

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

173
+23

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-021580- -00005-0000

Fecha: 2008-09-26 16:28:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 18

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06-021580
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL THIP**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : A61K 031/424, A61P 025/000, C07D 498/04
Opositor : PROCAPS S.A.
Fecha solicitud: Marzo 03, 2006

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la Doctora Eliana Isaura MORENO BOHORQUEZ, apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 8722, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 04 de julio de 2008. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las

consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL THIP** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación procederé a enumerar los argumentos que la opositora considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud:

1.1 En el escrito de oposición se señala que la presente invención relacionada con un método para la obtención de THIP, carece de altura inventiva.

1.2 Adicionalmente se han citado dos anterioridades, las cuales han sido consideradas por la opositora como el estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los argumentos que según la opositora afectan la patentabilidad de la presente solicitud dadas las diferentes anterioridades son los siguientes:

1.2.1 Anterioridad D1: EP 0000338 (Publicada el 24 de enero de 1979): se indica que este documento, particularmente en la descripción página 12, revela un esquema reactivo del compuesto Va, el cual se hace reaccionar con ácido para formar THIP. Este documento también revela que dicho compuesto Va recae dentro de los compuestos (8a) reivindicados en la presente solicitud. Según la opositora, una persona versada en la materia, a partir de D1, puede sustituir un metil éster por un etil éster para resolver el problema del solicitante y proveer un proceso de preparación de THIP comenzando desde 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo(5,4-c)piridina. Por último, la opositora afirma que la única diferencia entre este compuesto y D1, es un grupo extra de metileno en un éster.

1.2.2 Anterioridad D2: DE 3145473 (Publicada el 26 de agosto de 1982): revela en el ejemplo 1, el compuesto 3-hidroxi-5-(t-butiloxycarbonil)-

4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo(5,4-c)piridina, que según la opositora, es muy similar a aquel reivindicado como compuesto (8a)

1.3 La opositora entonces afirma que es evidente que la solicitud carece de altura inventiva porque al combinarse los documentos D1 y D2, es posible deducir los compuestos intermedios y el método para la preparación del THIP.

En consecuencia, la opositora solicita a su Despacho negar la concesión del privilegio de patente solicitada por mi representada.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por el apoderado de la sociedad opositora, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Inicialmente, con el objeto de diferenciar mejor la materia de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados, se efectuaron las siguientes modificaciones en el pliego reivindicatorio:

5.1. De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, se ha modificado el pliego reivindicatorio de la siguiente manera:

- Se ha incluido en la reivindicación 1 el nombre químico del compuesto THIP, es decir, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridina-3-ol.

-Para las reivindicaciones 18 y 19 se ha eliminado el grupo alquilo C₁₋₁₂.

En vista de las anteriores modificaciones, se desea entonces poner de presente que:

5.2 La presente invención posee novedad: aunque la Opositora no presentó argumentos a este respecto, se desea demostrar por qué que la invención es novedosa.

En efecto, tal como fue indicado por la Opositora y como puede ser establecido por un técnico versado en la materia, los documentos D1 y D2 se relacionan con los compuestos de la fórmula (8a) de la presente aplicación, para el caso en el que Y y Z son ambos oxígeno y cuando R' es alquilo C₁₋₁₂. Dado que dentro de la definición de R' para las reivindicaciones 18 y 19 ya no se incluye la opción alquilo C₁₋₁₂, los compuestos reivindicados ya no reclaman ésteres de fórmula (8a) con un R' alquilo C₁₋₁₂ y por lo tanto son novedosos a la luz de los documentos D1 y D2 dirigidos hacia compuestos diferentes.

5.1.4 La presente invención posee nivel inventivo: En primer lugar es relevante poner de presente que tal como indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina: "La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".

Por lo tanto, tanto el Manual como el método-problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la solución al problema técnico que pretende aportar la invención en cuestión.

Así entonces, toda vez que en los documentos citados por la parte opositora no se encuentra enseñanza o sugerencia alguna que lo lleve a obtener los compuestos de la presente invención, dichos documentos no pueden tenerse como anterioridades válidas capaces de afectar su nivel inventivo.

