

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

1

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
Bogotá D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-088020- -00009-0000

Fecha: 2010-11-16 12:56:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Re. : Código 011 – 378 – 444
Expediente No. 06 – 88.020
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se ha modificado el objeto al referirse a un método de preparación de un compuesto con sus correspondientes dependencias. Incluye un método independiente para la provisión de un compuesto de la fórmula (II) y una reivindicación de método independiente para la provisión del correspondiente compuesto de la fórmula (III).

2. En lo que respecta a la objeción referente a composiciones reactivas, se han eliminado todas las reivindicaciones que cubran composiciones del juego reivindicatorio pendiente. Por el contrario, ahora se incluyen solamente reivindicaciones de método.

En relación con la objeción en cuanto a la amplitud del alcohol reclamado a ser oxidado, el alcohol a ser oxidado se limita ahora a un compuesto de la fórmula (I) a lo largo del juego reivindicatorio modificado. La nueva reivindicación 1 independiente corresponde a la reivindicación 14 anterior y la nueva reivindicación 7 corresponde a la reivindicación 25 anterior.

3. Referente a la patentabilidad del objeto materia relacionado con la nueva reivindicación 7, decir que la reivindicación es novedosa e inventiva sobre la técnica anterior debido a que comprende todas las características de la nueva reivindicación 1 independiente.

2

4. En lo que respecta a novedad y nivel inventivo de la reivindicación 1 mi representada sostiene que la presente solicitud ofrece un método conveniente y eficaz para oxidar un compuesto de la fórmula (I) con el fin de obtener una morfina 3-O-protegida de la fórmula (II). Aparte de la ventaja de que no se genera ningún olor indeseado como ya lo reconoció el Examinador, el método según la presente solicitud también alcanza una fácil oxidación de las complicadas y lábiles estructuras y fácil aislamiento del producto deseado. Esto se logra mediante la aplicación del método de oxidación Corey/Kim a un alcohol de la fórmula (I).
5. De acuerdo con D3, esta oxidación se hace utilizando cualquiera de los métodos de la técnica anterior, tal como una oxidación Swern (cf. columnas 9 y 10 de US 5,869,669). La oxidación Swern se usa en el Ejemplo 16 de D3 donde se obtiene un rendimiento del 65%.

De otra parte, la presente solicitud no utiliza oxidación Swern ni ningún otro método de la técnica anterior sino que se basa en el método de oxidación Corey/Kim para obtener el compuesto de la fórmula (II). Tal como puede observarse del presente ejemplo de trabajo 2, el rendimiento en el paso de oxidación es notablemente alto, puesto que se obtiene 84% de diénol-acetato de codeinona aún de otro paso de reacción en una síntesis en un recipiente. Por lo tanto, el rendimiento en la reacción de oxidación sola sería considerablemente mayor que 84%. Además, el método de oxidación Corey/Kim se describe en D4 como operacionalmente simple, altamente selectivo y eficiente. De otra parte, D4 revela claramente en la columna izquierda de la página 7587 que el alcance de la reacción Corey/Kim tiene una limitación importante. Es decir, los alcoholes correspondientes a un carbocatión estabilizado no se oxidan a la correspondiente cetona sino por el contrario, se obtiene un haluro correspondiente. En estos compuestos estabilizados, el grupo-OH es reemplazado por un haluro y no por un grupo carbonilo. D4 recomienda como alternativas otros métodos de oxidación conocidos en la técnica anterior.
6. Por ello, una combinación de D3 y D4 no conduce a la presente invención, donde un alcohol correspondiente a un carbocatión estabilizado es oxidado por medio de la oxidación Corey/Kim. Por el contrario, una persona versada en la

3

técnica seleccionaría cualquier otro método de oxidación convencional para oxidar el compuesto de la fórmula (I) luego de analizar las recomendaciones de D3 y D4.

7. El Examinador sostiene que la sección citada de D4 describiría situaciones donde la oxidación es más eficiente. Sin embargo, el Examinador está errado en este aspecto. Por el contrario, D4 describe claramente que cuando se utilizan alcoholes correspondientes a un carbocatión estabilizado, no hay oxidación sino que el alcohol es sustituido por un haluro. Por lo tanto, contrario a lo que sostiene el Examinador, no se espera que haya ninguna oxidación exitosa.
8. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito conceder el privilegio de patente de invención que aquí se tramita.

