

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, CC

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

No 06-118158-00007-0000

611
650
860
660

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06-118158
Asunto : Solicitud de patente para: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/165, A61K 031/4155, A61P 003/004, C07D 231/014
Fecha solicitud: 22 de noviembre de 2006

. 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 las oposiciones formuladas por:

-La sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

-La sociedad **GYNOPHARM S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 10350, 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 15 de agosto de 2008. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

El oficio No. 10351, 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 15 de agosto de 2008. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de las sociedades opositoras 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 declaren sin fundamento las oposiciones presentadas por las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **GYNOPHARM S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA** 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

Los argumentos que la opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.** considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud son los siguientes:

1.1 En el escrito de oposición se señala que la presente invención relacionada con un procedimiento para la preparación de derivados N-piperidin-1,5-difenilpirazol-3-carboxamida, carece de nivel inventivo.

1.2 Adicionalmente se ha citado una anterioridad que según la Opositora afecta el nivel inventivo de la presente invención y seis (6) documentos para demostrar que el compuesto rimonabant es conocido en el estado de la técnica.

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: US 5,624,941 (Publicada el 29 de abril de 1997): "PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT"; "esta anterioridad revela la obtención de compuestos del mismo tipo que los reivindicados por la solicitud colombiana en trámite, inclusive de la molécula de rimonabant (tabla 1), a través de un proceso que comprende la adición de fenilhidrazina al compuesto de fórmula III dando origen a la ciclación

y obtención del anillo de pirazol sustituido en las posiciones 1, 3, 4 y 5".

"Si bien es cierto que los procesos presentan ciertos pasos diversos, no lo es menos que ambos permiten la obtención de los mismos compuestos derivados de pirazol, entre ellos la obtención de rimonabant sin que el proceso reivindicado demuestre ventajas técnicas significativas frente al arte anterior, ni lleve a obtener un principio activo mejorado o distinto al conocido, circunstancia que compromete el nivel inventivo de la solicitud".

La opositora ha presentado una copia de los compuestos (II), (Ia') y (V) y sus sustituyentes en inglés, así como la tabla I y el esquema 1, para complementar las afirmaciones arriba indicadas.

1.2.1 Adicional a lo arriba expuesto, la opositora ha agregado: "si bien es cierto no se encuentra en el estado del arte una revelación textual del proceso aquí descrito, no lo es menos que una persona medianamente versada en la materia y dedicada a la síntesis de compuestos, podría deducir con facilidad lo propuesto en la solicitud colombiana en trámite y de esa manera, desvirtuar al menos, el requisito de nivel inventivo de ésta".

Se presenta entonces un esquema de reacción por sustitución que según la opositora "llevaría a pensar que la reacción de heterociclización se da cuando las aminas primarias reaccionan con alquil-dihalogenuros (generando el enlace C-N) a través de reacciones de sustitución nucleofílica del tipo SN_2 por una doble N-alquilación de la amina de partida".

Así mismo, se presenta un esquema que de acuerdo con lo que indica la opositora, "muestra de manera detallada lo que puede suceder en la reacción antes mencionada y que permitiría llegar a obtener el compuesto de fórmula (I) o rimonabant, para un R específico".

1.3 Por su parte, los argumentos que la opositora GYNOPHARM S.A. considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud son los siguientes:

En el escrito de oposición se señala que la presente invención, carece de altura inventiva.

1.4 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:

1.4.1 Anterioridad D1: EP0656354 (Publicada en Junio 07 de 1995): "revela un proceso para preparar antagonistas de los receptores CB1 de los cannabinoides tal como el rimonabant, Npiperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-zole-3-carboxamida 4-metilpira, sus sales y solventes. Se preparan a partir de la reacción de un derivado funcional de un ácido 5-1-4-metilpirazol-3-carboxili (4-clorofenil)(2,4-diclorofenil) con 1-aminopiperidina y una salificación opcional".

1.4.2 Anterioridad D2: EP1150961 (Publicada el 7 de noviembre de 2001): "revela un N-piperidin-5-1-4-etilpirazol-3-carboxamida (4-bromofenil)(2,4-diclorofenil) y sus sales o solvatos que son antagonistas poderosos del CB1 (receptores cannabinoides). Estos se preparan a partir de la reacción de un derivado funcional de 5-1-ácido (4-bromofenil)(2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-carboxilico con 1-aminopiperidina, opcionalmente seguido de una salificación".

"De acuerdo con la Opositora, la presente solicitud a la luz de la combinación de los documentos D1 y D2 es obvia pues a partir de las enseñanzas de estas anterioridades cualquier persona versada en la materia puede llegar a una preparación de un derivado de N-(piperidino)-1-5-difenilpirazol-3-carboxamida partiendo de derivados de pirazol-3-carbohidracido, dado que en ambos documentos se hacen reaccionar dervados funcionales con 1-aminopiperidina, opcionalmente seguido de una salificación".