En efecto, teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente solicitud por cuanto no se revelan elementos relacionados con los compuestos reivindicados en esta solicitud, D1 y D2 no son

anterioridades que puedan afectar su nivel inventivo, al no ser obvia para un técnico versado en la materia la presente invención a la luz de las enseñanzas de dichos documentos.

De acuerdo con los argumentos y modificaciones anteriores, consideramos que la oposición no puede estar llamada a prosperar y por ende, debe ser declarada infundada.

De esta manera se ha dado respuesta a todas las consideraciones de la opositora.

6. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Tal como lo indiqué en el capítulo anterior, junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con nuevo capítulo reivindicatorio el cual solicito respetuosamente sea tenido en cuenta por ese Despacho.

7. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

7.1 Declarar infundada la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**

7.2 Declarar que el invento titulado **MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL THIP** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

8. ANEXOS

Anexos a este escrito los siguientes documentos:

8.1 Formulario de Modificaciones y Correcciones.

8.2 Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 37 reivindicaciones.

8.3 Recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.

9. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A No. 31.929

COLO-03003-841-046-7
COLO-03003-264-013-5
JMS/JMS/ID-135174\WPCL3003
No. M-2008-135174\JMS

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

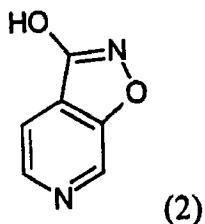
1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottiliavej 9, Valby-Copenhagen 2500, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>06.021.580</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 37 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones presentadas por la Sociedad opositora a la presente solicitud de patente y solicito respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-75,462</u> Fecha: <u>22 de septiembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

180
180

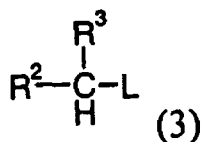
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridina-3-ol (THIP) que comprende los siguientes pasos:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



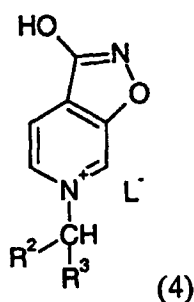
con un agente de alquilación de la fórmula (3)



en la cual R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y

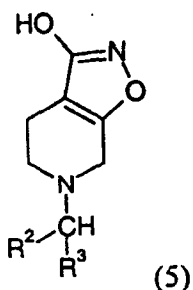
L es un grupo saliente,

para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



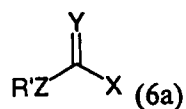
en la cual L, R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente,

b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



en la cual R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente,

c) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6a)



en la cual R' es alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

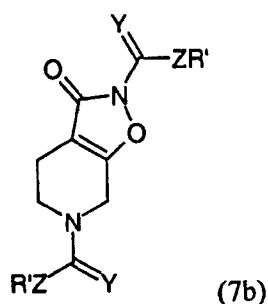
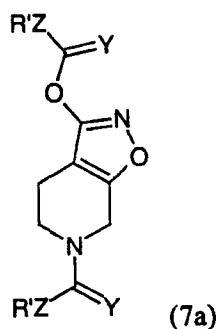
X es un grupo saliente,

Y es O o S,

Z es O, S o alquilo C_{1-6} ,

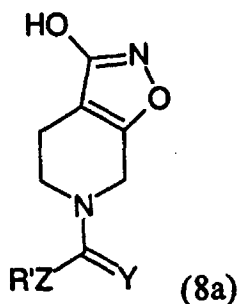
optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,

para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7a) y un compuesto de (7b)



en las cuales Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,

d) la reacción de una mezcla de (7a) y (7b) con un nucleófilo, seguida por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8a)



en la cual Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,

e) la reacción de un compuesto de la fórmula (8a)

con un ácido para obtener THIP como sal de adición de ácido.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, paso a), en el cual, en el agente de alquilación de la fórmula (3), R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, alilo, fenacilo, fenilo, metoxifenilo y

L es seleccionado entre Br, Cl, I, OMs o OTs.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el agente de alquilación de la fórmula (3) es seleccionado entre MeI, EtI, BzBr, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, alilBr, y los correspondientes mesilatos (OMs) y tosilatos (OTs).