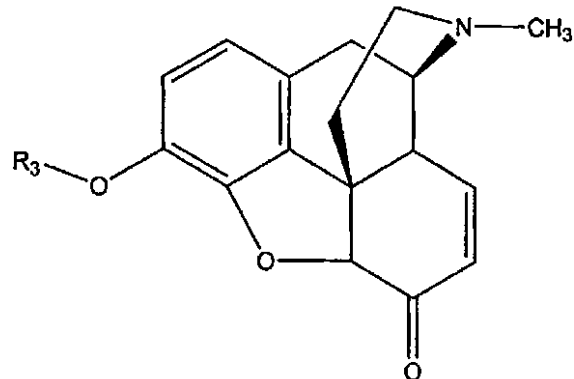
De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

T.P. No. 68.995 del C.S.J.

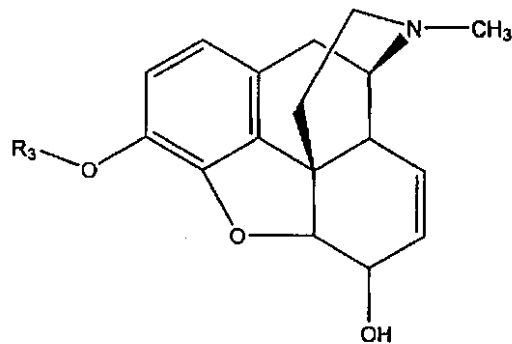
REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

que comprende permitir que un compuesto de la fórmula (I)



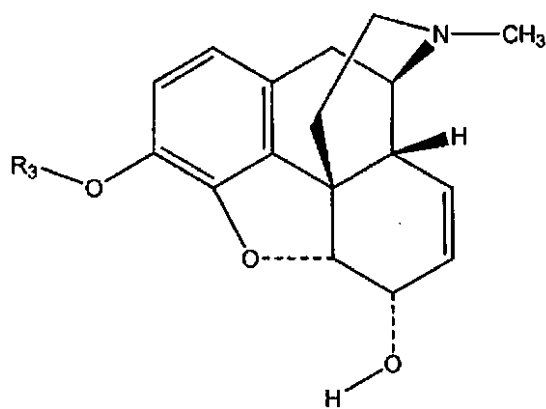
(I)

reaccione en la presencia de un compuesto de la fórmula R₁SR₂ y un reactivo que contenga cloro, bajo condiciones suficientes para elaborar un compuesto de la fórmula (II); en donde,

R₁ y R₂ son cada un independientemente alquilo-(C₁-C₂₀), cicloalquilo-(C₃-C₈) o fenilo; y

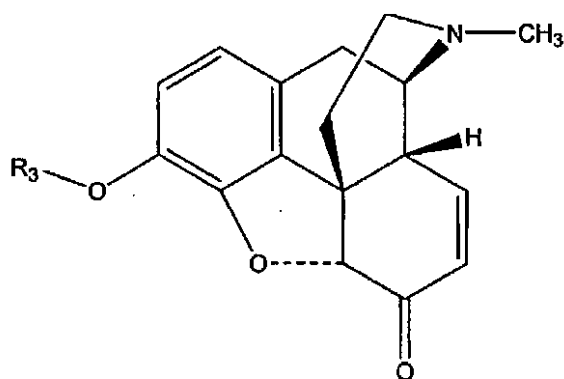
R₃ es un grupo protector.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



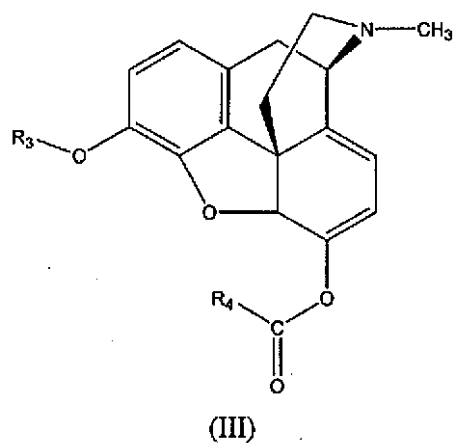
(Ia)

y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (IIa):



