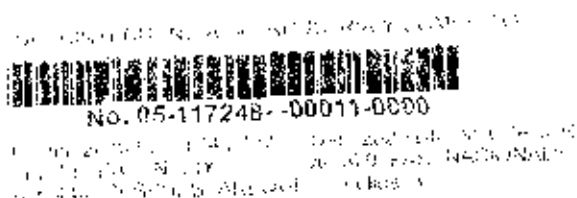


CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA



Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **05.117.248**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para: **METODO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTO HETEROCICLICOS A PARTIR DE DERIVADOS DE TIUREA**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 3045 notificado el 5 de marzo de 2010, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Título de la invención

El solicitante respetuosamente manifiesta que el título modificado como respuesta a la última acción oficial describe claramente el objeto de la solicitud y en consecuencia solicita que se continúe el trámite con el título **METODO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTO HETEROCICLICOS A PARTIR DE DERIVADOS DE TIUREA**.

Aclaro a ese Despacho que la expresión "pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales R⁷" indica que los sustituyentes R¹⁵ y R¹⁷ pueden ser sustituidos o no.

Novedad

Dado que en el análisis de la novedad se establece si todos los elementos técnicos reivindicados en la presente solicitud estaban incluidos en el estado del arte, considero que la objeción por novedad que hace ese despacho no involucra todos los elementos técnicos característicos de la invención ya que D1 no divulga todos los compuestos

~~220~~
222

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

empleados en el método para preparar heterociclos de fórmula I ni las etapas que permiten obtener los compuestos según la invención.

Nivel inventivo

Argumenta su Despacho que la solicitud en estudio se diferencia de D3 porque el anillo A puede ser diferente de fenilo, se presentan diferentes sustituciones en los anillos y X además puede ser nitrógeno. Concluye con respecto al documento D3 que la reivindicación es obvia porque la persona versada en la materia técnica incluiría otros anillos aromáticos análogos del fenilo sustituidos, con el objeto de proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos heterocíclicos de mas de cinco miembros.

Por otra parte argumenta ese despacho que el documento D4 enseña la forma de resolver el problema cuando X es nitrógeno.

Cabe reiterar los argumentos presentados como respuesta del a las objeciones hechas por su despacho en el anterior oficio de fondo.

La etapa clave de la reacción de ciclización descrita en la presente invención es la reacción TsCl. Sobre este punto, pongo de presente a su Despacho que es muy relevante con cual de las posiciones (azufre de la tiourea, nitrógeno de la tiourea o con X = nitrógeno o azufre) de la molécula va a reaccionar el TsCl. En efecto, la carbodiimida y el producto final se obtienen solamente si el TsCl reacciona con el azufre de la tiourea tal como se observa en el esquema 2 del artículo de Gue-Jae Lee et al (Bull. Korean Chem. Soc. 2002, Vol 23, No. 1, 19-20).

Por su parte, el artículo de Kim et al (Tetrahedron 57 (2001) 7137-7141) muestra que el producto de la reacción de ciclización es muy sensible a pequeños cambios en el material de partida así como las condiciones de reacción; por ejemplo, la base utilizada (tabla 1) o el patrón de sustitución del material de partida (tabla 2, esquema 1 y 2 en Kim et al y tabla 1 y esquemas 1 y 2 en Lee et al).

En este orden de ideas, una persona versada en la materia no podría y no sabría que productos serían obtenidos mediante el cambio de las propiedades nucleofílicas del grupo X, esto es, mediante el uso de NR5 o azufre en lugar de oxígeno, toda vez que dicha persona versada no sabría en que posición de la molécula reacciona el TsCl y tampoco sabría si la carbodiimida se formaría finalmente.

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Dada la importancia de la reacción de ciclización de conformidad en la presente invención, la misma no resulta obvia ni podría derivarse evidentemente de los documentos D3 ni D4 por cuanto estos documentos no sugieren al técnico medio en la materia en qué posición de la molécula reacciona el TsCl y tampoco podría prever con certeza si se formaría la carbodiimida.

