

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-051702- -00009-0000

Fecha: 2010-10-05 14:45:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re.: Expediente No. 06.051.702

Solicitud del examen de patentabilidad para: **METODO PARA PRODUCIR
DERIVADOS DE (3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)-ACETILGUANIDINA**

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. 8972 notificado el 16 de julio de 2010, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad

Ante las objeciones del examinador:

"Con el fin de dar claridad a la materia solicitada es recomendable que en la parte a) de las reivindicaciones 1 y 3, eliminar la frase "en presencia de un agente de activación", puesto que en la descripción se señala "si es apropiado se usa un agente de activación", pero sin definir cuál...

En la parte b) de reivindicaciones 1 y 3, corregir el término N,N-dimetilform,amida" eliminando la coma intermedia.

En la parte b) de reivindicaciones 4 y 7, adicionar el significado de las siglas HBF4 y HPF6

En la parte d) de reivindicaciones 4 y 7, adicionar el significado de la sigla DCC.

En la parte d) de reivindicaciones 4 y 7, adicionar "con la acción de la amina de fórmula III", de forma acorde a lo señalado en el esquema 4...

En la parte b) de reivindicaciones 9 y 11, cambiar la frase "por medio de la adición de una base, por ejemplo, una amina... por la frase "por medio de la adición de una base, como una amina, una base inorgánica como NaHCO_3 , o soluciones acuosas de las mismas, en un solvente adecuado como acetato de etilo"...

En reivindicaciones 14 y 15 cambiar el término general "medicamento" por "composición farmacéutica"

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se siguen todas las recomendaciones del examinador, de eliminar las frases que afectan la claridad de la solicitud, así como la corrección de los términos señalados. Por favor noten que el examinador sugiere unos cambios en la reivindicación 7 que deberían corresponder a la reivindicación 8, en la cual se realizó la corrección presentada de la misma forma que en la reivindicación 4.

Teniendo en cuenta los argumentos expresados arriba, respetuosamente solicito se conceda el privilegio de patente, toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido superadas.

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 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá, D.C. **05 OCT. 2010**

P20201/MEMORIAL RESPUESTA FONDO



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Industriepark Höchst, Building K801
65926 Frankfurt am Main, Alemania**

Domicilio: **65926 Frankfurt am Main, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Calle 94A # 7A-09**

Teléfono: **756 07 70** Fax: **755 01 58**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

06,051,702

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio al cual solicito se conceda el privilegio de patente

⑥

Comprobante de pago No.

10 - 81, 886

Fecha **30 de septiembre de 2010**

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



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



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20201

05 OCT. 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 81,886
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-051702-00009-0000
Fecha: 2010-10-05 14:45:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

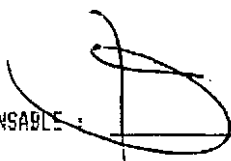
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383901626	30/09/2010	8,047,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

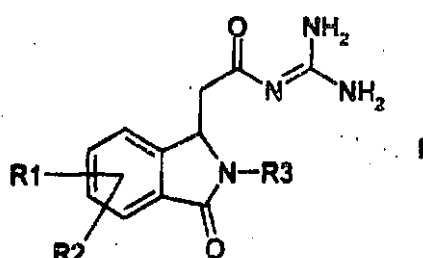
SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I



