

HUMBERTO RUBIO & CIA.**ABOGADOS****Expediente No. 05-123310****Página 2 de 7**

Teniendo en cuenta lo anterior nos permitimos indicarle al examinador:

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención actualmente reivindicada se refiere a un proceso de una sola parte para la preparación de compuestos 3-aril-butil-amina sustituidos de la fórmula general I, en donde los compuestos 3-aril-but-enil-amina sustituidos de la fórmula general III son hidrogenados con la participación de un catalizador metálico e hidrógeno (reivindicaciones 88-91).

En otro de sus aspectos, la invención actualmente reivindicada se refiere a un proceso de dos pasos para la preparación de 3-aril-butil-amina de la fórmula general I, caracterizado porque en el paso a) compuestos de 1-amino-3-aril-butan-3-ol de la fórmula general II son sometidos a una reacción de eliminación en presencia de un ácido para obtener compuestos 3-aril-but-3-enil-amina de la fórmula general III, y en el paso b) dichos compuestos luego reaccionan de acuerdo con el proceso de una sola parte antedicho (reivindicaciones 1-55).

Un objetivo del proceso es obtener pureza enantiomérica en el caso de los compuestos sustituidos estereo-químicamente puros empleados [cf. equivalente de EE.UU. US 7,417,170 B2 de actual WO 2004/108658, columna 1, líneas 53-55].

2.1 El documento D1 describe la deshidratación de alcoholes terciarios estructuralmente similares con ácidos mediante un paso de eliminación [cf. D1, columna 3, línea 60, y columna 4, líneas 6-9]. Dicho documento no hace mención de ningún paso de hidrogenación.

2.1.1 Como se menciona más arriba, un aspecto de la presente invención reivindicada es el proceso de dos pasos para la preparación de compuestos 3-aril-butil-amina sustituidos.

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que el paso de eliminación a), y el paso de hidrogenación b), en combinación, se pueden llevar a cabo mediante un procedimiento de un sólo recipiente [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 47-49]. D1 no da indicio alguno de que tal combinación se pueda llevar a cabo de acuerdo con la presente invención.

El paso de eliminación a) produce tanto (3-aril-pent-3-enil)-amino deseado como una menor, pero aún así indeseada cantidad de productos secundarios, compuestos 3-aril-pent-2-enil)-amino (es decir, compuestos con una estructura molecular similar a aquella de la fórmula III de acuerdo con la presente invención, pero teniendo un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, como se muestra más abajo).

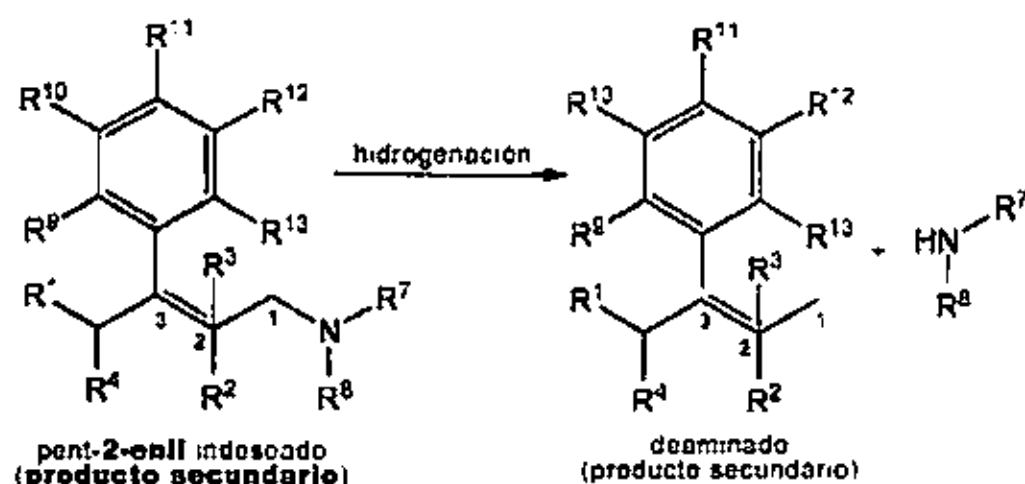
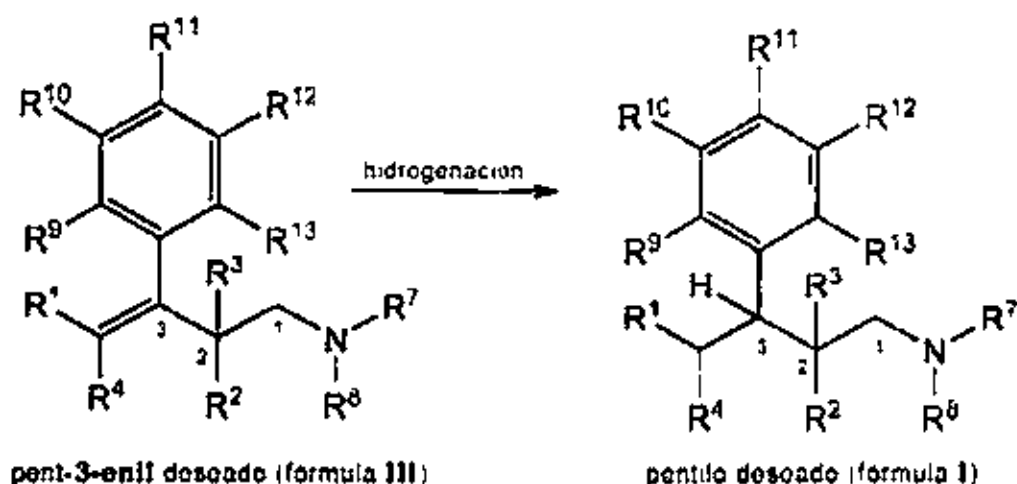
HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 05-123310