Es claro que el documento D3 no sugiere cómo modificar el estado de la técnica de tal forma que se llegue al proceso reivindicado por el solicitante. Respetuosamente considero que la apreciación del señor examinador es muy general y en su análisis no indica cómo D3 sugeriría al técnico medio incluir "otros anillos aromáticos análogos" y cuales específicamente.

En consecuencia, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que la misma cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A No. 7A-09

Teléfonos: 7560770

19 JUL. 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05-117248

Clasificación Internacional (IPC): C07D 233/50, 265/08, 235/30

Concepto Técnico No. 03341

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/004955

Fecha de Presentación Internal. 10 de Mayo de 2004

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 33 a 57 y 62 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 58 a 61 como se radicó inicialmente
Folios 53 a 56 modificadas
Folios 190 a 192 modificadas

Prioridad: Folios: 01
22 de Mayo de 2003, DE, 10323701.1

Respuesta del solicitante: Folios: 185 a 187, Folios: 225 a 227

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 22 de Mayo de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la invención: método para la síntesis de compuestos heterocíclicos a partir de derivados de tiourea

Problema Técnico Planteado: proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros y que los correspondientes intermedios de tiourea, portadores de al menos de un sustituyente arilo en uno de los nitrógenos de la tiourea, de lugar al cierre del anillo de forma selectiva proporcionando, con la pérdida del azufre de la tiourea, un producto de ciclización.

Solución: un procedimiento de preparación de compuestos heterocíclicos a partir de isotiocianatos y aminas primarias, obteniendo la tiourea correspondiente y posteriormente en presencia de una base y ácido sulfónico obtener un compuesto heterocíclico con un anillo de más de cinco miembros.

IPC: C07D 233/50, 265/08, 235/30, 409/12, 495/04, 413/12, 277/18, 265/18

4. De la solicitud de Patente

El título de la solicitud se encuentra de forma general y amplia, se sugiere expresar el objeto de la solicitud presentada.

El solicitante al referirse por ejemplo a las sustituciones de R15 y R17, enuncia que el carbociclo aromático de seis miembros y el anillo de tiofeno, afirma que *pueden* estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 radicales R7, sin embargo no afirma si pueden estar o no sustituidos o sólo están sustituidos.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 22 de Mayo de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 22/05/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	CO: 04-120498 WO 03/101984	Tiofenos sustituidos, método para su producción, su uso como un medicamento o reactivo como diagnóstico y un medicamento que los comprende	Fecha de prioridad: 04/06/2002
D3	Bull Korean Chem. Soc., 2002, Vol 23, No 1, páginas 19-20	Investigation of the cyclization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas: Mitsunobu conditions vs TSCl/NaOH system	2002
D4	Chem Rev., 198, Vol 81 No 4	Carbodiimide Chemistry: recent advances	1981

D2 da a conocer tiofenos sustituidos, método para su producción, su uso como un medicamento o reactivo de diagnóstico y un medicamento que los comprende.

D3 se refiere a la investigación sobre la ciclización del N-(2-hidroxietil)-N'-feniltioureas: condiciones de Mitsunobu versus el sistema TsCl/NaOH

D4 se refiere a los recientes avances en la química de carbodiimidas, síntesis y formación de heterocíclicos.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante no modifica el capítulo reivindicatorio, por lo cual la decisión tomada por este Despacho se basa en las reivindicaciones de los Folios 190-192 de la presente solicitud.

El solicitante en el Folio 225 se refiere al título de la solicitud y expresa que el trámite sea continuado con el título MÉTODO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS A PARTIR DE DERIVADOS DE TIOUREA.

El solicita argumenta en el Folio 225 sobre novedad: "considero que la objeción por novedad que hace ese despacho no involucra todos los elementos técnicos

característicos de la invención ya que D1 (sic), no divulga todos los compuestos empleados en el método para preparar heterociclos de fórmula I, ni las etapas que permiten obtener los compuestos según la invención".

Esta Oficina hace referencia al documento D2, el cual fue utilizado para afectar la novedad de la solicitud presentada.