En el que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

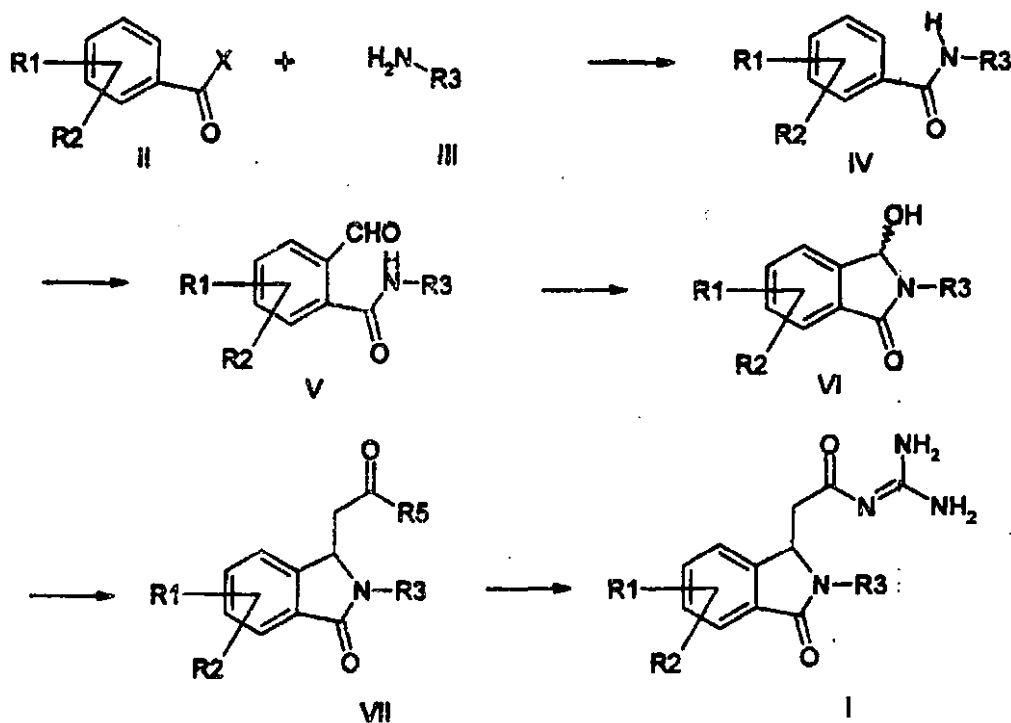
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;

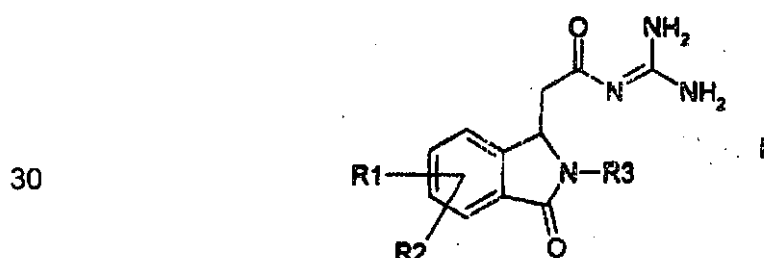
en donde



- a) el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar en un disolvente inerte como diclorometano a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente con la amina de la fórmula III para dar la amida de la fórmula IV,
- 5 b) la amida de la fórmula IV se orto formila mediante N,N-dimetilformamida en presencia de t-BuLi y un ligando de complejos como N,N,N',N'-tetrametileno-1,2-diamina (TMEDA) para obtener la formila amida de fórmula V.
- c) la formil-amida de la fórmula V cicla directamente a la isoindolona de la fórmula VI,
- d) el compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con un alcóxicarbonilmetileno-
 10 trifenilfosforano, con un 1-alcóxi-1-trimetilsiloxietileno o con un fosfonoacetato de trialquilo, para dar el compuesto de la fórmula VII, y
- e) el compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,
- en donde, en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII,
- 15 R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I,
- R5 es alcóxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, y
- X es Cl, Br, OH o alcóxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- y sus sales.

20 2. El procedimiento según las reivindicaciones 1, en el que las etapas del procedimiento se llevan a cabo, cada una de forma independiente, de manera continua o discontinua.

3. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las
 25 reivindicaciones 1 o 2



