

Clarke, Modet &

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-027433-00008-0000

Fecha: 2009-03-16 14:59:22 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PATENTEII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 87

2810/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.027.433

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 16158 notificado por fijación en lista el 19 de diciembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2667, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se corrigen las reivindicaciones 1 y 6-10 para mejorar la claridad de las mismas.

De igual manera, se incluyen dos nuevas reivindicaciones 11 y 12, las cuales se encuentran plenamente sustentadas por la descripción de la siguiente manera:

- La reivindicación 11 encuentra sustento en los compuestos de los ejemplos 1(1b), 2(a), 3(a), 4(a), 5(a) y 6(a).
- La reivindicación 12 se basa en el compuesto del ejemplo 1(a).

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 9-13,398 del 18 de febrero de 2009, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2852/P

2. Solicitud Divisional

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

2.1 La patente divisional A titulada: **PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN**, cuya memoria descriptiva y resumen corresponden a las mismas de la solicitud CO 05.027.433 como fueron originalmente presentadas y con un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 11 reivindicaciones, la cuales corresponden al proceso divulgado en las páginas 17 a 21 de la solicitud como fue presentada originalmente.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Resumen, descripción y capítulos reivindicatorios correspondientes, la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones, la cual se encuentra en el expediente No. **04.076.194**.
- b) Copia del recibo de pago No. 09-13,332 del 18 de febrero de 2009, con el cual queda cubierta la tasa de presentación de la nueva solicitud divisional.
- c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el poder y la cesión que obran en el expediente N° 2005-027.433 de esa superintendencia.

2.2 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que las solicitudes divisionales que ahora presento se benefician de la fecha de presentación de prioridad de la solicitud inicial, es decir, el 23 de septiembre de 2002.

3. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 1 y 6-10 por no definir de manera inequívoca la naturaleza de los grupos protectores de tetrazol y carboxilo. Al respecto el solicitante quisiera anotar que el compuesto específico empleado como grupo protector es irrelevante, lo que importa es que el inventor descubrió que la reacción mejoraba cuando se empleaban grupos protectores pertenecientes a cualquiera de estas familias. Además, el solicitante proporciona en las páginas 6 a 9 de la descripción una lista de ejemplos de grupos protectores que pueden emplearse en la presente solicitud.

El técnico con habilidad ordinaria podrá reconocer los compuestos que pertenecen a la familia de los tetrazoles o los carboxilos y que sirven como

179

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

3

grupos protectores en reacción del tipo reivindicado. Aún así, con el fin de mejorar la claridad del capítulo reivindicatorio, el solicitante incluye algunos grupos protectores preferidos en las reivindicaciones 8 y 9 del nuevo capítulo anexo.

4. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud, argumentando que las anterioridades US 5.399.578 (en adelante D1) ya divulgaba todas y cada una de las características de la presente invención.

En cuanto al estudio de la novedad, cabe recordar que el la novedad solo se ve afectada si todas y cada una de las características de la invención se encuentran contenidas en el estado de la técnica. No basta con que algunas de las características se compartan entre las dos solicitudes, sino que debe ser posible identificar absolutamente todos los elementos reivindicados para poder afirmar que una invención carece de novedad.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la **totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes**. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación en D1 y D2.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin

175

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

4

razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como se demuestra a continuación.

El examinador podrá observar que los compuestos en las nuevas reivindicaciones 8 a 10 no se encuentran entre los divulgados por la anterioridad D1. Esencialmente, ya que las nuevas reivindicaciones 8 y 9 no incluyen el título como posible grupo protector. Por lo tanto, a la luz de la jurisprudencia antes citada, la presente solicitud es novedosa por sobre D1.

5. Nivel Inventivo

El examinador argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de lo divulgado por US 5.260.325 (en adelante D2) y Panfilov A.V. PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, VOL. 34, NO. 7, PAGE 34. (en adelante D3). El examinador argumenta que la única diferencia entre D2 y la solicitud es que en la primera reacción de la solicitud se emplea un éster de valina y en la segunda etapa de reacción se utiliza un n-penitril. Prosigue el examinador afirmando que D3 enseña la formación de imina como compuesto intermedio que no es enseñado por D2. Al respecto el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios.

En primer lugar D2 no enseña ni sugiere un proceso de aminación reductiva en condiciones básicas. De hecho, los ejemplos de D2 solo mencionan la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

5

aminación reductiva en medio ácido. No existe referencia alguna en D2 o D3 que enseñe o sugiera la posibilidad de llevar a cabo la afinación reductiva de la presente solicitud en medio básico. Cabe anotar que esto no debe analizarse desde el punto de vista de la diferencias y similitudes, pues no es un examen de novedad, sino desde los razones técnicas que tendría el experto en la materia para llevar a cabo un cambio tan drástico en el proceso.

En cuanto a D3, nuevamente es necesario llamar la atención de examinador al hecho que el proceso allí divulgado se lleva a cabo en un medio ácido, no básico. Tal y como se establece arriba, esta no es meramente una diferencia técnica ni secundaria, sino un cambio diametral en la forma en que se lleva a cabo el proceso y ni D2 ni D3 ni los conocimientos básicos del técnico con habilidad ordinaria en la materia le permitirían al inventor derivar de manera obvia que la reacción de amilación divulgada podía llevarse a cabo en medio básico.

La solicitud es clara al establecer las ventajas que se logran al llevar a cabo el proceso en un medio básico y no ácido, como se puede apreciar en las páginas 2 y 3:

“El objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis de compuestos de la fórmula (I) que (1) no requiera de un paso del proceso en donde se utilice una azida, (2) dé como resultado altos rendimientos, (3) minimice la contaminación del medio ambiente, por ejemplo evitando esencialmente los compuestos de organoestaño, (4) sea económicamente atractiva por la utilización de menos pasos de reacción en la secuencia de reacción para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I), (5) proporcione productos objetivos enantioméricamente puros, y productos de una alta cristalizabilidad. Además, debido a que el sistema de anillo de tetrazol se forma en una etapa temprana de la secuencia de reacción, (6) el riesgo de contaminación del producto final (y de los intermediarios posteriores) con cantidades traza de componentes de estaño es mucho más bajo. Normalmente, el anillo de tetrazol se forma mediante la reacción de un derivado de ciano correspondiente con un compuesto de organoestaño, tal como azida de tributilestaño. Por razones ecológicas, el metal pesado de estaño y en especial los compuestos de organoestaño, se deben manejar con un cuidado especial. Adicionalmente, (7) otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que se pueda llevar a cabo a una mayor escala, y por lo tanto, que se pueda utilizar para un proceso de producción correspondiente, y para evitar, por ejemplo, la racemización, y por consiguiente, la separación de cualesquiera enantiómeros.”

Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia es evidente que ninguna de estas ventajas se puede lograra al llevara la reacción como se enseña en las anterioridades D2 y D3. Así mismo, ninguna de las anterioridades citadas

178

128

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 13,398
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-027433- -00008-0000

Fecha: 2009-03-18 14:59:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

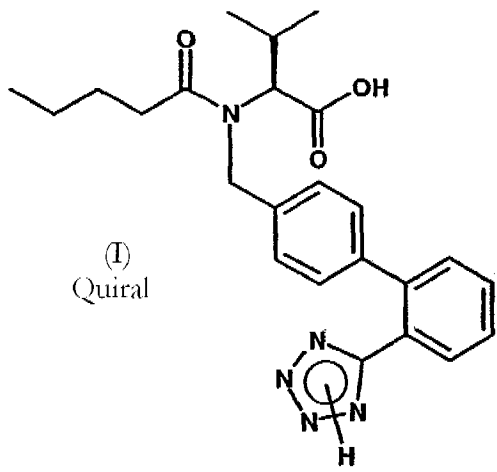
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

7 2510/10

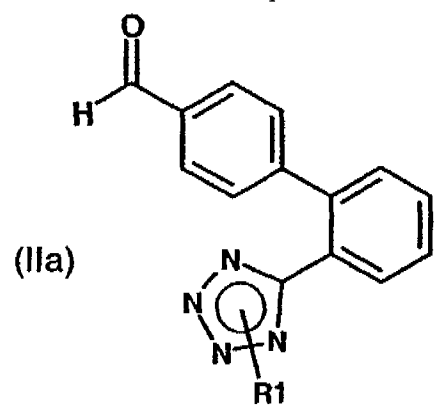
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación del compuesto de la fórmula (I):