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual el paso de reducción b) se lleva a cabo en alcohol y agua, tal como etanol acuoso.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual el agente reductor suave del paso b) es LiBH_4 o NaBH_4 .

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, paso c), en el cual, en el reactivo de la fórmula (6a),

R' es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo,

X es seleccionado entre Cl, Br, I,

Y es O o S

Z es O o S.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, paso c), en el cual el reactivo de la fórmula (6a) es seleccionado entre cloroformiato de alquilo C_{1-12} , como ser cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o clorotioformiato de etilo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, paso c) en el cual se protege, en primer lugar, un compuesto de la fórmula (5) como un carbonato o carbamato, tal como carbonato/carbamato de t-butilo o de 2,2,2-tricloroetilo y luego se lo hace reaccionar con el reactivo de la fórmula (6a).

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, paso d), en el cual el nucleófilo es un nucleófilo suave tal como amoníaco acuoso, una amina o diamina (tal como metilamina, etilendiamina), tioles, tiolatos, sulfuros en una solución acuosa u orgánica.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, paso d) en el cual a la reacción con un nucleófilo le sigue la acidificación por medio del ajuste del pH a ≤ 5 .

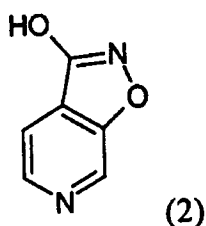
12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el cual el paso d), tras la reacción con el nucleófilo en una solución acuosa, se continúa con la acidificación con un ácido acuoso y la extracción en una fase orgánica.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el cual se purifica un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo mediante un proceso de extracción de una fase a otra.

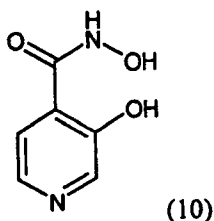
14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el cual se obtiene un compuesto de la fórmula (8a) con un elevado grado de pureza, superior a 98 %, preferentemente superior a 99 %, de acuerdo con la HPLC.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual el paso e) se lleva a cabo utilizando un ácido mineral.

16. Un método para la preparación del compuesto de la fórmula (2),



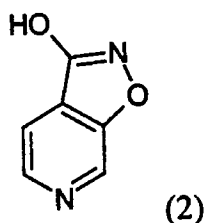
que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (10)



con un agente deshidratante para obtener un compuesto de la fórmula (2).

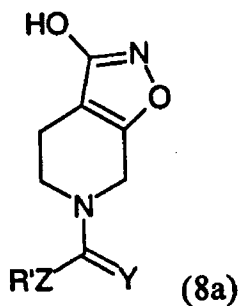
183
184

17. Un compuesto de la fórmula (2)



o una sal del mismo.

18. Un método para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo



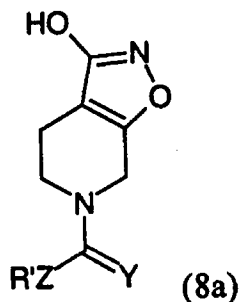
en la cual R' es alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

Y es O o S y

Z es O, S o alqueno C₁₋₆,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP como sal de adición de ácido.

19. Un compuesto de la fórmula (8a)



en la cual R' es alqueno C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

Y es O o S y

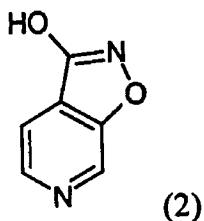
Z es O, S o alquilo C₁₋₆,

o una sal del mismo.

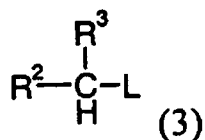
184
185

20. Un método para la preparación de THIP que comprende los siguientes pasos:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



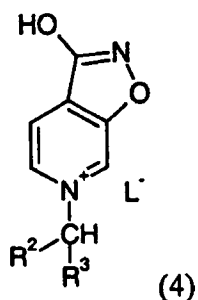
con un agente de alquilación de la fórmula (3)



en la cual R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y

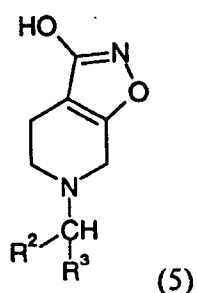
L es un grupo saliente,

para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



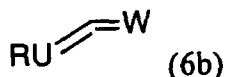
en la cual L, R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente,

b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



en la cual R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente,

c2) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6b)