El documento D2 si involucra todos los elementos técnicos característicos del proceso de la reivindicación 1, como es hacer reaccionar un isotiocianato con una amina primaria para dar un derivado de tiourea y convertirlo en el compuesto de la fórmula I; usando cloruro de p-toluen de sulfonilo en presencia de una base, cuando A es tiofeno y X es nitrógeno. (Ver cuadro de novedad). Cabe destacar además que los compuestos de inicio y finales son los mismos en D2 y en la solicitud presentada, careciendo por lo tanto de novedad.

Como mencionó el solicitante en el Folio 47, "las solicitudes WO 03101984 (CO-04-120498) y WO 030534343 describen compuestos que se pueden preparar mediante el procedimiento anteriormente descrito en este documento", lo cual indica que el método ya era conocido.

El solicitante en el Folio 226 se refiere a nivel inventivo: "La etapa clave de la reacción de ciclización descrita en la presente invención es la reacción TsCl. Sobre este punto, pongo de presente a su Despacho que es muy relevante con cual de las posiciones (azufre de la tiourea, nitrógeno de la tiourea o con X=nitrógeno o azufre) de la molécula va a reaccionar con TsCl. En efecto la carbodimida y el producto final se obtienen solamente si el TsCl reacciona con el azufre de la tiourea tal como se observa en el esquema 2 de artículo de Gue-Jae Lee et al (Bull. Korean Chem. Soc. 2002, Vol 23, No 1, 19-20).

La reacción de TsCl en medio básico, de acuerdo con D3, ejemplifica tres vías para la producción de los compuestos heterocíclicos de acuerdo con los sustituyentes empleados, en uno de ellos a partir del compuesto 2, el intermediario se cicla por que del oxígeno cede dos electrones (característica de un nucleofílico) sobre el carbono de la carbodidimida y formar el compuesto heterocíclico (tautómero) (Ver esquema 2, compuesto 5, Folio 212). La única diferencia es que el solicitante emplea nitrógeno o azufre (amina o tiol), siendo obvio para el experto en la materia emplearlos, puesto que dichos elementos químicos (O, S, N) se consideran análogos debido a su electronegatividad y la presencia de electrones libres que permiten que en las reacciones actúen nucleofílicamente.

Por su parte, el artículo de Kim et al (Tetrahedron 57 (2001) 7137-7141) muestra que el producto de la reacción de ciclización es muy sensible a pequeños cambios en el material de partida así como las condiciones de reacción; por ejemplo, la base utilizada (tabla 1) o el patrón de sustitución del material de partida (tabla 2, esquema 1 y 2 en Kim et al y tabla 1 y esquemas 1 y 2 en Lee et al)

Este documento citado por el solicitante, aunque no fue utilizado para el estudio de nivel inventivo, es un documento que en la tabla 1, enseña que la mejor base con mayor rendimiento obtenido es el hidróxido de sodio tal y como se utilizó en la solicitud presentada. Esto guiaría al experto en la materia a usar de preferencia el hidróxido de sodio en la reacción de ciclización con TsCl.

El solicitante en el Folio 226 argumenta: "Una persona versada en la materia no podría y no sabría que productos serían obtenidos mediante el cambio de las propiedades nucleofílicas del grupo X, esto es, mediante el uso de NR5 o azufre en

lugar de oxígeno, toda vez que dicha persona versada no sabría en qué posición de la molécula reacciona el TsCl y tampoco sabría si la carbodiimida se formaría finalmente"

El solicitante no enseña los compuestos intermediarios de la reacción de la presente solicitud que permitan evidenciar una diferencia frente al Estado de la Técnica, la cual sí enseña la formación de carbodiimidas en las reacciones de ciclización con TsCl y NaOH. Además, el principio y características de la reacción son las mismas que las del Estado de la Técnica, con la diferencia del empleo de otros elementos químicos nucleofílicos como son nitrógeno y azufre.