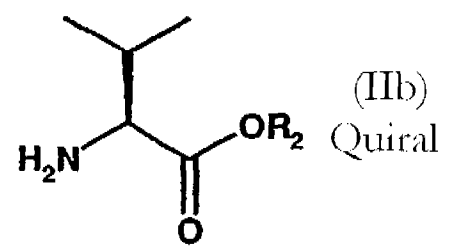


o una sal del mismo, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

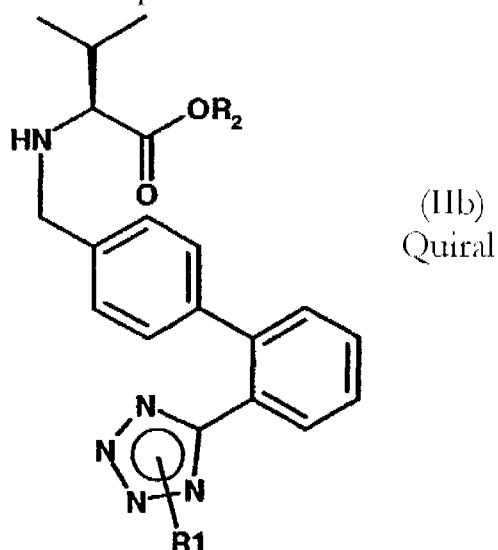


o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:

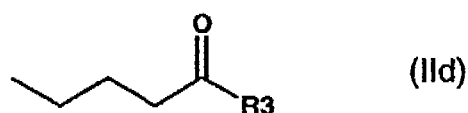


o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo las condiciones de una aminación reductiva bajo un condiciones básicas; y

(b) acilar un compuesto resultante de la fórmula (IIc):

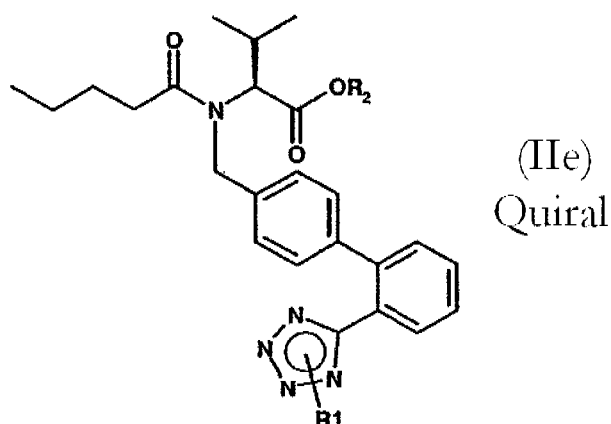


o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (IIId):



en donde R_3 es un grupo activador; y

(c) si R_1 y/o R_2 son diferentes de hidrógeno, remover los grupos protectores en un compuesto resultante de la fórmula (IIe):



o una sal del mismo; y

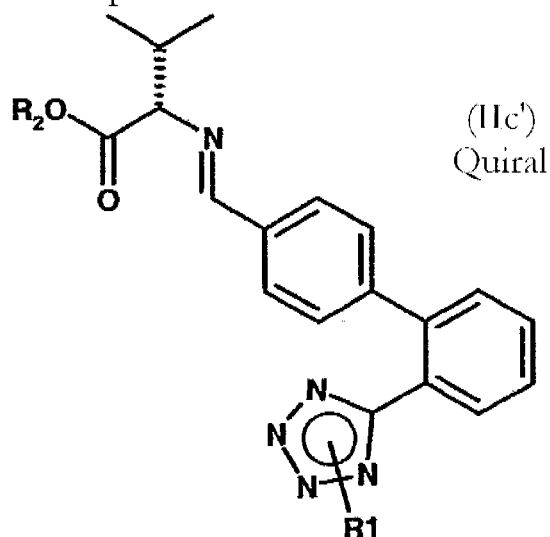
(d) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal del mismo; y si se desca, convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo, o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en el ácido libre de la fórmula (I), o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en una sal diferente.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), y (IIe), R_1 representa hidrógeno, y R_2 representa hidrógeno, y en donde, en los compuestos de la fórmula (IIId), R_3 representa halógeno.

~~181~~

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la aminación reductiva se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor, tal como un borohidruro, que también puede estar en una forma complejada, o hidrógeno o un donador de hidrógeno, ambos en la presencia de un catalizador de hidrogenación.

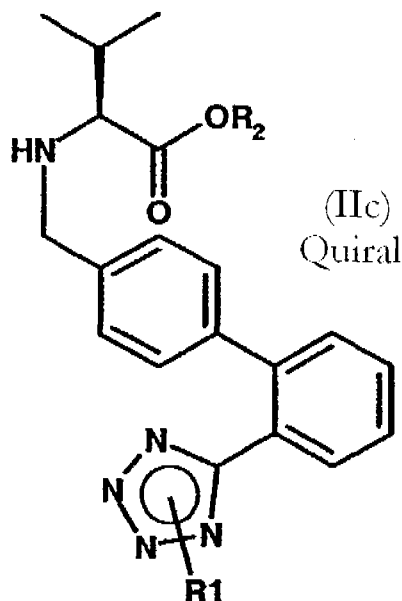
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el paso (a) se lleva a cabo formando primero una imina de la fórmula:



mediante la condensación de los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb), y removiendo agua, y luego seguido por la reducción de un compuesto de la fórmula (IIc') en la presencia de un agente reductor.

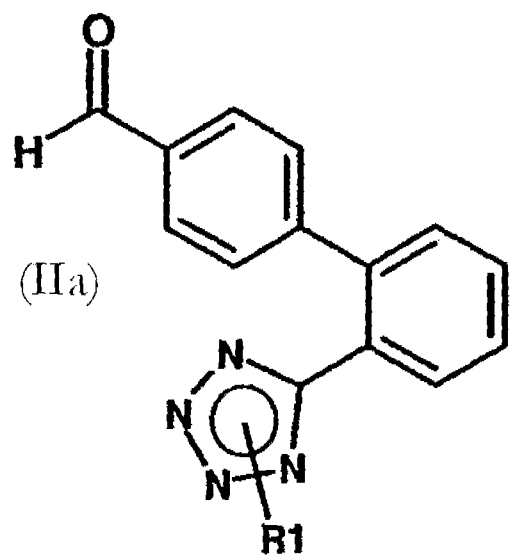
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el paso (b) se lleva a cabo agregando primero un compuesto de la fórmula (IIId) a un compuesto de la fórmula (IIc), y luego agregando lentamente una cantidad subestequiométrica de una base en relación con el compuesto de la fórmula (IIId).

6. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:

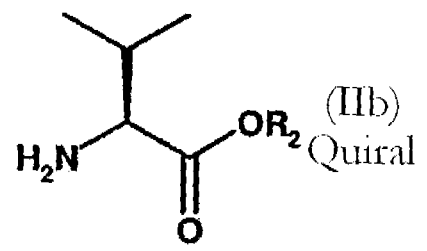


~~1182~~

en donde R_1 representa hidrógeno o un grupo protector de tetrazol,
y R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo,
el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula
(IIa):

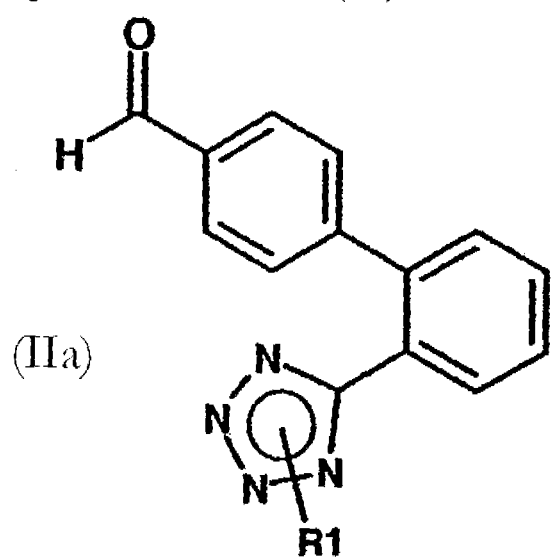


o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:



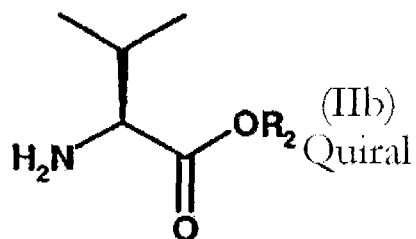
o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo las condiciones de una aminación reductiva reductiva bajo un condiciones básicas.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