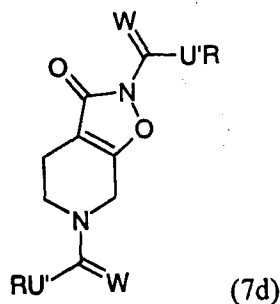
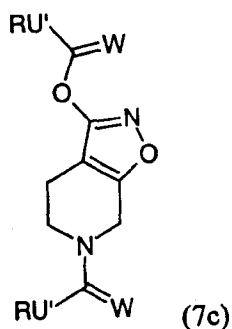
en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alquenido C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenido C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U es N o CR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,

para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7c) y un compuesto de (7d)

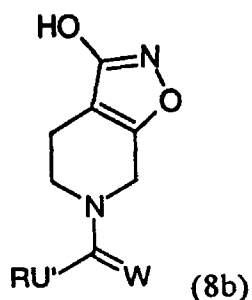


en las cuales R es alquilo C₁₋₁₂, alquenido C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenido C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

d2) la reacción de la mezcla de (7c) y (7d) con un nucleófilo, seguida por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8b)



en la cual W, U' y R son como se los definiera anteriormente,

186
187

e2) la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) con un ácido para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual el paso a) se lleva a cabo en un solvente polar tal como NMP.

22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-21, paso a), en el cual, en el agente de alquilación de la fórmula (3), R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, alilo, fenacilo, fenilo, metoxifenilo y

L es seleccionado entre Br, Cl, I, OMs o OTs.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual el agente de alquilación de la fórmula (3) es seleccionado entre MeI, EtI, BzBr, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, alilBr, y los correspondientes mesilatos (OMs) y tosilatos (OTs).

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en el cual el paso de reducción b) se lleva a cabo en alcohol y agua, tal como etanol acuoso.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-24, en el cual el agente reductor suave del paso b) es LiBH_4 o NaBH_4 .

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-25, paso c2), en el cual, en el reactivo de la fórmula (6b) R es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo,

U es N o CR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, paso c2) en el cual el nucleófilo es seleccionado entre Cl^- , Br^- , I^- o NC-S^- .

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, paso c2) en el cual el reactivo de la fórmula (6b) es seleccionado entre un isocianato tal como isocianato de isopropilo o isocianato de fenilo y un isotiocianato tal como isotiocianato de fenilo o un ceteno.

187
188

29. El método de acuerdo con la reivindicación 20, paso c2), en el cual se protege, en primer lugar, un compuesto de la fórmula (5) como un carbonato o carbamato, tal como carbonato/carbamato de t-butilo o de 2,2,2-tricloroetilo y luego se lo hace reaccionar con el reactivo de la fórmula (6b).

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-29, paso d2), en el cual el nucleófilo es un nucleófilo suave tal como amoníaco acuoso, una amina o diamina (tal como metilamina, etilendiamina), tioles, tiolatos, sulfuros en una solución acuosa u orgánica.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-30, paso d2) en el cual a la reacción con un nucleófilo le sigue la acidificación por medio del ajuste del pH a ≤ 5 .

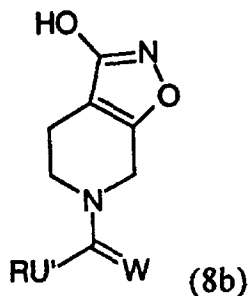
32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-31, en el cual el paso d2), tras la reacción con el nucleófilo en una solución acuosa, se continúa con la acidificación con un ácido acuoso y la extracción en una fase orgánica.

33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-32, en el cual se purifica un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo mediante un proceso de extracción de una fase a otra.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-33, en el cual se obtiene un compuesto de la fórmula (8b) con un elevado grado de pureza, superior a 98 %, preferentemente superior a 99 %, de acuerdo con la HPLC.

35. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-34, en el cual el paso e2) se lleva a cabo utilizando un ácido mineral.