Página 3 de 7

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que estos productos secundarios (Z,E)-dimetil-(3-ari-pent-2-enil) del paso de eliminación a) no pueden hidrogenarse en el doble enlace bajo condiciones de hidrogenación (paso b)) usadas de acuerdo a la presente invención. Más bien, se observó una pérdida del grupo dimetilamino [cf. US 7,417,170 B2, columna 26, líneas 61-67; columna 27, líneas 1-5].



Durante el análisis posterior, por ejemplo, mediante la precipitación de los compuestos hidrogenados con gas de ácido clorhídrico en solventes orgánicos, los compuestos deaminados no pueden formar sales debido a la falta un átomo de nitrógeno, y, por consiguiente, permanecen disueltos en el líquido madre orgánico, y así, se pueden separar fácilmente de los compuestos hidrogenados deseados de la fórmula I [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 12-15].

Es más, como resultado no se puede producir ninguna racemización: incluso si el material inicial usado en el paso de hidrogenación aún contuviera residuos de compuestos (Z,E)-dimetil-(3-aryl-pent-2-enil)-amina indeseados, éstos no se convertirían en estereoisómeros indeseados de los compuestos de la fórmula I mediante hidrogenación, sino que, en su lugar deaminados en productos secundarios fácilmente separables [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 16-19].

Por consiguiente, es posible emplear productos directamente obtenidos de la reacción de eliminación en el posterior paso de hidrogenación sin previa purificación [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 6-7]. Estos sorprendentes resultados no son sugeridos en D1.

2.1.2 Más aún, se descubrió sorprendentemente que la eliminación e hidrogenización en combinación puede realizarse en un procedimiento de un sólo recipiente, porque en la razón Z,E de los compuestos (Z,E)-(2RS)-dimetil-(3-aryl-2-metil-pent-3-enil)-amino no influye en la razón de diastereómeros de los productos finales hidrogenados como lo habría esperado un examinador en el arte. Por lo tanto, no es necesario aislar los productos Z puros después del paso de eliminación [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 50-55].

D1 no contiene enseñanzas en cuanto a que el paso de eliminación, de acuerdo con la presente invención, puede llevarse a cabo en combinación con un paso de hidrogenación en un procedimiento de un sólo recipiente, menos aún que la razón Z,E de los compuestos (Z,E)-(2RS)-dimetil-(3-aryl-2-metil-pent-3-enil)-amino no tenga influencia alguna en la razón de diastereómeros de los productos finales hidrogenados.