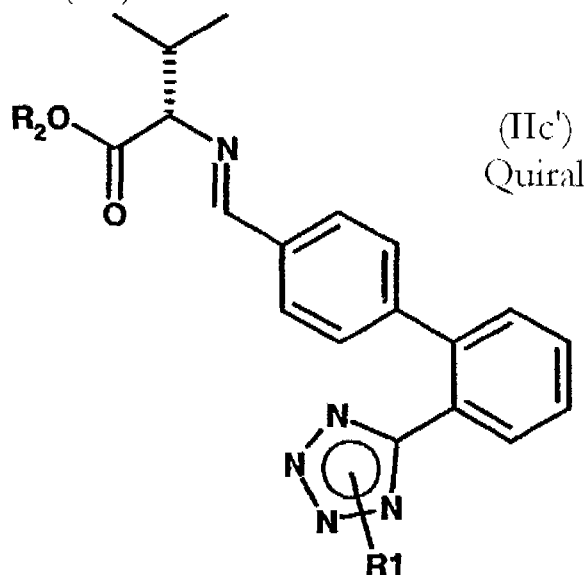


o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo

protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:

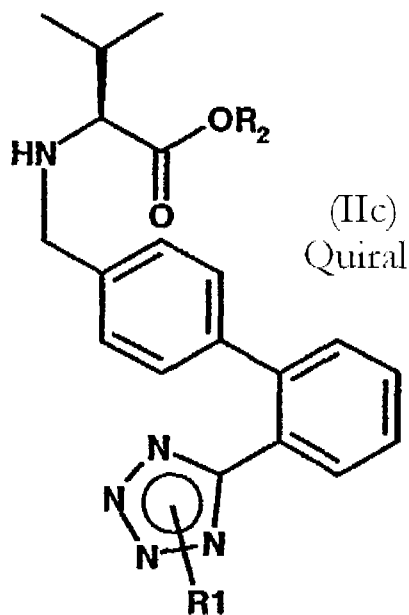


o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, mientras que se elimina agua, y reducir un compuesto resultante de la fórmula (IIc'):



en la presencia de un agente reductor.

8. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

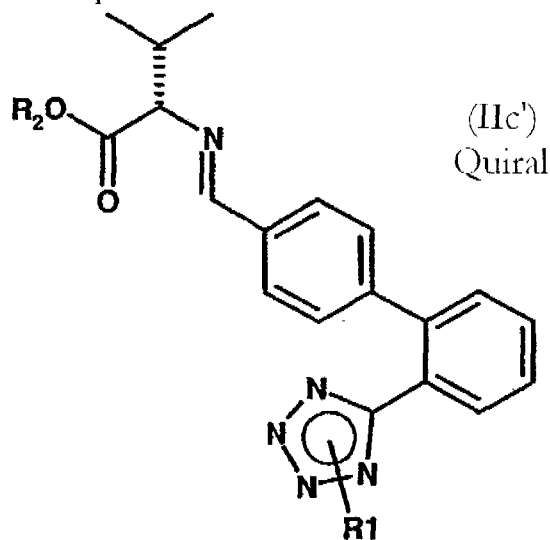
R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol seleccionado del grupo que consiste de tert- C_4 - C_7 -alquilo; C_1 - C_2 -alquilo que esta mono- o di- sustituido con fenilo, en donde el anillo fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más

139

residuos seleccionados del grupo que consiste de tert-C₁-C₇-alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano, y trifluorometilo (CF₃); picolinilo; piperonilo; cumilo; alilo; cinamoilo; fluórenlo; sililo; C₁-C₇-alquil-sulfonilo; arilsulfonilo en donde el anillo fenilo, cuando el arilo es fenilo, esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano y CF₃; C₂-C₆ alcanoilo; y carboxilo esterificado, y

R₂ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo seleccionado del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo; C₁-C₂ alquilo que está mono- o di- sustituido por fenilo, en donde el anillo de fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi; C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano y CF₃; picolinilo, piperonilo; alilo; cinamilo; tetrahydrofuranilo; tetrahydropropanilo; metoxietoxi metilo; y benciloximetilo.

9. Un compuesto de la fórmula:

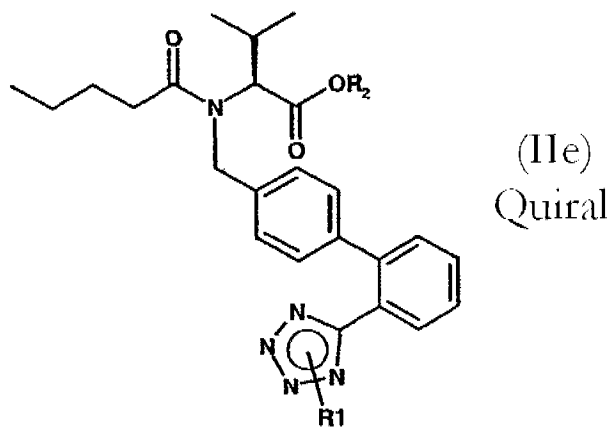


en donde

R₁ es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol seleccionado del grupo que consiste de tert-C₄-C₇-alquilo; C₁-C₂- alquilo que esta mono- o di- sustituido con fenilo, en donde el anillo fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de tert-C₁-C₇-alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano, y trifluorometilo (CF₃); picolinilo; piperonilo; cumilo; alilo; cinamoilo; fluórenlo; sililo; C₁-C₇-alquil-sulfonilo; arilsulfonilo en donde el anillo fenilo, cuando el arilo es fenilo, esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano y CF₃; C₂-C₆ alcanoilo; y carboxilo esterificado, y

R₂ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo seleccionado del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo; C₁-C₂ alquilo que está mono- o di- sustituido por fenilo, en donde el anillo de fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi; C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano y CF₃; picolinilo, piperonilo; alilo; cinamilo; tetrahydrofuranilo; tetrahydropropanilo; metoxietoxi metilo; y benciloximetilo.

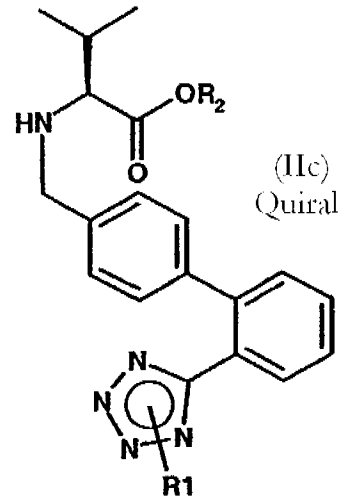
10. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



R₁ es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol seleccionado del grupo que consiste de tert-C₄-C₇-alquilo; C₁-C₂-alquilo que esta mono- o di- sustituido con fenilo, en donde el anillo fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de tert-C₁-C₇-alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano, y trifluorometilo (CF₃); picolinilo; piperonilo; cumilo; alilo; cinamoilo; fluórenlo; sililo; C₁-C₇-alquil-sulfonilo; arilsulfonilo en donde el anillo fenilo, cuando el arilo es fenilo, esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi, C₂-C₈alcanoiloxi, halógeno, nitro, ciano y CF₃; C₂-C₆ alcanoilo; y carboxilo esterificado, y

R₂ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo seleccionado del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo; C₁-C₂ alquilo que está mono- o di- sustituido por fenilo, en donde el anillo de fenilo esta sin sustituir o sustituido por uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₇ alquilo, hidroxilo, C₁-C₇ alcoxi; C₂-C₈ alcanoiloxi, halógeno, nitro, cinao y CF₃; picolinilo, piperonilo; alilo; cinamilo; tetrahidrofurano; tetrahidropropanilo; metoxietoxi metilo; y benciloximetilo.

el cual comprende acilar un compuesto resultante de la fórmula (IIc):



o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (IId):

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE
SOLICITUDES

1) SOLICITUD DE:

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de diseño Industrial

☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2) SOLICITANTE

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de constitución: Suiza

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☒

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____

NÚMERO _____

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Carrera 11 Nr. 86-53 Piso
6, Bogotá, Colombia

Teléfono: 6181088

Fax:

E-mail:

jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.779.452 TP
68228

4) CONVERSION

5) DIVISION

6) FUSION

Expediente No. _____

Expediente No. 05.027.433

Expediente No. _____

De: _____

No. de divisionales: 1

Expediente No. _____

A. _____

7) Comprobante de pago N°. 09-13,332 de 18 de febrero de 2009

8)

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la solicitud divisional.