El solicitante en el Folio 227 afirma: "La reacción de ciclización de conformidad en la presente invención, la misma no resulta obvia ni podría derivarse evidentemente de los documentos D3 o D4, por cuanto estos documentos no sugieren la técnica medio en la materia en que posición de la molécula reacciona el TsCl y tampoco podía prever con certeza si se formaría la carbodiimida" y continúa: "Es claro que el documento D3 no sugiere cómo modificar el estado de la técnica de tal forma que se llegue al proceso reivindicado por el solicitante. Respetuosamente considero que la apreciación del señor examinador es muy general y en su análisis no indica cómo D3 sugeriría al técnico medio incluir "otros anillos aromáticos análogos" y cuáles específicamente

La reacción de ciclización con TsCl en presencia de una base como hidróxido de sodio de compuestos tiourea, para obtener estructuras heterocíclicas con oxígeno como heteroátomo, ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica (D3). El solicitante lo único que modifica, es la función alcohol por amino y tior, las cuales se consideran análogas por la presencia de electrones libres que actúan como nucleófilos (D4), sin presentar por lo tanto actividad inventiva.

El solicitante a partir de D3 modificaría los diferentes sustituyentes de R1, R2, R3 y el fenilo, con el fin de obtener otros compuestos heterocíclicos.

El solicitante en el Folio 227: "Solicito conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que la misma cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

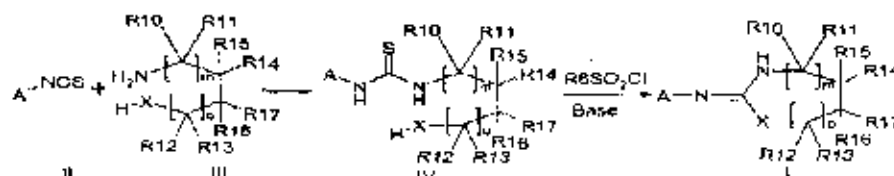
De acuerdo al estudio de patentabilidad de la presente solicitud, la solicitud no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I, que comprende:



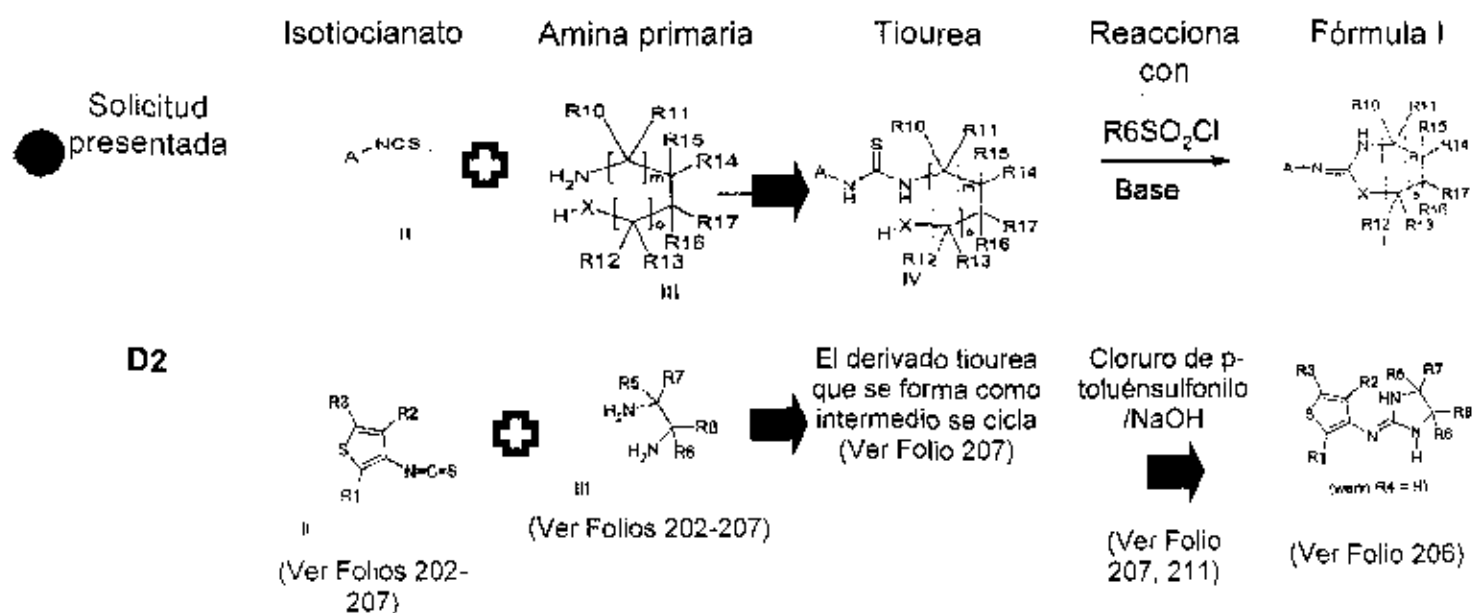
- a) Hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV y