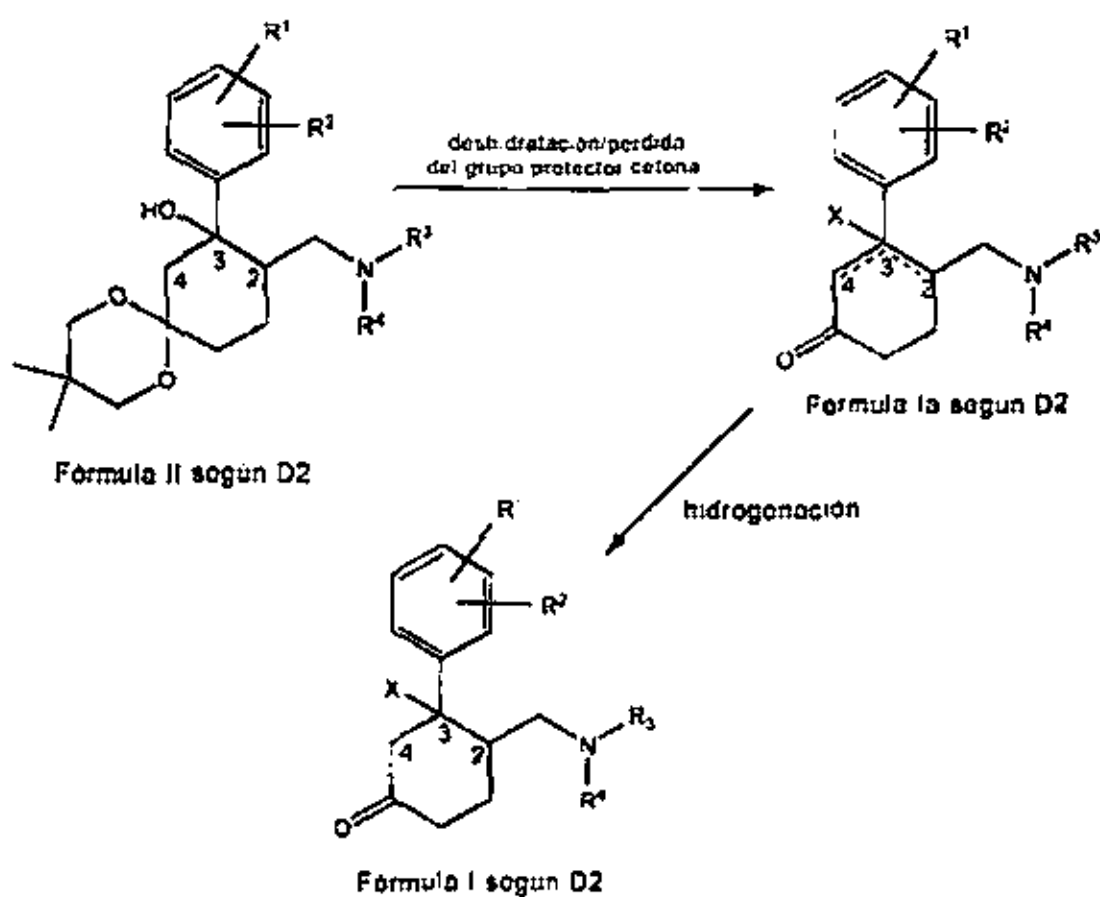
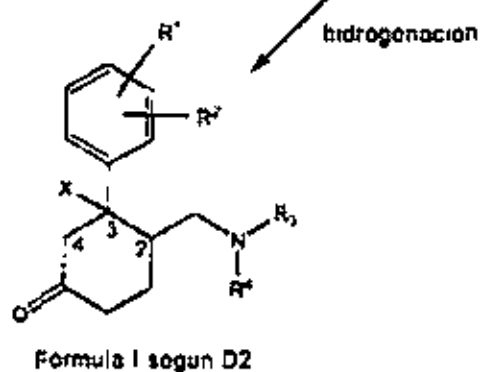
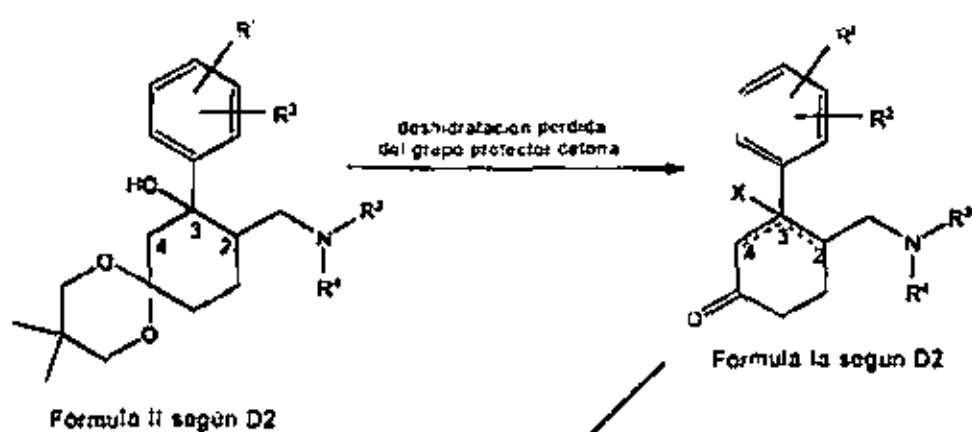
2.2 Los sorprendentes resultados antedichos tampoco son sugeridos en D2, documento que se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona.