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por los apoderados de las sociedades opositoras, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple

157
159

cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la opositora carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En efecto, me referiré a cada uno de los documentos que en contra de la patentabilidad del invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA** presentan las partes opositoras, sin embargo inicialmente es relevante poner de presente que tal y 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, para la evaluación del nivel inventivo *"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)"*.

De esta manera, el método problema-solución indica claramente que los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención. Teniendo en cuenta lo anterior, no efectuaremos ninguna referencia a los documentos citados por la parte opositora TECNOQUÍMICAS S.A. para demostrar que el compuesto rimonabant era conocido en el estado de la técnica, ya que la presente invención no busca reivindicar dicho compuesto sino un proceso, por lo que estos documentos no son relevantes a la hora de la evaluación de patentabilidad de la materia de la presente invención.

Los demás documentos citados por las partes opositoras no son anterioridades válidas de la presente invención por las siguientes razones:

5.1.1 Anterioridad: US 5,624,941 (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): En primer lugar se desea manifestar de manera respetuosa, que mi representada se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones realizadas

158
~~160~~

por la opositora en relación con la destrucción del nivel inventivo de la presente solicitud.

De acuerdo con el artículo 18, de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

En el presente caso, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de derivados de N-piperidin-1,5-difenilpirazol-3-carboxamida por la reacción entre un derivado de pirazol-3-carbohidrazido y un derivado pentano.

Partiendo del documento citado por la Opositora no es obvio llegar a la invención reivindicada ya que los dos procesos son notablemente diferentes y además, no existen enseñanzas en éste que pueden llevar al técnico versado en la materia a utilizar el compuesto pirazol-3-carbohidrazido y un derivado de pentano. En efecto, se debe tener en cuenta que el uso de estos compuestos no está indicado ni sugerido por este documento.

Con respecto a la reacción indicada en el escrito de oposición, se desea manifestar que la generalización de la misma sin fundamentos científicos (no se ha citado ningún documento ni referencia), no puede ser tomada en cuenta ya que el análisis de la Opositora carece de sustento científico y pareciera corresponder a una análisis "ex post-facto" de la invención, lo cual no es permitido en materia de patentes, por cuanto el examinador debe realizar el esfuerzo de situarse a la fecha de la prioridad reivindicada.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que cualquier químico conoce que una reacción química depende no sólo de los átomos y las moléculas envueltas sino que también depende del ambiente a menores distancias. Por lo tanto, para entender una reacción química es necesario un acercamiento fundamental, teniéndose en cuenta al mismo tiempo, sus aspectos temporales y espaciales. Para la presente solicitud se encuentra el caso de la producción de productos farmacéuticos en donde por ejemplo la pureza, el uso, son muy importantes, de manera que se estudian y se determinan con el cuidado

necesario para cada molécula, de forma que no es posible determinarlos a través de la generalización de una reacción que es mucho más simple, sin tener en cuenta las restricciones de espacio.

La Opositora no puede por ende, tomar cualquier reacción escrita en términos muy generales y afirmar que el presente proceso, que incluye una reacción mucho más compleja, es obvia.

Por lo tanto, los argumentos presentados en relación con la reacción de sustitución no pueden ser considerados válidos para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta entonces que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con el procedimiento tal y como acá es reivindicado, este documento no es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hace obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.2 Anterioridades D1: EP0656354 y D2: EP1150961 (citadas por GYNOPHARM S.A.): estos documentos han sido citados en la descripción de la presente solicitud, ya que hacen parte de los antecedentes técnicos de la presente invención, en la medida que definen los compuestos de fórmula (I).

Se debe tener en cuenta que estos documentos definen el estado del arte general y por lo tanto no pueden ser considerados relevantes a la hora de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Tal como ha sido señalado en la descripción de la presente solicitud, en cada uno de estos documentos se encuentran procesos diferentes al reivindicado y además no existen enseñanzas explícitas que lleven al técnico versado en la materia a obtenerlo.

En D1 el proceso es descrito de la siguiente manera: el rimonabant es preparado por el tratamiento de un derivado funcional de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico con 1-aminopiperidina.

160
162

Partiendo de estos dos documentos D1 y D2 no es obvio para el técnico versado en la materia llegar al presente proceso en el que un derivado de N-piperidin-1,5-difenilpirazol-3-carboxamida se obtiene a partir de la reacción entre un derivado de pirazol-3-carbohidrazido y un derivado pentano, teniendo en cuenta que ninguna de las enseñanzas le sugieren al técnico versado en la materia las condiciones bajo las cuales lo podría llevar a cabo (reactivos, condiciones de reacción, etc).