9)

NOMBRE :

JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 USAQUÉN T.P. 68228

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

AS.2810/P

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 13,332
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

87
2010
2

5

PROTECTION FOR THE CARBOXYL GROUP

ESTERS	372
General Preparations of Esters	373
General Cleavage of Esters	377
Transesterification	380
Enzymatically Cleavable Esters	381
Heptyl, 381	
2-N-(Morpholino)ethyl, 382	
Choline, 382	
(Methoxyethoxy)ethyl, 382	
Methoxyethyl, 382	
Methyl, 383	
Substituted Methyl Esters	387
9-Fluorenylmethyl, 387	
Methoxymethyl, 388	
Methylthiomethyl, 388	
Tetrahydropyranylmethyl, 390	
Tetrahydrofuranylmethyl, 390	
Methoxyethoxymethyl, 390	
2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, 391	
Benzoyloxymethyl, 391	
Phenylacetoxymethyl, 392	
Trisopropylsilylmethyl, 392	
Cyanomethyl, 392	
Acetol, 393	
Phenacyl, 393	

370 PROTECTION FOR THE CARBOXYL GROUP

p-Bromophenacyl, 394
 α-Methylphenacyl, 394
 p-Methoxyphenacyl, 394
 Desyl, 395
 Carboxamidomethyl, 395
 p-Azobenzene-carboxamidomethyl, 395
 N-Phthalimidomethyl, 395

2-Substituted Ethyl Esters

397

2,2,2-Trichloroethyl, 397
 2-Haloethyl, 397
 ω-Chloroalkyl, 398
 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 399
 2-Methylthioethyl, 400
 1,3-Dithianyl-2-methyl, 400
 2-(p-Nitrophenylsulfenyl)ethyl, 400
 2-(p-Toluenesulfonyl)ethyl, 401
 2-(2'-Pyridyl)ethyl, 401
 2-(p-Methoxyphenyl)ethyl, 402
 2-(Diphenylphosphino)ethyl, 402
 1-Methyl-1-phenylethyl, 402
 2-(4-Acetyl-2-nitrophenyl)ethyl, 403
 2-Cyanoethyl, 404

Butyl, 404

3-Methyl-3-pentyl, 408
 Dicyclopropylmethyl, 408
 2,4-Dimethyl-3-pentyl, 409
 Cyclopentyl, 409
 Cyclohexyl, 409
 Allyl, 409

Methyl, 411

2-Methylbut-3-en-2-yl, 411
 3-Methylbut-2-(Prenyl), 411
 3-Buten-1-yl, 411
 4-(Trimethylsilyl)-2-buten-1-yl, 411

Cinnamyl, 412

α-Methylcinnamyl, 412
 Prop-2-ynyl (Propargyl), 413
 Phenyl, 414

2,6-Dialkylphenyl Esters

414

2,6-Dimethylphenyl, 414
 2,6-Diisopropylphenyl, 414
 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenyl, 414
 2,6-Di-t-butyl-4-methoxyphenyl, 414
 p-(Methylthio)phenyl, 415
 Pentafluorophenyl, 415

Benzyl, 415**Substituted Benzyl Esters**

416

Triphenylmethyl, 419.

Diphenylmethyl, 420

Bis(o-nitrophenyl)methyl, 421

9-Anthrylmethyl, 421

2-(8,10-Dioxo)anthrylmethyl, 422

5-Dibenzosuberyl, 423

1-Pyrenylmethyl, 423

2-(Trifluoromethyl)-8-chromonylmethyl, 423

2,4,6-Trimethylbenzyl, 424

p-Bromobenzyl, 424

o-Nitrobenzyl, 424

p-Nitrobenzyl, 424

p-Methoxybenzyl, 425

2,6-Dimethoxybenzyl, 426

4-(Methylsulfinyl)benzyl, 426

4-Sulfobenzyl, 426

4-Azidomethoxybenzyl, 427

4-[N-[1-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxocyclohexylidene)-

3-methylbutylamino]benzyl, 427

Piperonyl, 427

4-Picoyl, 428

p-P-Benzyl, 428

Silyl Esters

Trimethylsilyl, 429

Triethylsilyl, 429

t-Butyldimethylsilyl, 430

i-Propyldimethylsilyl, 430

Phenyldimethylsilyl, 431

Di-t-Butyldimethylsilyl, 431

Trisopropylsilyl, 431

Activated Esters

Thiol Esters, 431

Miscellaneous Derivatives

Oxazoles, 433

2-Alkyl-1,3-oxazoline, 434

4-Alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidine, 435

2,2-Bistrifluoromethyl-4-alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidine, 435

5-Alkyl-4-oxo-1,3-dioxolane, 436

Dioxanones, 437

Ortho Esters, 437

Braun Ortho Ester, 440

Pentaaminocobalt(III) Complex, 441

Stanny Esters

Triethylstannyl, 442

Tri-n-butylstannyl, 442

AMIDES AND HYDRAZIDES

442

Amides

446

N,N-Dimethyl, 446

Pyrrolidinyl, 446

Piperidinyl, 447

5,6-Dihydrophenanthridinyl, 447

o-Nitroanilide, 448

N-7-Nitroindolyl, 448

N-8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, 448

2-(2-Aminophenyl)acetaldehyde Dimethyl Acetal Amide, 448

p-P-Benzenesulfonamide, 448

Hydrazides

449

N-Phenyl, 449

N,N'-Diisopropyl, 450

Phenyl Group, 450

Tetraalkylammonium salts, 451

PROTECTION OF SULFONIC ACIDS

451

Neopentyl, 451

N-BOC-4-Amino-2,2-dimethylbutyl, 451

Isobutyl, 452

Isopropyl, 452

PROTECTION OF BORONIC ACIDS

452

Pinacol, 452

Pinanediol, 452

1,2-Benzenedimethanol, 453

1,3-Diphenyl-1,3-propanediol, 453

Carboxylic acids are protected for a number of reasons: (1) to mask the acidic proton so that it does not interfere with base-catalyzed reactions, (2) to mask the carbonyl group to prevent nucleophilic addition reactions, and (3) to improve the handling of the molecule in question (e.g., to make the compound less water soluble, to improve its NMR characteristics, or to make it more volatile so that it can be analyzed by gas chromatography). Besides having stability to a planned set of reaction conditions, the protective group must also be removed without affecting other functionality in the molecule. For this reason, a large number of protective groups for acids have been developed that are removed under a variety of conditions, even though most can readily be cleaved by simple hydrolysis. Hydrolysis is an important means of deprotection, and the rate of hydrolysis is, of course, dependent upon steric and electronic factors that help to achieve differential deprotection in polyfunctional substrates. These factors are also important in the selective protection of compounds containing two or more carboxylic acids. Hydrolysis using HOO^- is about 400 times faster than simple hydrolysis with hydroxide (phenyl acetate = substrate).¹

PROTECTION FOR THE AMINO GROUP

CARBAMATES

503

Methyl and Ethyl

- 9-Fluorenylmethyl, 506
- 9-(2-Sulfo)fluorenylmethyl, 507
- 9-(2,7-Dibromo)fluorenylmethyl, 507
- 17-Tetrabenz[a,c,g,i]fluorenylmethyl, 508
- 2-Chloro-3-indenylmethyl, 508
- Benz[*f*]inden-3-ylmethyl, 508
- 2,7-Di-*t*-butyl-[9-(6,10-dioxo-10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl, 509
- 1,1-Dioxobenzo[*b*]thiophene-2-ylmethyl, 509

Substituted Ethyl Carbamates

510

- 2,2,2-Trichloroethyl, 510
- 2-Trimethylsilylethyl, 512
- 2-Phenylethyl, 513
- 1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl, 513
- 2-Chloroethyl, 513
- 1,1-Dimethyl-2-haloethyl, 513
- 1,1-Dimethyl-2,2-dibromoethyl, 514
- 1,1-Dimethyl-2,2-trichloroethyl, 514
- 1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethyl, 514
- 1-(3,5-Di-*t*-butylphenyl)-1-methylethyl, 515
- 2-(2'- and 4'-Pyridyl)ethyl, 516
- 2,2-Bis(4'-nitrophenyl)ethyl, 516
- N*-(2-Pivaloylamino)-1,1-dimethylethyl, 517
- 2-[(2-Nitrophenyl)dithio]-1-phenylethyl, 517
- 2-(*N,N*-Dicyclohexylcarboxamido)ethyl, 517

494

t-Butyl, 518

1-Adamantyl, 525

2-Adamantyl, 525

Vinyl, 526

Allyl, 526

1-Isopropylalyl, 528

Cinnamyl, 528

4-Nitrocinnamyl, 529

3-(3'-Pyridyl)prop-2-enyl, 529

8-Quinolyl, 530

N-Hydroxypiperidinyl, 530

Alkyldibio, 531

Benzyl, 531

p-Methoxybenzyl, 537*p*-Nitrobenzyl, 538*p*-Bromobenzyl, 539*p*-Chlorobenzyl, 539