D2 describe un proceso para la deshidratación de compuestos de la fórmula Ia. Dichos compuestos de la fórmula Ia luego son hidrogenados en un segundo paso con hidrógeno catalíticamente activado para dar lugar un producto de acuerdo con la fórmula I, donde X representa H [cf. D2, columnas 6 y 7].

HUMBERTO RUBIO & CIA.**ABOGADOS**

Expediente No. 05-123310

Página 5 de 7



2.2.1 Los compuestos de la fórmula Ia, de acuerdo con D2, tienen un doble enlace entre átomos de carbono 2 y 3 (tipo pent-2-enil) o bien un doble enlace entre átomos de carbono 3 y 4 (tipo pent-3-enil). Ambos tipos de compuestos están sujetos al siguiente paso de hidrogenación. Así, en contraste con la presente solicitud, los compuestos con un doble enlace entre los átomos de carbono 2 y 3, que son productos secundarios indeseados del paso de eliminación a), de acuerdo con la presente invención, también son hidrogenados sin perder el grupo dimetilamino.

Por consiguiente, el proceso de acuerdo con D2 no se puede llevar a cabo en un procedimiento de un sólo recipiente, puesto que la mezcla de reacción obtenida después del paso de deshidratación debe ser purificada por las razones antes mencionadas.

Es más, tampoco es posible un procedimiento de un sólo recipiente puesto que la racemización puede suceder en el átomo de carbono 2 que lleva dicho grupo dimetilamino y la mezcla de estereoisómeros resultante debe separarse en un paso adicional para obtener un estereoisómero puro.

2.2.2 Más aún, el proceso de acuerdo con D2 sólo se refiere a compuestos cíclicos. Por consiguiente, la sustitución con respecto al doble enlace en el anillo ciclohexanona siempre tendrá una configuración Z (cis).

En consecuencia, el resultado sorprendente de acuerdo con la presente invención en cuanto a que la razón Z,E de los compuestos (Z,E)-(2RS)-dimetil-(3-ari-2-metil-pent-3-enil)-amina no tiene efecto alguno en la razón de diastereómeros de los productos finales hidrogenados tampoco se podría derivar de D2.

2.2.3 Es más, D2 sólo se refiere a la preparación de productos racémicos a partir de un material inicial racémico. En consecuencia, D2 no se relaciona con la preparación de compuestos enantiopuros, lo cual era el objetivo de la presente solicitud.

De acuerdo con la presente invención, especialmente deseados son 3-ari-butilaminas de configuración (R,R) enantiopuros de la fórmula general I. Se descubrió que el contenido del diastereómero deseado obtenido luego del paso de hidrogenación se puede aumentar hasta un 90% [cf. US 7,417,170 B2, columna 27, líneas 20-37].

No hay referencia alguna en D2 de que los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de una forma estereo-selectiva, menos aún de que el contenido del diastereómero de configuración (R,R) deseado obtenido luego del paso de hidrogenación pueda ser aumentado en hasta un 90%. Especialmente en el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 08-123310
Página 7 de 7

campo de investigaciones de fármacos, una alta enantiopureza de los compuestos objetivo deseados es altamente deseable.

En resumen, un examinador en el arte con conocimiento de las enseñanzas de D1 o de las enseñanzas combinadas de D1 y D2, no habría llegado a la materia de la reivindicación 1 ó 55 y, así, estas enseñanzas no vuelven obvia la materia de la reivindicación 1 ó 55.

La materia de las reivindicaciones 1 y 55 no es sólo novedosa con respecto al arte previo citado, sino que también tiene nivel inventivo. Lo mismo aplica a todas las otras reivindicaciones que son directa o indirectamente dependientes de la reivindicación 1 ó 55.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

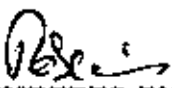
II. **Anexo:**

Páginas Nos. 23, 24, 88 y 112.

III. **Petición:**

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,


HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.G. 17*192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

- (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 (E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 5 (E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 [3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 (Z)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 (E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 10 (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 (Z)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 (E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 {3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 15 (Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
 dimetilamina,
 (E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
 dimetilamina,
 (Z,Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
 20 dimetilamina,
 (Z)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
 dimetilamina,
 (E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
 dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-[3-[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil]-
dimetilamina.

preferentemente;

- 5 3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol
(E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol
(Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
10 (E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
15 (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
20 en particular,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
25 (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

- (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina.

17. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula III, por lo menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo siguiente:

- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-

fenol,

- 10 • (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- 15 propil)-fenol,
- (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-
- fenol,
- (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 20 • (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil- propil)-fenol,
- (E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- propil)-fenol,
- 25 • (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,

- (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- 5 propil)-fenol,
- (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-
- fenol,
- (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 10 • (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil- propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- propil)-fenol,
- 15 • (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- [3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3- enil]-dimetilamina,
- 20 • (Z)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- {3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-
- 2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

230
230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO

ASUNTO

Radicación	05123310
Trámite	002
Evento	379
Actuación	430
Oficio	007
Folios	007

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/008027
Fecha de Presentación Interna: 04-06-2004

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

Descripción: Folios: 11 a 82 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 83 a 131 (como se radicó inicialmente)
Folios: 226 a 229 Modificadas.

Respuesta del solicitante Folios: 219 a 225

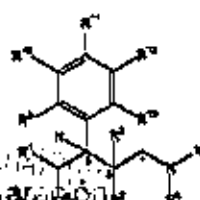
Prioridad: Folio 1 (06-06-2003, DE 103 26 097.8).

Objeto de la invención

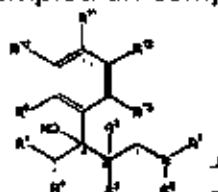
Título de la solicitud: Procedimiento para la preparación de un compuesto sustituido 3-aril-butil-amina.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Un procedimiento para preparar un compuesto sustituido 3-aril-butil-amina.

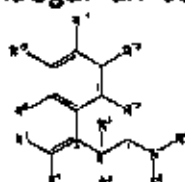
Reivindicaciones 1-91 : Procedimiento para la preparación de un compuesto 3-aril-



butil-amina substituida de la fórmula I siguiente, caracterizado porque en una primera etapa (a) se emplea un compuesto 1-amino-3-aryl-butan-3-ol de la



fórmula general II siguiente, al cual se le adiciona un ácido para entregar un compuesto 3-aryl-but-3-enil-amino substituida de la fórmula general



III y en una segunda etapa b) se hidrogena el compuesto de fórmula III con participación de un catalizador metálico e hidrógeno para entregar un compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procedimiento para la preparación de compuestos derivados de 3-aryl-butil-amina sin la desventaja de que la preparación del compuesto cloruro se desarrolle empleando agentes de cloración comparativamente agresivos, tal como cloruro de tionilo, sin riesgo de incendio y sin riesgo para la salud por los reactivos de hidrogenación, que tenga un buen rendimiento y que permita obtener compuestos enantioméricamente puros

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para preparar un compuesto 3-aryl-butil-amina substituida en la que se utiliza un compuesto de fórmula II al cual se le adiciona un ácido para entregar un compuesto 3-aryl-but-3-enil-amino substituida de la fórmula general III y en una segunda etapa b) se hidrogena el compuesto de fórmula III con participación de un catalizador metálico e hidrógeno para entregar un compuesto de fórmula I.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07C217/62.

De la solicitud de Patente

Descripción.

En las hojas de los folios 16 a 18 se encuentra texto ilegible.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se encuentran errores como :

- En el folio 84, línea 12 para R15 se dice que es ort-OCOalquiloC₁₋₃ por orto-OCOalquiloC₁₋₃ ~~bx~~
- En el folio 85, líneas 3-4 se encuentra "un compuesto 1-amino-3-aryl-butan-3-3-ol". Se debe corregir por 1-amino-3-aryl-butan-3-ol. ~~uo~~

En el folio 88, línea 13 ; Folio 88, línea 9; folio 113, línea 9 , se encuentra el término solvente. Se debe corregir por solvato. OK

- El capítulo reivindicatorio en las reivindicaciones 2,4,5,6,7,8, 9,10, 11,15,16,17, 34,36,37,43,44,46,47,48,49,51,57,58,60,61,62,63,64,65,69,70,78,79,80,82,83,84, 85, 90, 91, cuando se encuentran los términos "preferentemente y en particular junto con sus definiciones" no permiten definir de manera clara el objeto de lo que se desea reclamar .

Por lo tanto se sugiere al solicitante para dar más claridad al capítulo reivindicatorio tener en cuenta las siguientes observaciones.