36. Un método para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo



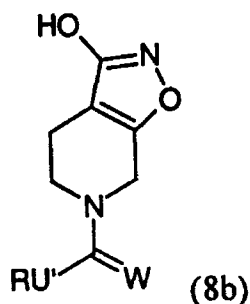
en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP como sal de adición de ácido.

37. Un compuesto de la fórmula (8b)



en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

o una sal del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-021580- -00005-0000

Fecha: 2008-09-26 16:28:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt. 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 18

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 75,262
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756185	22/09/2008	33,230,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

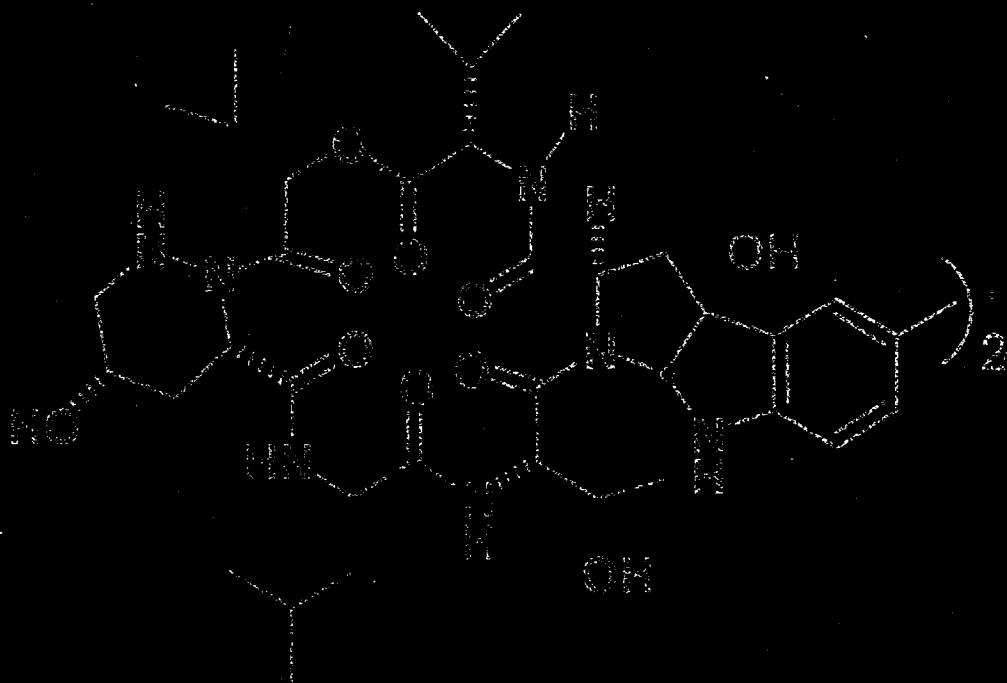
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE (No. _____)

0610:03003 - 269 - 013.5

1170
91

PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS

THIRD
EDITION



THEODORA W. GREENE PETER G. M. WUTS

PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS

THIRD EDITION

Theodora W. Greene

The Rowland Institute for Science

and

Peter G. M. Wuts

Pharmacia and Upjohn Company



A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION

JOHN WILEY & SONS, INC.

New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore

1. W. L. Haas, E. V. Krumkalns, and K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1988 (1966).
2. F. Effenberger and W. Brodt, *Chem. Ber.*, **118**, 468 (1985).
3. P. Henklein, H.-U. Heyne, W.-R. Halatsch, and H. Niedrich, *Synthesis*, 166 (1987).
4. L. Moroder, L. Wackerle, and E. Wuensch, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **357**, 1647 (1976).
5. R. Presentini and G. Antoni, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **27**, 123 (1986).
6. D. N. Kevill and J. B. Kyong, *J. Org. Chem.*, **57**, 258 (1992).
7. Y. Nishiyama, N. Shintomi, Y. Kondo, and Y. Okada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3201 (1994).

Vinyl Carbamate (Voc-NR₂): CH₂=CHOC(O)NR₂ (Chart 8)

The olefin of the Voc group is very susceptible to electrophilic reagents and thus is readily cleaved by reaction with bromine or mercuric acetate.