2,4-Dichlorobenzyl, 539

4-Methylsulfinylbenzyl, 539

9-Anthrylmethyl, 539

Diphenylmethyl, 540

Assisted Cleavage

540

2-Methylthioethyl, 540

2-Methylsulfonyl, 540

2-(*p*-Toluenesulfonyl)ethyl, 540

[2-(1,3-Dithianyl)]methyl, 540

4-Methylthiophenyl, 541

2,4-Dimethylthiophenyl, 541

2-Phosphonoethyl, 541

1-Methyl-1-(triphenylphosphonio)ethyl, 541

1,1-Dimethyl-2-cyanoethyl, 541

2-Dansylethyl, 541

2-(4-Nitrophenyl)ethyl, 541

4-Phenylacetoxymethyl, 543

4-Azidobenzyl, 543

4-Azidomethoxybenzyl, 543

m-Chloro-*p*-acyloxybenzyl, 543*p*-(Dihydroxyboryl)benzyl, 543

5-Benzisoxazolylmethyl, 544

2-(Trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl, 544

Photolytic Cleavage

545

m-Nitrophenyl, 545

3,5-Dimethoxybenzyl, 545

1-Methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl, 545

 α -Methylnitroperonyl, 545*o*-Nitrobenzyl, 545

3,4-Dimethoxy-6-nitrobenzyl, 545

191

Phenyl(*o*-nitrophenyl)methyl, 545
 2-(2-Nitrophenyl)ethyl, 545
 6-Nitroveratryl, 545
 4-Methoxyphenacyl, 545
 3',5'-Dimethoxybenzoin, 546

Urea-Type Derivatives

547

Phenothiazinyl-(10)-carbonyl Derivative, 547
N-*p*-Toluenesulfonylamino carbonyl, 547
N'-Phenylaminothiocarbonyl, 548

Miscellaneous Carbamates

548

t-Amyl, 548
S-Benzyl Thiocarbamate, 548
 Butynyl, 548
p-Cyanobenzyl, 548
 Cyclobutyl, 548
 Cyclohexyl, 548
 Cyclopentyl, 548
 Cyclopropylmethyl, 548
p-Decyloxybenzyl, 548
 Diisopropylmethyl, 548
 2,2-Dimethoxycarbonylmethyl, 548
o-(*N*',*N*'-Dimethylcarboxamido)benzyl, 548
 1,1-Dimethyl-3-(*N*',*N*'-dimethylcarboxamido)propyl, 548
 1,1-Dimethylpropyl, 548
 Di(2-pyridyl)methyl, 548
 2-Furanylmethyl, 548
 2-Iodoethyl, 548
 Isobornyl, 549
 Isobutyl, 549
 Isocotinyl, 549
p-(*p*'-Methoxyphenylazo)benzyl, 549
 1-Methylcyclobutyl, 549
 1-Methylcyclohexyl, 549
 1-Methyl-1-cyclopropylmethyl, 549
 1-Methyl-1-(*p*-phenylazophenyl)ethyl, 549
 1-Methyl-1-phenylethyl, 549
 1-Methyl-1-(4'-pyridyl)ethyl, 549
 Phenyl, 549
p-(Phenylazo)benzyl, 549
 2,4,6-Tri-*t*-butylphenyl, 549
 4-(Trimethylammonium)benzyl, 549
 2,4,6-Trimethylbenzyl, 549

AMIDES

550

N-Formyl, 551
N-Acetyl, 552
N-Chloroacetyl, 555
N-Trichloroacetyl, 556

N-Trifluoroacetyl, 556
N-Phenylacetyl, 558
N-3-Phenylpropionyl, 558
N-4-Pentenyl, 559
N-Picolinyl, 559
N-3-Pyridylcarboxamido, 559
N-Benzoylphenylalanyl Derivative, 559
N-Benzoyl, 560
N-*p*-Phenylbenzoyl, 561

Assisted Cleavage

561

Amide Cleavage Induced by Nitro Group Reduction

561

N-*o*-Nitrophenylacetyl, 562
N-*o*-Nitrophenoxycetyl, 562
N-3-(*o*-Nitrophenyl)propionyl, 562
N-2-Methyl-2-(*o*-nitrophenoxycetyl)propionyl, 562
N-3-Methyl-3-nitrobutyl, 562
N-*o*-Nitrocinnamoyl, 562
N-*o*-Nitrobenzoyl, 562
N-3-(4-*t*-Butyl-2,6-dinitrophenyl)-2,2-dimethylpropionyl, 562

Amide Cleavage Induced by Release of an Alcohol

562

N-*o*-(Benzoyloxymethyl)benzoyl, 562
N-(2-Acetoxyethyl)benzoyl, 562
N-2-[(*t*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]benzoyl, 562
N-3-(3',6'-Dioxo-2',4',5'-trimethylcyclohexa-1',4'-diene)-3,3-dimethylpropionyl, 562
N-*o*-Hydroxy-*trans*-cinnamoyl, 562

Amides Cleaved by Other Chemical Reactions

562

N-2-Methyl-2-(*o*-phenylazophenoxycetyl)propionyl, 562
N-4-Chlorobutynyl, 563
N-Acetoacetyl, 563
N-3-(*p*-Hydroxyphenyl)propionyl, 563
N'-Dithiobenzoyloxycarbonylamino)acetyl, 563
N-Acetylmethionine Derivative, 563
 4,5-Diphenyl-3-oxazolin-2-one, 564

Cyclic Imide Derivatives

564

N-Phthaloyl, 564
N-Tetrachlorophthaloyl, 566
N-4-Nitrophthaloyl, 567
N-Dithiasuccinoyl, 567
N-2,3-Diphenylmaleoyl, 567
N-2,5-Dimethylpyrrolyl, 568
N-2,5-Bis(trisopropylsiloxy)pyrrolyl, 568
N-1,1,4,4-Tetramethyldisilylazacyclopentane Adduct, 568
N-1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-disila-indolyl, 568
 5-Substituted 1,3-Dimethyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-one, 569
 5-Substituted 1,3-Dibenzyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-one, 569

1-Substituted 3,5-Dinitro-4-pyridonyl, 570
1,3,5-Dioxaziny, 570

SPECIAL -NH PROTECTIVE GROUPS

573

N-Alkyl and N-Aryl Amines

573

N-Methyl, 573
N-t-Butyl, 574
N-Allyl, 574
N-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 576
N-3-Acetoxypropyl, 576
N-Cyanomethyl, 577
N-(1-Isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl), 577
N-2,4-Dimethoxybenzyl, 577
N-2-Azanorbornenyl, 578
N-2,4-Dinitrophenyl, 578
Quaternary Ammonium Salts, 578
N-Benzyl, 579
N-4-Methoxybenzyl, 581
N-2,4-Dimethoxybenzyl, 581
N-2-Hydroxybenzyl, 581
N-Diphenylmethyl, 583
N-Bis(4-methoxyphenyl)methyl, 583
N-5-Dibenzosuberyl, 583
N-Triphenylmethyl, 583
N-(4-Methoxyphenyl)diphenylmethyl, 584
N-9-Phenylfluorenyl, 585
N-Ferrocenylmethyl, 585
N-2-Picolylamine N'-Oxide, 586

Imine Derivatives

586

N-1,1-Dimethylthiomethylene, 586
N-Benzylidene, 587
N-p-Methoxybenzylidene, 587
N-Diphenylmethylene, 587
N-[(2-Pyridyl)mesityl]methylene, 588
N-(N',N'-Dimethylaminomethylene), 588
N-(N',N'-Dibenzylaminomethylene), 588
N-(N'-t-Butylaminomethylene), 588
N,N'-Isopropylidene, 588
N-p-Nitrobenzylidene, 588
N-Salicylidene, 588
N-5-Chlorosalicylidene, 589
N-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)phenylmethylene, 589
N-Cyclohexylidene, 589
N-t-Butylidene, 589

Enamine Derivative

590

N-(5,5-Dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl), 590
N-2,7-Dichloro-9-fluoranylmethylene, 591

N-2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl, 591
N-4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl, 592
N-1-Isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl, 592

N-Hetero Atom Derivatives

592

N-Metal

593

N-Borene Derivatives, 593
N-Diphenylborinic Acid Derivative, 593
N-Diethylborinic Acid Derivative, 593
N-Difluoroborinic Acid Derivative, 594
N,N'-3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic Acid Derivative, 594
N-Phenyl(pentacarbonylchromium- or -tungsten)carbenyl, 595
N-Copper or N-Zinc Chelate, 595
18-Crown-6 Derivative, 596

N-N

596

N-Nitro, 596
N-Nitroso, 597
N-Oxide, 597
Triazene Derivative, 597

N-P

598

N-Diphenylphosphinyl, 598
N-Dimethyl- and Diphenylthiophosphinyl, 598
N-Dialkyl Phosphoryl, 598
N-Dibenzyl and Diphenyl Phosphoryl, 598
Iminotriphenylphosphorane Derivative, 600