En el que

35

R1 es -CF₃

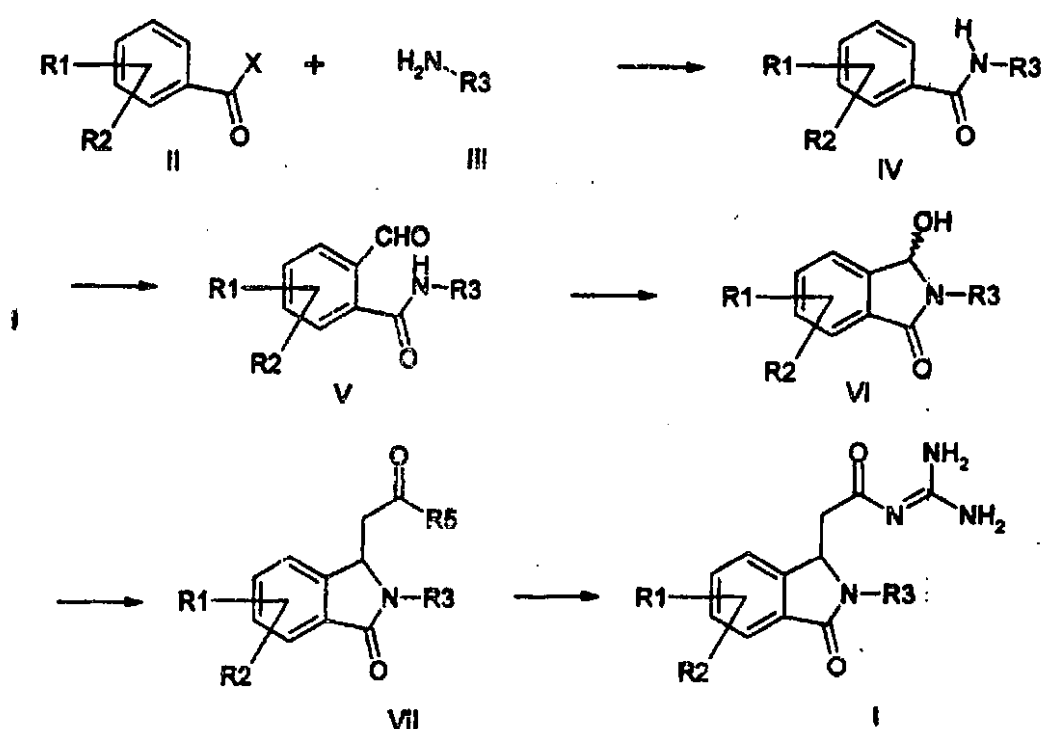
R2 es hidrógeno

R3 es CH₂CF₃

y sus sales;

40

en donde



a) el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar en un disolvente inerte como diclorometano a una temperatura entre -30C y el punto de ebullición del disolvente con la amina de la fórmula III para dar la amida de la fórmula IV,

5 b) la amida de la fórmula IV se orto formula mediante N,N-dimetilformamida en presencia de t-BuLi y un ligando de complejos como N,N,N',N'-tetramileno-1,2-diamina (TMEDA) para obtener la formula amida de formula V.

c) la formil-amida de la fórmula V cicla directamente a la isoindolona de la fórmula VI,

d) el compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con un alcoxycarbonilmetilen-trifenilfosforano, con un 1-alcóxi-1-trimetilsiloxietileno o con un fosfonoacetato de trialquilo, para dar el compuesto de la fórmula VII, y

e) el compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,

en donde, en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII,

15 R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I,

R5 es alcóxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, y

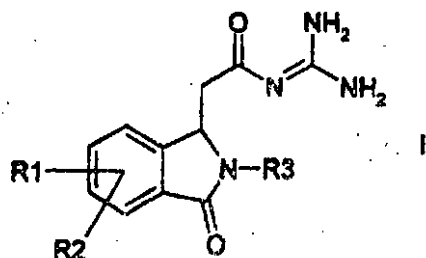
X es Cl, Br, OH o alcóxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y sus sales.