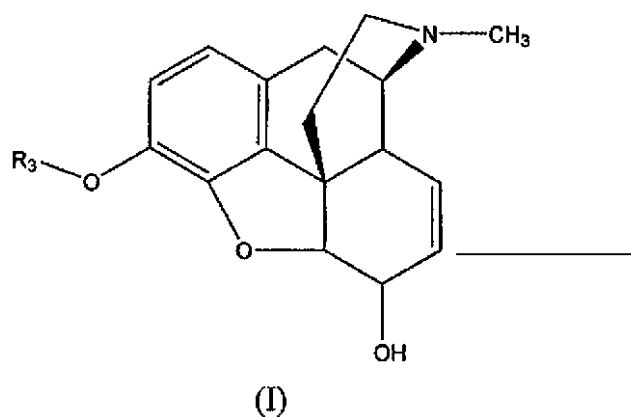
(IIa)

3. El método de la reivindicación 1, que además comprende el uso de una base.
4. El método de la reivindicación 3, en donde la base es una amina orgánica y preferiblemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina, y más preferiblemente, es trietilamina.
5. El método de la reivindicación 3, en donde la cantidad de base varía dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0, o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.
6. El método de la reivindicación 1, que además comprende un solvente orgánico y el solvente orgánico es preferiblemente benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, carbono, tetracloruro, dicloroetano, dietil éter, dipropil éter, di-butil éter, metil-tert-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, acetato de etilo o cualquier combinación de lo anterior, y más preferiblemente es diclorometano.
7. Un método para elaborar un compuesto de la fórmula (III):

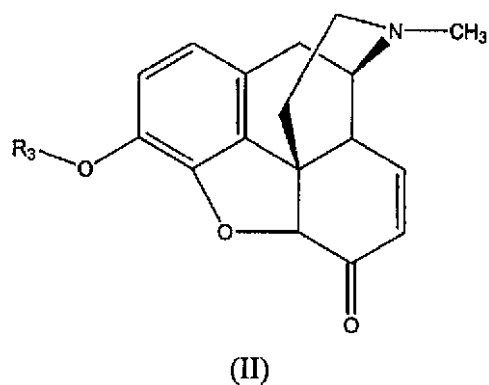


que comprende:

(a) permitir que un compuesto de la fórmula (I):



reaccione en la presencia de un compuesto de la fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contenga cloro, bajo condiciones suficientes para elaborar un compuesto de la fórmula (II):



y

(b) permitir que el compuesto de la fórmula (II) reaccione con una primera base y un agente de acilación de la fórmula $R_4C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para elaborar el compuesto de la fórmula (III), en donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente alquilo-(C_1-C_{20}), ciloalquilo-(C_3-C_8) o fenilo;

R_3 es un grupo protector;

R_4 es alquilo-(C_1-C_{10}); y

X es -Cl, -Br o -I.

8. El método de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde R_3 es alquilo-(C_1-C_{10}), bencilo, alquilo-C(O)(C_1-C_{10}), alquilo -C(O)O(C_1-C_{10}), Si((C_1-C_{10})alquilo)₃, Si(arilo)((C_1-C_{10})alquilo)₂, -Si(arilo)₂((C_1-C_{10})alquilo), P(O)((C_1-C_{10})alquilo)₂, -P(S)((C_1-C_{10})alquilo)₂, o S-(O)OC₆H₄-p-CH₃ y preferiblemente R_3 es:

a) -CH₃; o

b) Si((C_1-C_{10})alquilo)₃, -Si(arilo)(C_1-C_{10})alquilo)₂ o -Si(arilo)₂(C_1-C_{10}) alquilo, y preferiblemente es -Si((C_1-C_{10})alquilo)₃, y más preferiblemente es -Si(CH₃)_x(C(CH₃)₃).

9. El método de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, dicloroisocianurato de sodio, 1-3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl₂, hipoclorito de calcio, o cualquier mezcla de lo anterior, y preferiblemente es ácido tricloroisocianúrico.

10. El método de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I) varía dentro de un rango desde 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0, o desde alrededor de 2,0 a alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contenga cloro.