N-Si

600

N-S

600

N-Sulfonyl

600

N-Benzenesulfonyl, 600
N-o-Nitrobenzenesulfonyl, 600
N-2,4-Dinitrobenzenesulfonyl, 601
N-Pentachlorobenzenesulfonyl, 601
N-2-Nitro-4-methoxybenzenesulfonyl, 602
N-Triphenylmethylsulfonyl, 602
N-1-(2,2,2-Trifluoro-1,1-diphenyl)ethylsulfonyl, 602
N-3-Nitro-2-pyridinesulfonyl, 602

N-Sulfonyl

603

N-p-Toluenesulfonyl, 604
N-Benzenesulfonyl, 604
N-2,3,6-Trimethyl-4-methoxybenzenesulfonyl, 607
N-2,4,6-Trimethoxybenzenesulfonyl, 607
N-2,6-Dimethyl-4-methoxybenzenesulfonyl, 607
N-Pentamethylbenzenesulfonyl, 607
N-2,3,5,6-Tetramethyl-4-methoxybenzenesulfonyl, 607

N-4-Methoxybenzenesulfonyl, 607
N-2,4,6-Trimethylbenzenesulfonyl, 607
N-2,6-Dimethoxy-4-methylbenzenesulfonyl, 608
N-3-Methoxy-4-*t*-butylbenzenesulfonyl, 608
N-2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl, 608
N-2- and 4-Nitrobenzenesulfonyl, 609
N-2,4-Dinitrobenzenesulfonyl, 610
N-Benzothiazole-2-sulfonyl, 611
N-Pyridine-2-sulfonyl, 611
N-Methanesulfonyl, 612
N-2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonyl, 612
N-9-Anthracenesulfonyl, 612
N-4-(4',8'-Dimethoxynaphthylmethyl)benzenesulfonyl, 612
N-Benzylsulfonyl, 613
N-Trifluoromethylsulfonyl, 614
N-Phenacetyl sulfonyl, 614
N-*t*-Butylsulfonyl, 615

PROTECTION FOR IMIDAZOLES, PYRROLES, INDOLES, AND OTHER AROMATIC HETEROCYCLES

N-Sulfonyl Derivatives

N,N-Dimethylsulfonyl, 615
N-Mesitylenesulfonyl, 616
N-*p*-Methoxyphenylsulfonyl, 616
N-Benzenesulfonyl, 616
N-*p*-Toluenesulfonyl, 616

Carbamates

2,2,2-Trichloroethyl, 617
 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 617
~~*t*-Butyl, 617~~
 2,4-Dimethylpent-3-yl, 618
 Cyclohexyl, 618
 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichloroethyl, 618
 1-Adamantyl, 618
 2-Adamantyl, 619

N-Alkyl and *N*-Aryl Derivatives

N-Vinyl, 619
N-2-Chloroethyl, 619
N-(1-Ethoxy)ethyl, 619
N-2-(2'-Pyridyl)ethyl, 620
N-2-(4'-Pyridyl)ethyl, 620
N-2-(4-Nitrophenyl)ethyl, 620

N-Trialkylsilyl

N-*t*-Butyldimethylsilyl, 620
N-Trisopropylsilyl, 620
N-Alyl, 620

615

615

617

619

620

N-Benzyl, 620
N-*p*-Methoxybenzyl, 621
N-3,4-Dimethoxybenzyl, 621
N-3-Methoxybenzyl, 622
N-3,5-Dimethoxybenzyl, 622
N-2-Nitrobenzyl, 622
N-4-Nitrobenzyl, 622
N-2,4-Dinitrophenyl, 622
N-Phenacyl, 622
N-Triphenylmethyl, 623
N-Diphenylmethyl, 623
N-(Biphenyl-4-pyridylmethyl), 623
N-(*N'*,*N'*-Dimethylamino), 623

Amino Acetal Derivatives

N-Hydroxymethyl, 624
N-Methoxymethyl, 624
N-Diethoxymethyl, 624
N-Ethoxymethyl, 624
N-(2-Chloroethoxy)methyl, 625
N-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl, 625
N-*t*-Butoxymethyl, 625
N-*t*-Butyldimethylsiloxyethyl, 625
N-Pivaloxyloxymethyl, 625
N-Benzoyloxymethyl, 625
N-Dimethylaminomethyl, 626
N-2-Tetrahydropyranyl, 626

Amides

Carbon Dioxide Adduct, 626
N-Formyl, 626
N-(*N'*,*N'*-Diethylureidyl), 627
N-Dichloroacetyl, 627
N-Pivaloyl, 627
N-Diphenylthiophosphinyl, 627

PROTECTION FOR THE AMIDE -NH

Amides

N-Alyl, 632
N-*t*-Butyl, 632
N-Dicyclopropylmethyl, 633
N-Methoxymethyl, 633
N-Methylthiomethyl, 633
N-Benzoyloxymethyl, 633
N-2,2,2-Trichloroethoxymethyl, 634
N-*t*-Butyldimethylsiloxyethyl, 634
N-Pivaloxyloxymethyl, 634
N-Cyanomethyl, 634
N-Pyrrolidinomethyl, 634

624

625

632

632

194

N-Methoxy, 635
N-Benzyloxy, 635
N-Methylthio, 635
N-Triphenylmethylthio, 635
N-*t*-Butyldimethylsilyl, 636
N-Triisopropylsilyl, 636
N-4-Methoxyphenyl, 636
N-3,4-Dimethoxyphenyl, 637
N-4-(Methoxymethoxy)phenyl, 637
N-2-Methoxy-1-naphthyl, 637
N-Benzyl, 638
N-4-Methoxybenzyl, 638
N-2,4-Dimethoxybenzyl, 640
N-3,4-Dimethoxybenzyl, 640
N-2-Acetoxy-4-methoxybenzyl, 640
N-*o*-Nitrobenzyl, 641
N-Bis(4-methoxyphenyl)methyl, 641
N-Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethyl, 641
N-Bis(4-methylsulfanylphenyl)methyl, 642
N-Triphenylmethyl, 642
N-9-Phenylfluorenyl, 642
N-Bis(trimethylsilyl)methyl, 642
N-*t*-Butoxycarbonyl, 642
N-Benzyloxycarbonyl, 643
N-Methoxycarbonyl, 644
N-Ethoxycarbonyl, 644
N-*p*-Toluenesulfonyl, 644
N,*O*-Isopropylidene Ketal, 645
N,*O*-Benzylidene Acetal, 645
N,*O*-Formylidene Acetal, 645
N-Butenyl, 646
N-Ethenyl, 646
N-[(*E*)-(2-Methoxycarbonyl)vinyl], 646
N-Diethoxymethyl, 646
N-(1-Methoxy-2,2-dimethylpropyl), 646
N-2-(4-Methylphenylsulfonyl)ethyl, 647

PROTECTION FOR THE SULFONAMIDE -NH

647

N-Diphenylmethyl, 647
N-2,4,6-Trimethoxybenzyl, 647
N-4-Hydroxy-2-methyl-3(2*H*)-isothiazolone 1,1-Dioxide Derivative, 648

A great many protective groups have been developed for the amino group, including carbamates (>NCO₂R), used for the protection of amino acids in peptide and protein syntheses,¹ and amides (>NCOR), used more widely in syntheses of alkaloids and for the protection² of the nitrogen bases adenine, cytosine, and guanine in nucleotide syntheses.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE.

ASUNTO	Radicación	05027433
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	...
	Folios	017

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/010543
Fecha de Presentación Internal.	22 de Septiembre de 2003.

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

Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 6 a 63 (como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 64 a 72 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 179 a 186 Primera modificación.
<u>Oposiciones:</u>	Folios :112 a 130 y Folios 136 a 146
	TECNOQUIMICAS S.A.

Respuesta del solicitante a los argumentos del opositor .Folios: 147 a 155.

Prioridad: Folio 1 (23 de Septiembre de 2002,GB 0222056.4).

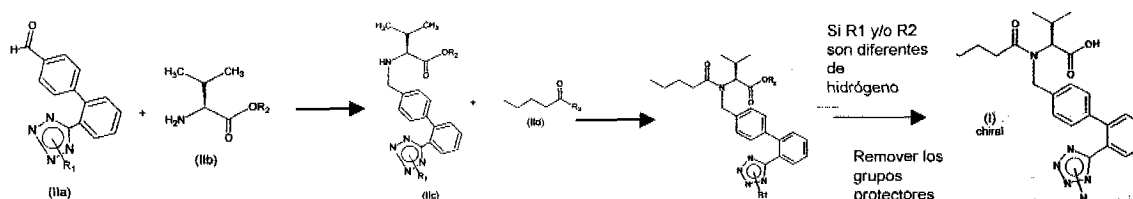
Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 179-186.
Se acepta para estudio la divisional 05027433-1

Objeto de la invención

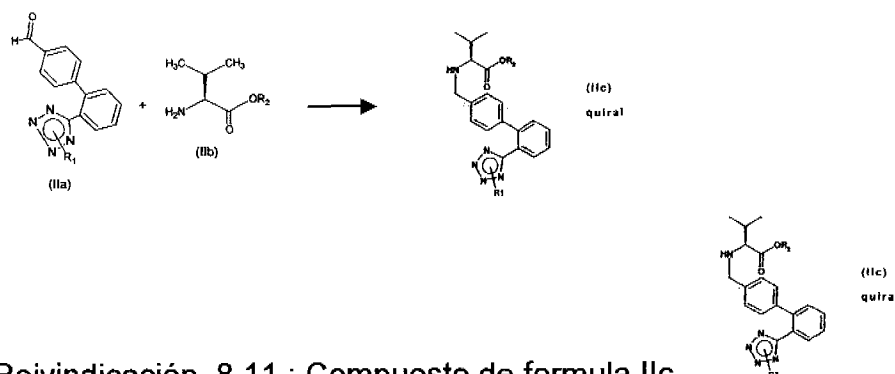
Título de la solicitud: PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Un proceso para la fabricación de valsartan.