20

4. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I,

25



en el que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

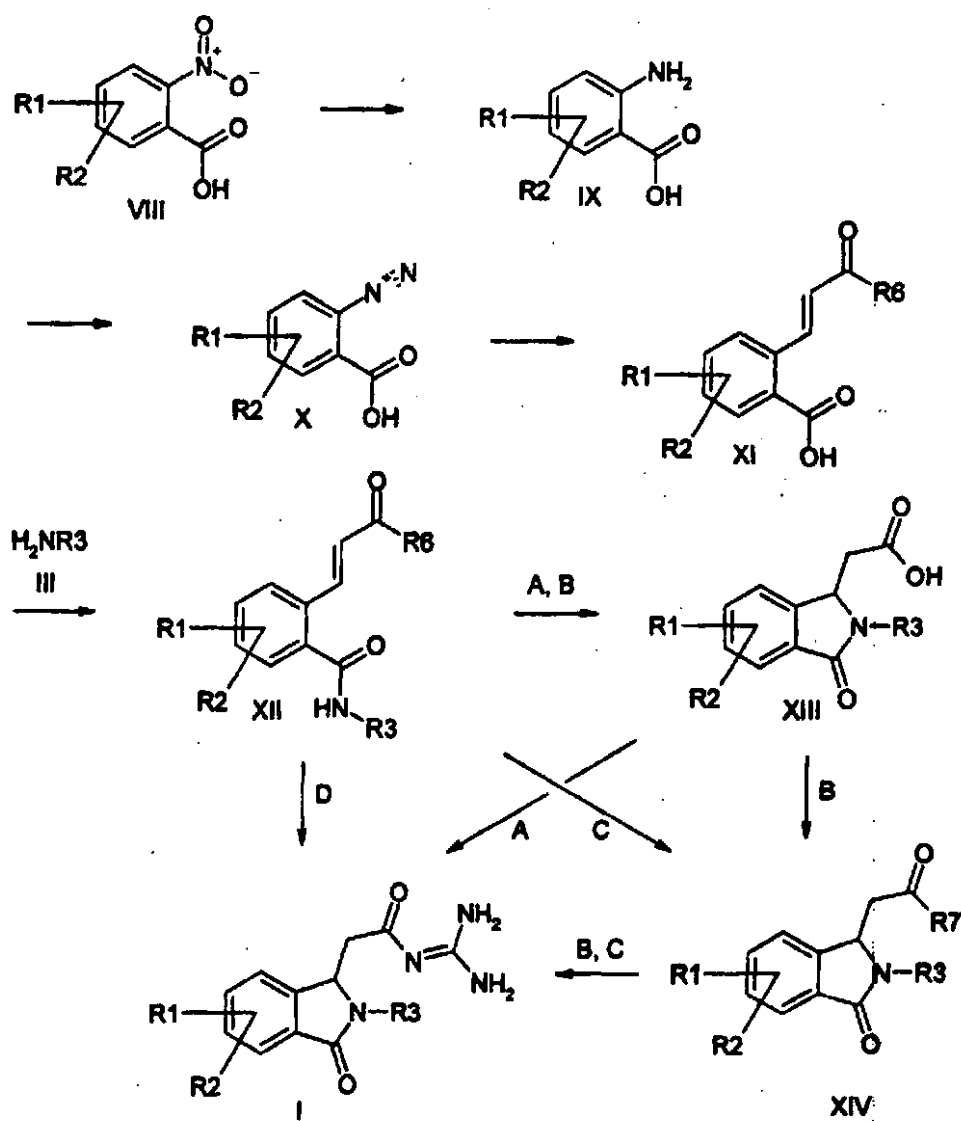
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;

en donde

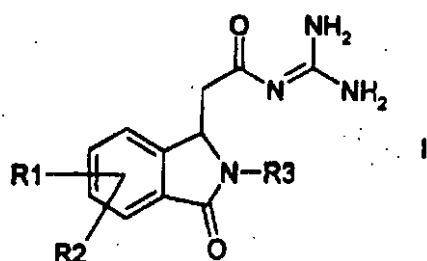


15 a) el compuesto de fórmula VIII se reduce preferentemente por hidrogenación catalítica usando como catalizador Pd/C en un solvente como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno desde 1 bar hasta 200 bar de presión para obtener el compuesto de formula IX.

- b) la diazotación de la amina de fórmula IX en la sal de diazonio de fórmula X se efectúa en presencia de un disolvente inerte en presencia de HBF₄ (ÁCIDO FLUOROBÓRICO) (o HPF₆ (ÁCIDO FLUOROFOSFÓRICO) y en presencia de un nitrito a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 5 c) se hace reaccionar la sal de diazonio de la fórmula X con un acrilato de alquilo en presencia de un catalizador de paladio a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI,
- d) se convierte el compuesto de la fórmula XI en la amida de la fórmula XII a través de cloruro ácido o DCC (DICICLOHEXILCARBODIIMIDA) con la adición de la amina de
- 10 fórmula III, y
- e) se convierte el compuesto de la fórmula XII en la acilguanidina de la fórmula I, ya sea convirtiendo el compuesto de la fórmula XII, en presencia de una base, en el derivado de isoindolona de la fórmula XIII y, subsiguientemente, por reacción con guanidina, con activación, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa A), o,
- 15 tras la formación del derivado de isoindolona de la fórmula XIII, en presencia de una base, desde el compuesto de la fórmula XII, por conversión del compuesto de la fórmula XIII en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa B), o
- por conversión del compuesto de la fórmula XII en presencia de una base fuerte en el
- 20 éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, en la acilguanidina de la fórmula I (alternativa C), o
- haciendo reaccionar directamente el compuesto de la fórmula XII con guanidina, en presencia de una base, con una guanilación y ciclación simultáneas, para dar la isoindolona de la fórmula I (alternativa D),
- 25 en donde, en los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV,
- R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y
- R6 y R7 son, cada uno de forma independiente, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; y sus sales.
- 30 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que en la etapa e) del procedimiento se utiliza la alternativa D.
6. El procedimiento según las reivindicaciones 4 y/o 5, en el que las etapas d) y e) del procedimiento se llevan a cabo como procedimientos de un único recipiente.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 4 en el que las etapas del procedimiento se llevan a cabo, cada una de forma independiente, de manera continua o discontinua.

8. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 4 a 7

5



en el que

10

R1 es $-\text{CF}_3$

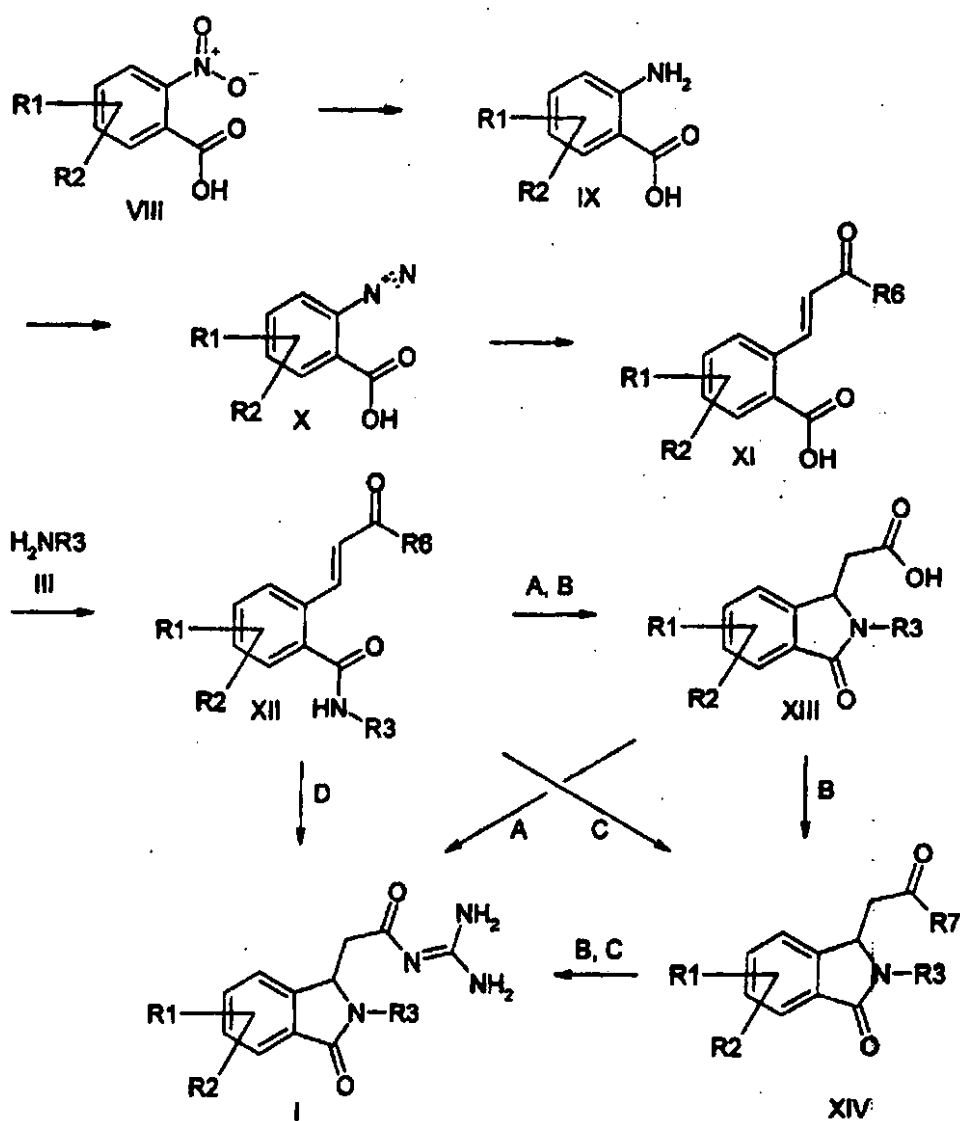
R2 es hidrógeno

R3 es CH_2CF_3

y sus sales;