- En la reivindicación 2 eliminar la frase de la línea 18. OK
- En la reivindicación 4 eliminar la frase de la línea 8. OK
- NO - En la reivindicación 5 eliminar la frase de las líneas 18 a 20.
- NO - En la reivindicación 6 eliminar la frase desde " , preferentemente entre...C₂H₅", líneas 2 y 3.
- NO - En la reivindicación 7 eliminar la frase de las líneas 11-12.
- NO - En la reivindicación 8 eliminar la frase de las líneas 17-18.
- NO - En la reivindicación 9 eliminar la frase desde " ...preferentemente saturado... ciclohexilo", líneas 23 a 24.
- OK - En la reivindicación 10 eliminar las frases de las líneas 8, 12 a 25.
- OK - En la reivindicación 11 eliminar las frases del folio 90 las líneas 7, 10 a 15 y líneas 18 a 19 y las frases del folio 91, líneas 1 a 3 ,10, y 12 a 25.
- OK - En la reivindicación 15 eliminar en el folio 95 las líneas 10 a 25 y en el folio 98 las líneas 1 a 3.
- OK - En la reivindicación 16 eliminar en el folio 97 las líneas 18 a 25 , en el folio 98 las líneas 1 a 25 y en el folio 99 línea 1 .
- OK - En la reivindicación 17 eliminar en el folio 100 las líneas 22 a 25 , en el folio 101 las líneas 1 a 25 y en el folio 103 las líneas 1 a 17
- OK - En la reivindicación 34 eliminar la frase de la línea 19 desde " ... preferentemente mayor que 30%, en particular mayor que 35%."
- NO - En la reivindicación 36 eliminar la frase de las líneas 5 y 6 desde "...preferentemente entre 3 y 8 horas , en particular entre 4 y 6 horas".
- NO - En la reivindicación 37 eliminar la frase de las líneas 11 y 12 desde " preferentemente 45 y 80 °C, en particular entre 50 y 60 °C".
- OK - En la reivindicación 43 eliminar la frase de la línea 20 .
- OK - En la reivindicación 44 eliminar la frase de la línea 25.
- OK - En la reivindicación 46 eliminar la frase de la línea 10 desde " ... preferentemente 5% en peso"
- SI - En la reivindicación 47 eliminar la frase de la línea 15 .
- SI - En la reivindicación 48 eliminar la frase de las líneas 19 a 20 (... en particular, un gas inerte nitrógeno".
- NO - En la reivindicación 49 eliminar en el folio 110, las líneas 1 y 2 desde (... (0.3-1.0 Mpa), preferentemente 4-7 bar (0.4 a 0.7 Mpa), en particular 5 bar (0,5 Mpa). y las líneas 5 y 6 desde (... (0.05-0.3Mpa), preferentemente 0.75 - bar (0.075-0.2 Mpa), en particular 1 bar (0.10 Mpa)).
- OK - En la reivindicación 51 eliminar en el folio 110 la frase de la línea 16.
- OK - En la reivindicación 57 eliminar la frase de la línea 5.
- OK - En la reivindicación 59 eliminar la frase de la línea 17.
- OK - En la reivindicación 60 en el folio 115, eliminar las frases de las líneas 2 a 3 desde donde dice "preferentemente". SI
- OK - En la reivindicación 61 eliminar la frase de las líneas 10 a 11 (... preferentemente de CH₃, C₂H₅, i-propilo o n-propilo, en particular de CH₃ o C₂H₅) .