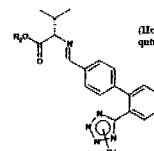
Reivindicaciones 1-5 : Un proceso para la fabricación de un compuesto de formula I que consiste en :



Reivindicaciones 6-7 : Un proceso para la fabricación de un compuesto de formula IIc.

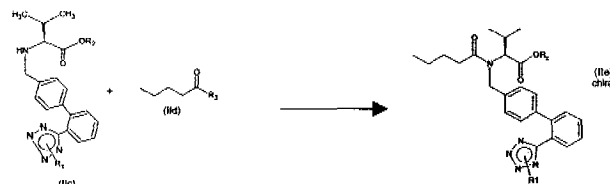


Reivindicación 8,11 : Compuesto de formula IIc .



Reivindicación 9,12 : Compuesto de formula IIc'

Reivindicación 10 : Un proceso para la fabricación de un compuesto de formula IIe.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de desarrollar variantes del proceso alternativas que excluyan el uso de azidas en los últimos pasos de la producción , con altos rendimientos, que tenga menos pasos de reacción y proporcione productos objetivo enantioméricamente puros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la fabricación de valsartan que comprende como etapas una aminación reductiva seguida de un proceso de acilación .

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D257/04, A61K3141, C07D257/02.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 en el paso b) dice “acilar un compuesto de fórmula IIc, sin embargo la fórmula del compuesto está como IIb.

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 23 de Septiembre del 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5399578	ACYL COMPOUNDS.	21-03-1995
D2	US5260325	ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKING TERTIARY AMIDES	9 -11-1993.
D4	Química orgánica Ralph y Joan Fessenden Grupo Editorial Iberoamericana. . Sección 11.15. Oxidación de aldehídos y Cetonas.	NUMERAL D. AMINACIÓN REDUCTIVA. Página 549.	1983
D5	T.W. Greene, P.Wutz Protective Groups In Organic Synthesis 3 a Edición, John Wiley and Sons	CAPÍTULO 5. PROTECTION FOR THE CARBOXYL GROUP. (Páginas 369-453) CAPÍTULO 7. PROTECTION FOR THE AMINO GROUP. (Páginas 494-653)	1999

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

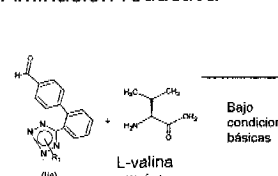
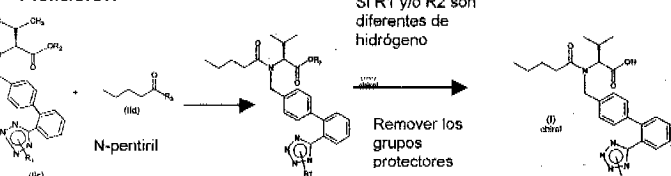
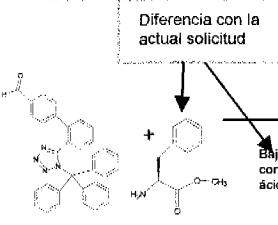
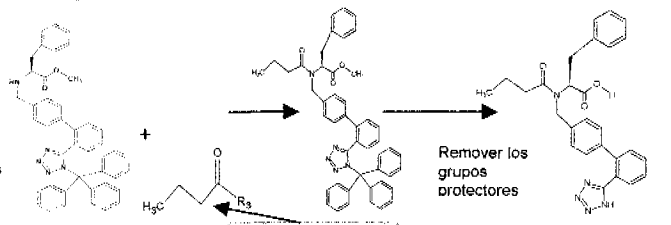
Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 reclama: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I .

La reivindicación 6 reclama: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IIc.

Respecto al estado de la Técnica:

D2 (Folios 157-160) , enseña amidas terciarias y sus procedimientos de preparación, caracterizadas por ser antagonistas del receptor de angiotensina II.

SOLICITUD	Aminación reductiva  Bajo condiciones básicas En donde: R1 es un grupo protector de tetrazol (titilo) R2 es un grupo alquilo de 1-7 átomos de carbono. Acilación  N-pentiril Si R1 y/o R2 son diferentes de hidrógeno Remover los grupos protectores
D2	Aminación reductiva  Bajo condiciones ácidas. L-fenil alanina metil éster Diferencia con la actual solicitud Acilación  N-Butiril. Remover los grupos protectores Diferencia con la actual solicitud

Como se puede observar en la tabla comparativa, las etapas del proceso reivindicado son las mismas que las etapas descritas en la anterioridad.

La solicitud se diferencia de D2 (Folios 159 y 160 , columnas 14,15 y 16 ejemplo 2, partes A-D) es que en la primera etapa de reacción (aminación reductiva) , se realiza en condiciones básicas y utiliza un ester de valina (aminoácido) y en la segunda etapa de reacción (acilación) se utiliza n-pentiril .

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja al proceso reclamado en esta solicitud, porque este proceso **también** excluye el uso de azidas en los últimos pasos de la producción , presenta las mismas etapas de reacción y también proporciona productos objetivo enantioméricamente puros.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proporcionar un proceso alternativo para la fabricación de compuestos antagonistas de la angiotensina II entre ellos el valsartán.

Adicionalmente en D2 se sugiere el uso de diversos aminoácidos y agentes acilantes (Ver radicales R6 y R7 respectivamente, Folio 160, columna 16 , Tabla 1).

Para el experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte , variar las condiciones de reacción (ácidas) y naturaleza del aminoácido (L-fenilalanina estil ester) en la etapa de aminación reductiva y el agente acilante utilizado (n-butiril) por las condiciones de reacción (básicas) , el aminoácido (ester de L-valina) y el agente acilante (n-pentiril) reclamados en la actual solicitud y así obtener el procedimiento reivindicado.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-3, 5 y la reivindicación 6 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La reivindicación 4 dice “ El proceso de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2 en donde el paso a se lleva a cabo formando primero una imina de fórmula IIc’.

La reivindicación 7 dice “ Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 , el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IIb, mientras se elimina agua y reducir el compuesto de fórmula IIc’ resultante en la presencia de un agente reductor.

SOLICITUD	Aminación reductiva En donde: R1 es un grupo protector de tetrazol (titrilo) R2 es un grupo alquilo de 1-7 átomos de carbono.
D2	Aminación reductiva: Diferencia con la actual solicitud Bajo condiciones ácidas. Agente reductor
D4	Aminación reductiva. butanona una imina N-metil-2-butil-amina

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Ver folio 160, columna 15, parte B, ejemplo 2).

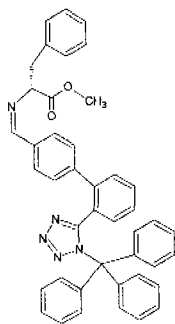
La diferencia con D2 es que en esta solicitud en la etapa de (aminación reductiva)se utiliza un ester de valina (aminoácido) bajo condiciones básicas y se enseña la formación de una imina de fórmula IIc’ ,mientras que en la anterioridad en la etapa de aminación reductiva se utiliza un ester de L-fenilalanina bajo condiciones ácidas y no se describe de manera especifica la formación de una Imina .

D2 también sugiere el uso de diversos aminoácidos y agentes acilantes (Ver radicales R6 y R7 respectivamente, Folio 160, columna 16 , Tabla 1).

D4 enseña (folio 144 , numeral D), que durante el proceso de aminación reductiva , en este caso una amina primaria al reaccionar con aldehídos o cetonas , forman intermediario llamado imina . Dicha imina se puede hidrogenar catalíticamente para obtener la amina secundaria.