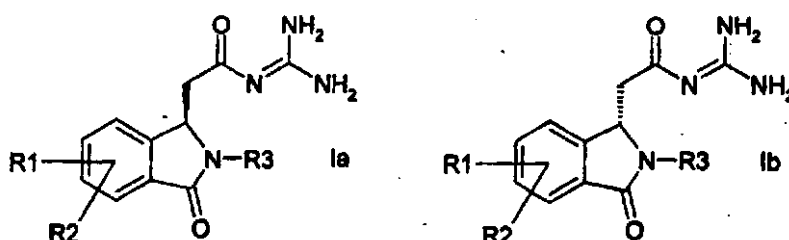
15

en donde



- a) el compuesto de fórmula VIII se reduce preferentemente por hidrogenación catalítica usando como catalizador Pd/C en un solvente como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno desde 1 bar hasta 200 bar de presión para obtener el compuesto de fórmula IX.
- b) la diazotación de la amina de fórmula IX en la sal de diazonio de fórmula X se efectúa en presencia de un disolvente inerte en presencia de HBF₄ (ÁCIDO FLUOROBÓRICO) o HPF₆ (ÁCIDO FLUOROFOSFÓRICO) y en presencia de un nitrito a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente.
- c) se hace reaccionar la sal de diazonio de la fórmula X con un acrilato de alquilo en presencia de un catalizador de paladio a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI,
- d) se convierte el compuesto de la fórmula XI en la amida de la fórmula XII a través de cloruro ácido o DCC (DICICLOHEXILCARBODIIMIDA) con la adición de la amina de fórmula III y
- e) se convierte el compuesto de la fórmula XII en la acilguanidina de la fórmula I, ya sea convirtiendo el compuesto de la fórmula XII, en presencia de una base, en el derivado de isoindolona de la fórmula XIII y, subsiguientemente, por reacción con guanidina, con activación, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa A), o, tras la formación del derivado de isoindolona de la fórmula XIII, en presencia de una base, desde el compuesto de la fórmula XII, por conversión del compuesto de la fórmula XIII en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa B), o por conversión del compuesto de la fórmula XII en presencia de una base fuerte en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, en la acilguanidina de la fórmula I (alternativa C), o haciendo reaccionar directamente el compuesto de la fórmula XII con guanidina, en presencia de una base, con una guanilación y ciclación simultáneas, para dar la isoindolona de la fórmula I (alternativa D), en donde, en los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV, R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y R6 y R7 son, cada uno de forma independiente, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; y sus sales.

9. Un procedimiento para aislar compuestos de las fórmulas Ia y Ib



en que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

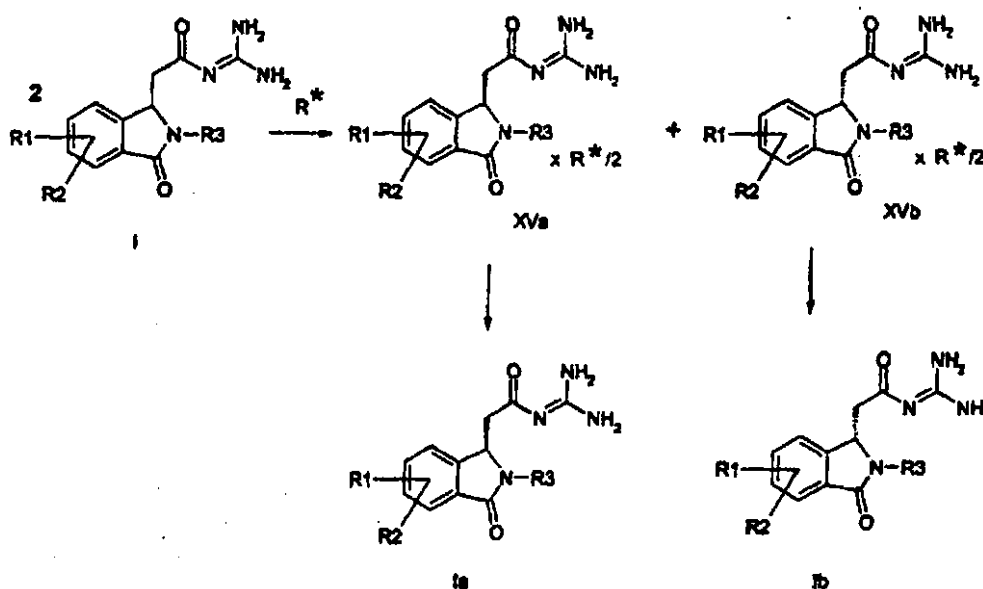
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