- b) Convertir la tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I

Cuando X es nitrógeno y A es tiofeno

La característica esencial del proceso de preparación de la solicitud presentada, ya se encontraba divulgada previamente en D2, pues este documento describe el método para la preparar compuestos de fórmula I, el cual consiste en hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II (A es tiofeno) (Ver Folios 202-207-D2) con una amina primaria de la fórmula III (Ver Folios 202-207) para producir una tiourea (Ver Folio 207) y que se convierte en el compuesto de la fórmula I, usando cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base (Ver Folios 207, 211), sin ser por lo tanto la reivindicación 1 nueva.

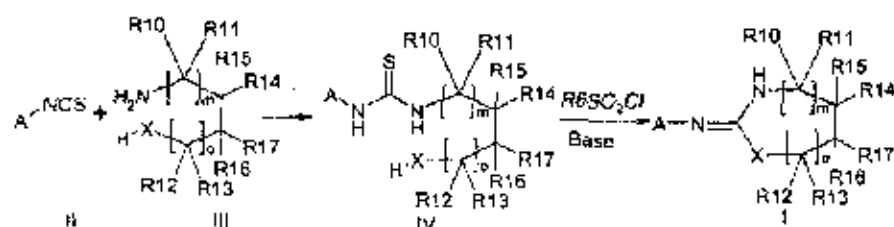
Reacciones "Novedad"



Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I, que comprende:



- Hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV y
- Convertir la tiourea de la fórmula IV, usando cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I

El Estado de la técnica más cercano es D3, que da a conocer un procedimiento de preparación, para los compuestos N-(2-hidroetil)-N'-feniltioureas, y el cual consiste en

hacer reaccionar un isotiocianato con una amina primaria (Ver Folio 135, esquema 1, parte 1) para producir una tiourea de fórmula 3 (Ver Folio 135, esquema 1, 3) y que es posteriormente ciclizada con cloruro de toluensulfonilo, en presencia de una base (hidróxido de sodio) (Ver Folio 135, columna 1, últimos párrafos y esquemas) para obtener el compuesto de fórmula 4 y donde X puede ser azufre u oxígeno.

Los compuestos del proceso del esquema 1, como son el 1, 2 y 4 de D3 son equivalentes con los de la solicitud presentada, con la diferencia que el solicitante los excluye en la reivindicación 1 de la solicitud presentada.

El proceso de preparación objeto de esta solicitud, se diferencia del método de D3, en que el anillo A puede ser naftilo y heteroarilo, las diferentes sustituciones de los anillos y en que X además puede ser es nitrógeno.

El hecho de incluir estas sustituciones y otros anillos aromáticos en los compuestos empleados en el proceso de preparación, logra un procedimiento alternativo para obtener compuestos heterociclos de más de cinco miembros.

El Problema Técnico Objetivo era proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros.

D4 enseña la forma de resolver el problema técnico, pues divulga que el nitrógeno puede ser empleado como agente nucleofílico, como por ejemplo en las reacciones de ciclización en presencia de una carbodilimida. (Ver páginas 600 y 601, Folios 215 y 216).

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros" incluirla "otros anillos aromáticos análogos del fenilo sustituidos", en el proceso que enseña D3, y emplearía el nitrógeno como nucleófilo, logrando de esta forma el proceso de preparación objeto de esta solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2-8, no mencionan alguna característica que haga inventiva al proceso de preparación de la reivindicación 1, por lo cual se consideran que no tienen nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior el procedimiento de preparación de la solicitud presentada se deriva de forma obvia del estado de la técnica, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

8. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 8 (folios: 190 a 192)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No.03341	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---