A pesar que en D2 no se enseña la formación de dicho intermediario, es conocido a la luz de D4 que el intermediario de imina formado esta implicito dentro del mecanismo de reacción y formación de la amina secundaria.Es decir en D2 el

intermediario que se forma en la reacción tiene la siguiente estructura:

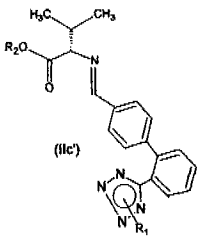
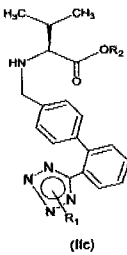
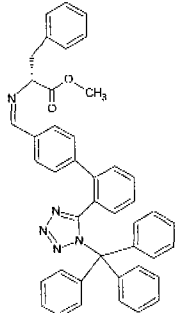
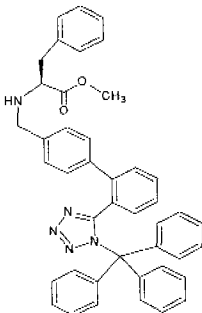


Por lo tanto para el experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 y D4 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte , modificar en el procedimiento ya conocido en D2 las condiciones de reacción ácida y el éster de aminoácido (L-fenilalanina estil ester) por las condiciones básicas y el éster de aminoácido (ester de L-valina) divulgados en la actual solicitud y junto con los conocimientos aportados por D4 en el cual ya se conoce la formación del intermediario imina al hacer reaccionar un grupo aldehido con una amoniaco o una amina primaria con el fin de obtener el proceso reclamado en 4 y 7 .

La reivindicación 8 dice “ Un compuesto de fórmula IIc
La reivindicación 9 dice “ Un compuesto de fórmula IIc’.

Respecto al estado de la técnica.

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folio 160 , columna 15, compuesto parte B). Como ya se observó en el punto anterior el compuesto derivado de imina , se encuentra implícito dentro de la etapa B de la reacción divulgada en D2.

SOLICITUD	 (IIc')  (IIc)
En donde R1 es como se define en las reivindicaciones 8 y 9 respectivamente y en donde se excluye el grupo protector tritilo.	
D2	 

La solicitud se diferencia de D2 en los grupos protectores utilizados .

D5 (Folios 189-195) enseña el uso de diferentes grupos protectores sobre el grupo carboxílico o sobre grupos amino.

Para el experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 y D5 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte , modificar los grupos protectores del tetrazol y del grupo carboxílico del compuesto intermediario divulgado en la parte B del ejemplo 2 de D2 por los grupos protectores enunciados en D5 y así obtener los compuestos reivindicados en 8 y su dependiente 11 y los compuestos reclamados en 9 y su dependiente 12.

Por lo tanto se considera obvio para el experto en la materia. En consecuencia, carece de nivel inventivo.

La reivindicación 10 dice “ Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula II e

SOLICITUD	En donde R1 es como se define en la reivindicación 10 en donde se excluye el grupo protector tritilo.
D1	Compuesto 55 a) Diferencia con la actual solicitud Compuesto 55b)

La solicitud se diferencia de D1 en los grupos protectores utilizados .

D5 (Folios 189-195) enseña el uso de diferentes grupos protectores sobre el grupo carboxílico o sobre grupos amino.

Para el experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D5 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte modificar los grupos protectores del tetrazol y del grupo carboxílico del compuesto intermediario divulgado en el ejemplo 55 a) , por los grupos protectores enunciados en D5 y así obtener el proceso reclamado en 10.

Por lo cual se considera obvio para el experto en la materia. En consecuencia, carece de nivel inventivo

Respuesta a los argumentos del solicitante.

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. En cuanto a la novedad, el solicitante argumenta que el documento D1 no enseña o sugiere todas y cada una de las características de la invención, como lo requiere la normativa vigente.
2. En cuanto al nivel inventivo, el solicitante enuncia que D2 no enseña ni sugiere un proceso de aminación reductiva, en condiciones básicas. D2 solo sugiere una aminación reductiva en medio ácido. D3 tampoco divulga que la aminación reductiva se pueda realizar en medio básico . Ni D2 ni D3 permiten al inventor derivar de manera obvia que la aminación podía llevarse a cabo en medio básico.

Las ventajas de este procedimiento son :

- a) No requiere un paso del proceso en donde se utilice una azida.
- b) Da como resultado altos rendimientos.
- c) Minimice la contaminación al medio ambiente , por el uso de compuestos de organoestaño.
- d) Sea económicamente atractiva por la utilización de menos pasos de reacción para la fabricación de los compuestos de fórmula I.
- e) Produzca productos objetivos enantioméricamente puros y con alta cristalizabilidad.

Además debido a que el sistema de anillo tetrazol se forma en una etapa temprana de la secuencia de reacción

- f) El riesgo de contaminación del producto final (y de intermediarios posteriores) con cantidades traza de componentes de estaño es mucho más bajo.
- g) Proporcionar un proceso que se pueda llevar a cabo a una mayor escala, y por lo tanto, que se pueda utilizar para un proceso de producción correspondiente y para evitar por ejemplo la racemización, y por consiguiente, la separación de cualesquiera enantiómeros.

Por lo tanto para el técnico con habilidad ordinaria en la materia es evidente que ninguna de estas ventajas se puede lograr con la reacción divulgada en D2 y D3.

En cuanto al primer punto , se le recuerda al solicitante que el documento D1 involucrado en el análisis de patentabilidad del primer examen de fondo es un documento que contiene un compuesto y un procedimiento "específicos" y por lo tanto destruye la novedad del compuesto de fórmula general IIc y el procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula IIe de la reivindicación 10 presentado en el capítulo reivindicatorio de los folios 64 a 72.

En cuanto al segundo punto, el solicitante basa el nivel inventivo en que las condiciones de la aminación reductiva en la actual solicitud son básicas y no ácidas y que estas condiciones generan un cambio drástico y generan un efecto sorprendente.

Sin embargo si nos remitimos a la descripción (folios 14-21), en donde se habla del paso a) de la reacción (aminación reductiva) , más particularmente en el folio 17 , página 12 líneas 10-15 se habla que dicho proceso se puede realizar, bajo condiciones "ácidas, básicas o neutras". Más aún si observamos detenidamente el folio 18 líneas 24-25 y folio 19 líneas 1-8 en donde se dice que " Si R1 o R2 representan ambos un grupo protector, y si el compuesto de la fórmula IIb es una base libre, no se requiere la presencia de una base. Sin embargo si R1 es hidrógeno y R2 es un grupo protector, se puede agregar no más de un equivalente molar de una base. Con el objeto de evitar la racemización la reacción se realiza utilizando menos que una cantidad equimolar de una base. Si R1 y R2 son cada uno hidrógeno no se observa racemización". Es decir la presencia de condiciones básicas en la reacción no son necesarias y la aminación reductiva puede realizarse tanto en condiciones ácidas, básicas y neutras para cumplir con el mismo objetivo.

En cuanto a las ventajas enunciadas por el solicitante que se obtienen con este procedimiento encontramos lo siguiente:

- El procedimiento descrito en la anterioridad (Ver folio 165, D2) implica el uso del anillo tetrazol en la primera etapa de la reacción por lo que : no se utiliza una azida, no hay contaminación del medio ambiente ya que no utiliza compuestos de organoestaño, por lo que el riesgo de contaminación del

producto final (y de intermediarios posteriores) con cantidades traza de componentes de estaño es mucho más bajo.

- El procedimiento descrito en la anterioridad posee las mismas etapas de reacción que las reclamadas en la actual solicitud.
- En la descripción no hay información sobre los rendimientos del producto de acuerdo con el procedimiento reivindicado y mucho menos que sean más altos por la variación de las condiciones ácidas a básicas en la aminación reductiva.
- Y por último en cuanto a la producción de productos enantioméricamente puros, el procedimiento descrito en la anterioridad demuestra que el producto obtenido no es una mezcla racémica sino un enantiómero óptico puro de configuración (S).

En vista de todo lo anterior se observa claramente que el problema planteado en la actual solicitud , ya había sido resuelto por el procedimiento divulgado en D2 , ya que a la luz de este documento, la persona experta en la materia conocía de antemano que por la incorporación del anillo tetrazol en la fase inicial de la reacción y por la aminación reductiva, se solucionaba las dificultades técnicas planteadas en la actual solicitud.

Por lo tanto los documentos reseñados si afectan el nivel inventivo y el objeto de la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5399578	10	Nivel inventivo
D2	US5260325	1-9	Nivel inventivo
D4	Química orgánica Ralph y Joan Fessenden Grupo Editorial Iberoamericana. . Sección 11.15. Oxidación de aldehídos y Cetonas.	4,7,9	Nivel inventivo.
D5	T.W. Greene, P.Wutz Protective Groups in Organic Synthesis 3ª Edición, John Wiley and Sons	8-12	Nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 1038	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--