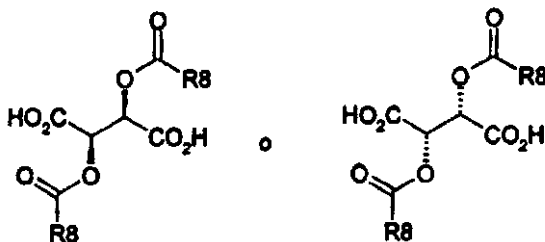
R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;

que comprende



a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un derivado de ácido tartárico R* en un disolvente adecuado a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente para obtener las respectivas sales cristalinas de fórmula XVa y XVb de forma separada, y b) liberar las bases libres de las fórmulas Ia y Ib de las dos sales de las fórmulas XVa y XVb, por medio de la adición de una base, como una amina, una base inorgánica como NaHCO₃, o soluciones acuosas de las mismas, en un solvente como acetato de etilo a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente, respectivamente en donde, en los compuestos de las fórmulas I, XVa y XVb, R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en las fórmulas Ia y Ib, R* es

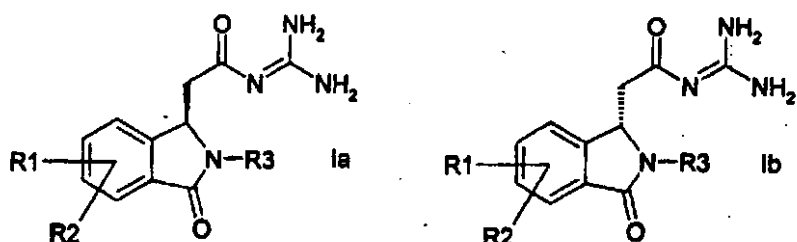


R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

5

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el enantiómero no deseado de la fórmula Ia o Ib se vuelve a racemizar.

10 11. Un procedimiento para aislar compuestos de fórmula Ia y Ib según las reivindicaciones 9 y 10.



en la que

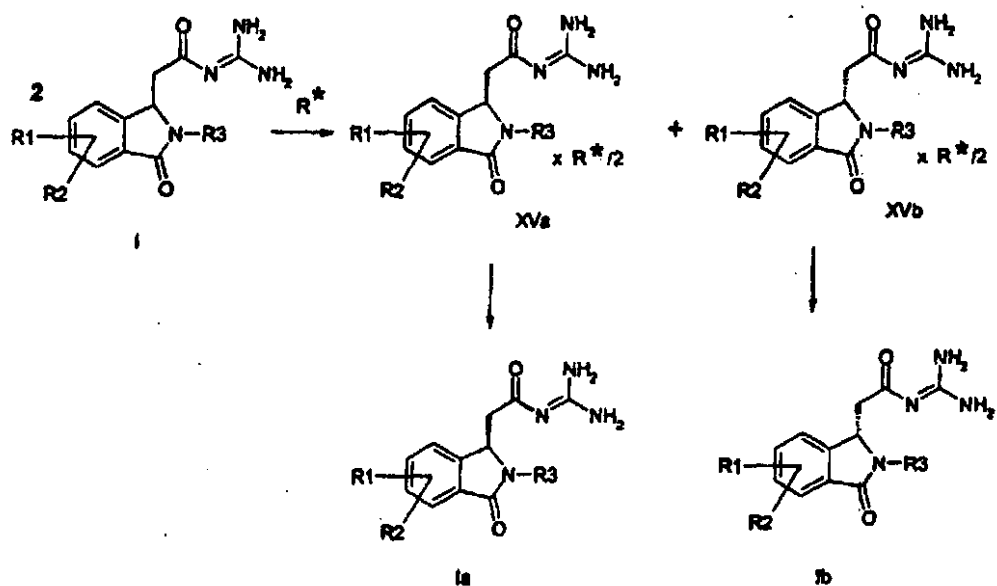
R1 es -CF₃

R2 es hidrógeno y

15 R3 es CH₂CF₃

y sus sales;

