo, se dispone así de un método tanto para alargar una cadena carbonada como para preparar una amina.



Las amidas también producen aminas cuando son tratadas con agentes reductores:



La aminación reductiva, reacción que convierte cetonas o aldehídos en aminas primarias, se explicará en la Sección 11.14D. Este tipo de reacción es mucho más útil para sintetizar aminas del tipo R_2CHNH_2 que la reacción de R_2CHBr con NH_3 , pues en este último caso suelen originarse productos de eliminación. También, se pueden sintetizar aminas secundarias y terciarias por aminación si se usa una amina primaria o secundaria, en vez de amoníaco.



146

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N°: 005 1492

ASUNTO:

Radicación PCT N°	05-27433
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	022

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

10 FEB. 2006

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

202021