Formation

1. CH₂=CHOCOCl, MgO, H₂O, dioxane, pH 9–10, 90% yield.¹
2. CH₂=CHOCOSPh, Et₃N, dioxane or DMF, H₂O, 25°, 16 h, 50–80% yield.²

Cleavage

1. Anhydrous HCl, dioxane, 25°, 97% yield.¹
2. HBr, AcOH, 94% yield.¹
3. Br₂, CH₂Cl₂, then MeOH, 95% yield.¹
4. Hg(OAc)₂, AcOH, H₂O, 25°, 97% yield.¹

1. R. A. Olofson, Y. S. Yamamoto, and D. J. Wancowicz, *Tetrahedron Lett.*, 1563 (1977).
2. A. J. Duggan and F. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 595 (1979). For an improved preparation of this reagent, see R. A. Olofson and J. Cuomo, *J. Org. Chem.*, **45**, 2538 (1980).

Allyl Carbamate (Aloc-NR₂ or Alloc-NR₂):
CH₂=CHCH₂OC(O)NR₂ (Chart 8)

Formation

1. CH₂=CHCH₂OCOCI, Pyr.¹
2. (CH₂=CHCH₂OCO)₂O, dioxane, H₂O, reflux or CH₂Cl₂, 1 h, rt, 67–96% yield.²
3. CH₂=CHCH₂OC(O)-O-benzotriazolyl.³
4. (CH₂=CHCH₂OCO)₂O, phosphate buffer pH 8, Subtilisin.⁴

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 21580
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	07667
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional		PCT/DK2004/000579	
Fecha de Presentación Internal.		01/09/2004	

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:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 42 - 71
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 180- 188
- 1.3. Oposición: Presentada por Procaps Folios 106-171
- 1.4. Respuesta a la oposición: Folios 173-178
- 1.5. Prioridad: Presentada en Dinamarca, el 05.09.03, bajo el número PA 200301277

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Método de elaboración de THIP".

Según las reivindicaciones 1-37 se refiere a un método de síntesis de THIP, así como sus compuestos intermediarios de síntesis.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un método alternativo de síntesis de THIP.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de la presente solicitud.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/424

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Procaps, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

Las oposiciones presentadas por Procaps se fundamentan en que los documentos EP 0000338 (D1) y DE 3145473 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud debido a que dichos documentos revelan procedimientos e intermediarios similares a los de la presente solicitud.

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones que se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se elimina el grupo alquilo C1-C12, además asegura que D1 y D2 no llevarían a una persona versada en la materia al procedimiento de síntesis reivindicado. En conclusión, el solicitante afirma que ninguno de los documentos citado por la oposición afecta los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad existen procedimientos de síntesis de THIP que involucran pasos e intermediarios similares a los reivindicados en la presente solicitud.

En cuanto a la respuesta del solicitante, si bien el solicitante restringe la materia que se reivindica, queda claro que el documento D1 citado afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

En conclusión, las oposiciones presentadas son fundadas en cuanto al documento D1 citado por la oposición, y éste se tendrá en cuenta para la evaluación de los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

4. 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 05.09.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación

		c)piridina, su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen"	
D2		"Protective groups in organic Synthesis"	1977

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La solicitud EP 0000338 (citado en la oposición) revela un procedimiento de síntesis (ver esquema I) en donde se transforma el compuesto Va a la, la diferencia con el procedimiento de las reivindicaciones 18-19 y 36-37 es el tipo de grupo protector usado.
- El libro de texto D2 enseña el grupo vinil carbamato como grupo protector que se adiciona mediante HBr y AcOH

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar un procedimiento alternativo de THIP, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1 y combinarlas con los grupos protectores de D2 y así llegar al procedimiento de las reivindicaciones 18-19 y 36-37 con la expectativa de que éste también produciría THIP.

Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de las composiciones que se reivindican en comparación con las del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0000338	18-19, 36-37	Nivel Inventivo
D2	"Protective groups in organic Synthesis"	18-19, 36-37	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

197

106

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10 JUL. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 2181	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---