- OK En la reivindicación 62 eliminar la frase de las líneas 18 y 19 desde (... preferentemente de H, CH₃, C₂H₅, i-propilo, o t-butilo, en particular de H, CH₃ o C₂H₅).
- OK En la reivindicación 63 eliminar en el folio 115 la frase de la línea 25 y en el folio 116 la línea 1.
- OK En la reivindicación 64 eliminar la frase de las líneas 8 a 9 desde "preferentemente saturado y sin sustituir en particular ciclohexilo).
- OK En la reivindicación 65 en el folio 116 eliminar las frases de las líneas 19, y 21 a 25, y en el folio 117 desde la línea 1 hasta la línea 9.
- OK En la reivindicación 66 eliminar las frases del folio 117 de las líneas 15 a 18 desde "preferentemente CH₃, C₂H₅ ó C₃H₇, en particular CH₃ o C₂H₅", de las líneas 19 a 20 desde "preferentemente entre H, CH₃, C₂H₅, i-propilo, o t-butilo en particular de H o CH₃ o C₂H₅", eliminar las líneas 21 a 25, en el folio 118 eliminar las líneas 3, 9 a 11, 18, y 20 a 25 y en folio 119 las líneas 1 a 9.
- En la reivindicación 68 en el folio 121 eliminar las líneas 23 a 25 y en el folio 122 eliminar las líneas 1 a 16.
 - En la reivindicación 70 en el folio 124 las líneas 13 a 25, folio 125 las líneas 1 a 25 y en el folio 126 las líneas 1 a 8.
 - En la reivindicación 78 eliminar la frase de la línea 9.
 - En la reivindicación 79 eliminar la frase de la línea 15.
 - En la reivindicación 80 eliminar la frase de las líneas 19 a 20 desde "preferentemente platino, oro o paladio, en particular paladio".
 - En la reivindicación 82 eliminar la frase de la línea 5.
 - En la reivindicación 83 eliminar la frase de las líneas 8 a 10 desde "preferentemente entre 20 y 35°C, en particular a 25°C."
 - En la reivindicación 84 eliminar la frase de las líneas 14 a 15 desde "en particular un gas inerte nitrógeno".
 - En la reivindicación 85 eliminar la frase de las líneas 20 a 21 desde "(0.3-1.0 Mpa), preferentemente 4-7 bar (0.4-0.7MPa), en particular de 5 bar (0.5 MPa)" y la frase de las líneas 24 y 25 desde "(0.05-0.3 Mpa) preferentemente 0.75-2 bar (0.075, 0.2 Mpa) en particular 1 bar (0.10 Mpa)".
 - En la reivindicación 90 eliminar la frase de la línea 24 desde "preferentemente con ácido clorhídrico o ácido clorhídrico gaseoso".
 - En la reivindicación 91 eliminar la frase de las líneas 5 y 6 desde "preferentemente ácido clorhídrico o ácido clorhídrico gaseoso, en particular con ácido clorhídrico gaseoso".
 - Las reivindicaciones 1, 3, 9, 11, 53, 55, 56, 64 no son concisas cuando se encuentran términos como: mono o polisustituido, sustituido ya que no se definen los posibles sustituyentes que pueden tener los grupos involucrados en R1, R2, R3, R4, R7 y R8, R9 a R13, R14, R13, R17 y R18 ya que no se define ninguna estructura. Se sugiere al solicitante introducir al final de las reivindicaciones 1 y 56 esa definición de la siguiente manera

En donde alquilo y cicloalquilo la expresión sustituido se entiende como la sustitución de por lo menos un radical (es) hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH, u OH, y polisustituido como que la sustitución que ocurre varias veces, tanto en el mismo y en diferentes átomos, por sustituyentes idénticos o diferentes. Para cicloalquilo, el radical hidrógeno también puede estar reemplazado por -Oalquilo C₂₋₃, o alquilo C₂₋₃ (en cada caso mono- o polisustituido o sin sustituir). El sustento de esta definición se encuentra en los folios 18 y 19.

En donde en los anillos piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo bencilo o fenetilo expresión sustituido se entiende como una sustitución por R²³, OR²³, un halógeno, CF₃, CN,

NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo C₁₋₆ saturado, un alcoxi C₁₋₆, un cicloalcoxi C₃₋₆, un cicloalquilo C₃₋₆ o un alqueno C₂₋₆. En donde R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ representan hidrógeno, alquilo C1-10, fenilo, naftilo, fluorantenilo, flurorenilo, tetralinilo, indanilo, antracenilo, furano benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina, en donde los grupos aro y heteroarilo anteriormente mencionados pueden estar unidos via un grupo alqueno C₁₋₃ y pueden ser no sustituidos, mono o polisustituidos; o los radicales R²⁴ y R²⁵ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR₂₆, CH₂CH₂ ó (CH₂)₃₋₆. El sustento de estas definiciones se encuentra en los folios 19 a 20.

- En la reivindicación 64 se encuentra que R² y R³ forman conjuntamente un radical cicloalquilo C₃₋₆ saturado o insaturado. Esta definición no es congruente con la definición dada en la reivindicación 56 de la cual depende ya que en esta no se define que el cicloalquilo pueda ser insaturado. Se solicita realizar la corrección respectiva.

Respuesta a los argumentos del solicitante.

1. Modificaciones a las reivindicaciones.

"Se han detectado algunos errores tipográficos en las reivindicaciones, por tanto se presentan nuevas hojas Nos 23, 24, 88 y 112 que reemplazan las inicialmente presentadas".

Se le aclara al solicitante que al revisar las reivindicaciones de los folios 226 a 228 corregidas (páginas 23 a 24, 88 y 112), para las páginas 23, 24 y 112 no se logra visualizar a que reivindicaciones corresponden. Sin embargo para agilizar el trámite de la solicitud este Despacho realizó un nuevo análisis del capítulo reivindicatorio presentado inicialmente, tal y como se observa en el presente examen de fondo donde se le sugiere al solicitante realizar una serie de ajustes con el fin de dar claridad y conclusión al objeto de la solicitud. Por lo tanto se le sugiere al solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio ajustándolo a las observaciones realizadas por este Despacho junto con las correcciones realizadas en los folios 226 a 229.