11. El método de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde R_1 es -CH₃ y R_2 es -alquilo (C_1-C_{20}) y preferiblemente R_1 es -CH₃ y R_2 es -alquilo(C_{12}).

12. El método de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I) varía dentro de un rango desde 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0, o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contenga cloro.

13. El método de la reivindicación 7, en donde el paso (a) comprende además el uso de una segunda base.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la segunda base es una amina orgánica, y preferiblemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilamonopiridina y más preferiblemente, es trietilamina.

15. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad de la segunda base varía dentro de un rango desde 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a

8

alrededor de 10,0, o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contenga cloro.

16. El método de la reivindicación 13, en donde la primera base es una amina orgánica, y preferiblemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilimidina o dimetilaminopiridina, y más preferiblemente es trietilamina.

17. El método de la reivindicación 7, en donde el agente de acilación es:

a) $R_4C(O)OC(O)R_4$ y preferiblemente es $-CH_3C(O)OC(O)CH_3$; o

b) $R_4C(O)X$, y preferiblemente es $CH_3C(O)X$ y más preferiblemente es $CH_3C(O)Cl$

18. El método de la reivindicación 7, en donde la cantidad de la primera base varía dentro de un rango desde 1 a alrededor de 10, desde alrededor de 2 a alrededor de 7, o desde alrededor de 3 a alrededor de 6 equivalentes molares por equivalente molar del agente de acilación.

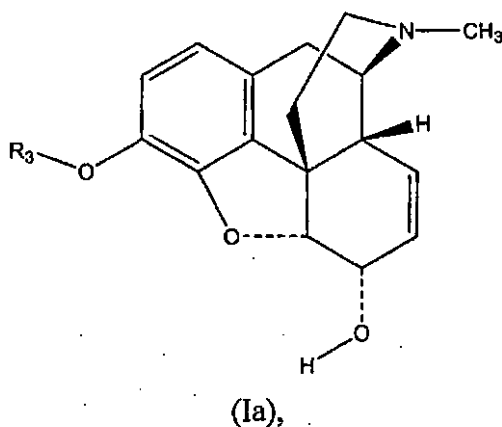
19. El método de la reivindicación 7, en donde la cantidad del agente de acilación varía dentro de un rango desde 1 a alrededor de 15, desde alrededor de 1 a alrededor de 10, o desde alrededor de 2 a alrededor de 7 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de la fórmula (II).

20. El método de la reivindicación 13, en donde la primera base y la segunda base son la misma.

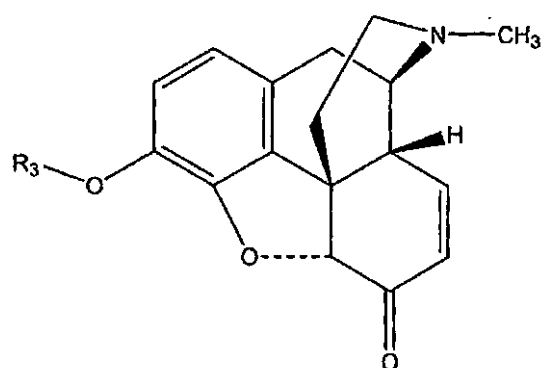
21. El método de la reivindicación 7, en donde:

- I. El paso (a) comprende además aislar el compuesto de la fórmula (II) antes de realizar el paso (b); o
- II. El paso (b) se realiza sin primero aislar el compuesto de la fórmula (II) preparado en el paso (a)

22. El método de la reivindicación 7, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):

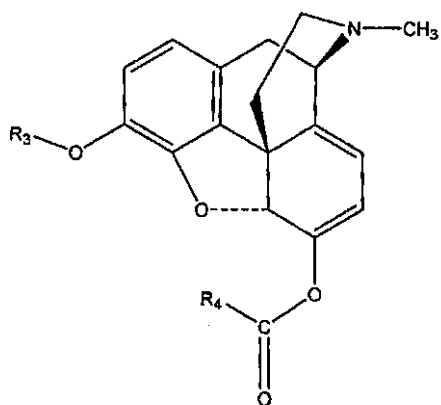


el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (IIa):



(IIa),

y el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (IIIa):



(IIIa).