que comprende



20

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un derivado de ácido tartárico R* en un disolvente adecuado a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente para obtener las respectivas sales cristalinas de fórmula XVa y XVb de forma separada, y

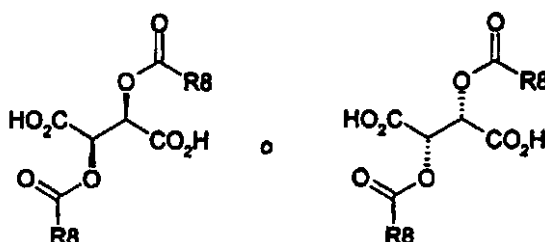
b) liberar las bases libres de las fórmulas Ia y Ib de las dos sales de las fórmulas XVa y XVb, por medio de la adición de una base, como una amina, una base inorgánica como NaHCO_3 , o soluciones acuosas de las mismas, en un solvente como acetato de etilo a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente, respectivamente,

5

en donde, en los compuestos de las fórmulas I, XVa y XVb,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en las fórmulas Ia y Ib,

R* es

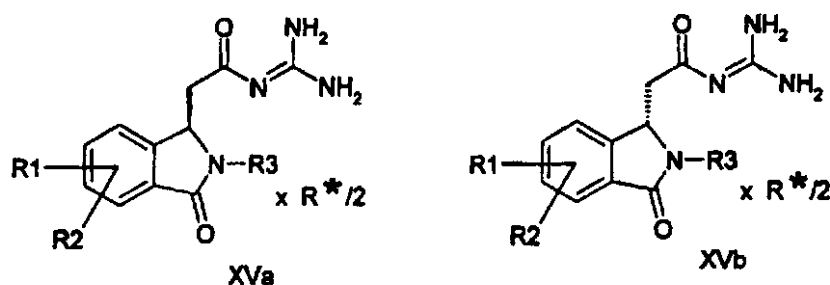


10

R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono

15

12. Un compuesto de las fórmulas XVa y/o XVb



en las que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

20

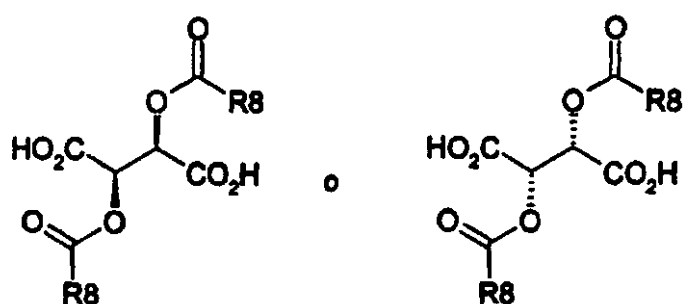
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

25

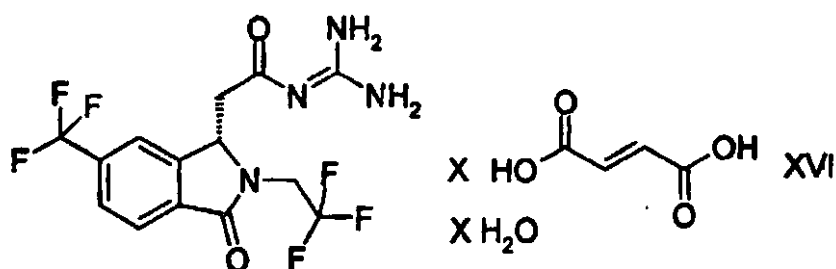
R* es



R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

5

13. Hidrógeno-fumarato de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina hidrato de la fórmula XVI



10 14. Una composición farmacéutica para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula XVa o XVb, según la reivindicación 12, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

15 15. Una composición farmacéutica para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula XVI, según la reivindicación 13, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.