2. Nivel inventivo

Las dos referencias citadas por el Examinador ya fueron citadas en el informe Internacional Preliminar sobre Patentabilidad. Dichas referencias al arte previo son:

D1 (EP0799819), correspondiente a la equivalente de EE.UU. US5811582, y D2 (WO01/49651, correspondiente a la equivalente de EE.UU. US6890959)

Teniendo en cuenta lo anterior nos permitimos indicarle al examinador:

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención actualmente reivindicada se refiere a un proceso de una sola parte para la preparación de compuestos 3-ari-butil-amina sustituidos de la fórmula general I, en donde los compuestos 3-ari-but-enil-amina sustituidos de la fórmula general III son hidrogenados con la participación de un catalizador metálico e hidrógeno.

En otro de sus aspectos...[ref. equivalente de EE.UU. US 7417170B2 de actual WO2004/108658, columna 1, líneas 53-55]. (Ver folio 220).

2.1 El documento D1 describe la deshidratación de alcoholes terciarios estructuralmente similares con ácidos mediante un paso de eliminación [cf. D1, columna 3, línea 60 y columna 4, líneas 6-9]. Dicho documento no hace mención de ningún paso de hidrogenación.

2.1.1. Como se menciona más arriba, un aspecto de la presente invención reivindicada es el proceso de dos pasos para la preparación de compuestos 3-*aril*-*butil*-amina sustituidos.

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente... D1 no contiene enseñanzas en cuanto a que el paso de eliminación, de acuerdo con la presente invención, puede llevarse a cabo en combinación con un paso de hidrogenación en un procedimiento de un solo recipiente, menos aún que la razón Z,E de los compuestos (Z,E) - (2RS)-*dimetil*-(3-*aril*-2-*metil*-pent-3-*enil*)-amino no tenga influencia alguna en la razón de diastereómeros de los productos finales hidrogenados. (Ver folios 220 a 222).

Se aceptan los argumentos expuestos por el solicitante, ya que D1 no contiene enseñanzas en cuanto a que el paso de eliminación, puede llevarse a cabo en combinación con un paso de hidrogenación, y que estos pasos no generan estereoisómeros indeseados de los compuestos de fórmula I mediante dicha hidrogenación.

2.2. Los sorprendentes resultados antedichos tampoco son sugeridos e D2, documento que se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona.

D2 describe un proceso para la deshidratación de compuestos de la fórmula Ia. Dichos compuestos de la fórmula Ia luego son hidrogenados en un segundo paso con hidrógeno catalíticamente activado para dar lugar un producto de acuerdo con la fórmula I, donde X representa H [cf. D2 columnas 6 y 7]... No hay referencia alguna en D2 de que los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de una forma estereo-selectiva, menos aún de que el contenido del diastereómero de configuración (R,R) deseado obtenido luego del paso de hidrogenación puede ser aumentado en hasta 90%. Especialmente en el campo de investigaciones de fármacos, una alta enantio pureza de los compuestos objetivo deseados es altamente deseable. (Ver folios 222 a 225).

Se aceptan los argumentos del solicitante en cuanto a que D2 no sugiere la solución al problema técnico planteado por la actual solicitud, como es la obtención de compuestos enantioméricamente puros, con un buen rendimiento (aprox 90%) , ya que dicha anterioridad primero solo hace referencia a la preparación de productos racémicos a partir de un material racémico y no a la preparación de compuestos enantioméricamente puros y segundo los compuestos finales involucrados en el proceso de la actual solicitud corresponden a derivados de 3-*aril*-2-*butil*-amina los cuales son químicamente diferentes a los compuestos divulgados en D2 (derivados de amino metil - fenil-hexanona).

En resumen, un examinador en el arte con conocimiento de las enseñanzas de D1 o de las enseñanzas combinadas de D1 y D2, no habría llegado a la materia de la reivindicación 1 o 55 y así estas enseñanzas no vuelven obvia la materia de la reivindicación 1 o 55.

La materia de las reivindicaciones 1 y 55 no es solo novedosa con respecto al arte previo citado, sino que también tiene nivel inventivo. Lo mismo aplica a todas

las otras reivindicaciones que son directa o indirectamente dependientes de la reivindicación 1 o 55.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada uno de las consideraciones expuestas anteriormente, a fin de estudiar el presente caso.

Por lo tanto este Despacho acepta los argumentos del solicitante, ya que ni D1 ni D2, solos ni en combinación sugieren el problema técnico planteado en la actual solicitud.

Conclusión:

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 488 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.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado, por fijación en lista, de fecha
_____ + FNE 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 68	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
---	--