La combinación sugerida por la Opositora, es decir, D1 con D2 no llevarían al técnico versado en la materia a obtener la presente invención, por cuanto la combinación de estos compuestos no revela las características esenciales de la invención, tal y como acá está siendo reivindicada.

Por ende, estos documentos no pueden ser considerados sino como antecedentes de la invención pero no anterioridades de la misma susceptibles de afectar su patentabilidad.

6. PETICIONES

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

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **TECNOQUÍMICAS S.A.**

6.2 Declarar infundada la oposición presentada por **GYNOPHARM S.A.**

6.3 Declarar que el invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA** 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 y otorgar la patente solicitada.

CAVELIER

ABOGADOS

7. NOTIFICACIONES

161
163

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-14775-841-030-1

COLO-14775-264-003-6

as COLO-14775-264-002-8

JMS\JMS\ID-137927\WPC14775

No. M-2008-137927\JMS

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,581,443

PREPARATION OF N-SUBSTITUTED NITROGEN HETEROCYCLIC BASES

Delbert D. Reynolds and William O. Kenyon,
Rochester, N. Y., assignors to Eastman Kodak
Company, Rochester, N. Y., a corporation of
New Jersey

No Drawing. Application August 15, 1949,
Serial No. 110,468

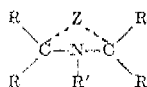
9 Claims. (Cl. 260-247)

1

This invention relates to N-substituted nitrogen heterocyclic bases of the piperidine series, the pyrrolidine series and the morpholine series and to a process for their preparation.

It is known that various N-substituted heterocyclic bases can be prepared by ring closure of aliphatic compounds. For example, N-substituted piperidines have been prepared by reacting 1,5-dibromopentane with primary amines, N-substituted morpholines have been prepared by heating alkyl-, aryl- or aralkyl-bis-(β -hydroxyethyl)-amines with concentrated hydrochloric acid and N-substituted pyrrolidines have been prepared by heating N-bromo butylamines with sulfuric acid [Beilstein, Org. Chemie, 4th edition, 20, pages 4 and 16 (1935); *ibid.*, 27, page 6 (1937)]. It has also been proposed to prepare N-substituted piperidines by converting various glycols to their oxides and then reacting the oxides with primary amines in the presence of aluminum oxide at elevated temperatures, for example, N-ethyl piperidine from pentamethylene oxide and ethylamine, and pyrrolidine derivatives from tetramethylene oxide and primary amines [Yu K. Yur'ev et al., Chemical Abstracts 33, page 7779 (1939)].

We have now found that N-substituted nitrogen heterocyclic bases can be prepared in relatively high yields by a new ring closure method which comprises condensing disulfonates of dihydric aliphatic alcohols, wherein the sulfonate groups in each compound are separated from one another by 4 or 5 intervening carbon atoms in a chain or by 4 intervening carbon atoms bridged by an atom of oxygen with primary amines to give N-substituted nitrogen heterocyclic bases of the piperidine pyrrolidine and morpholine series which can be represented by the following general formula:



wherein each R represents an atom of hydrogen or an alkyl group containing from 1 to 2 carbon atoms (e. g. methyl and ethyl), R₁ represents an alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms (e. g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, etc.), an alkenyl group containing from 3 to 4 carbon atoms (e. g. allyl, methallyl or crotyl), an aryl group of the benzene series containing from 6 to 8 carbon atoms (e. g. phenyl, tolyl, xylyl, etc.), an aryl group of the naphthalene series containing from 10 to 12 carbon

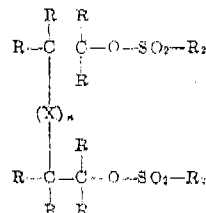
2

1,4-dimethyl-1-naphthyl, etc.), an aralkyl group of the arylated alkyl series (e. g. benzyl, α -phenylethyl or β -phenylethyl) or a cycloalkyl group containing from 5 to 6 carbon atoms (e. g. cyclopentyl and cyclohexyl) and Z represents the non-metallic atoms necessary to complete a heterocyclic nucleus of the piperidine series, a heterocyclic nucleus of the pyrrolidine series or a heterocyclic nucleus of the morpholine series.

On completion of the reaction of the primary amine with the disulfonate of a dihydric aliphatic alcohol, an alkali-metal hydroxide is added to the reaction mixture to obtain the free base, which is then separated from the reaction mixture by fractional distillation, crystallization or other means usual in separating products from their reaction mixtures. The above-defined N-substituted heterocyclic bases are valuable intermediates for the preparation of other chemical compounds, particularly as intermediates for the preparation of quaternary salts.

It is, accordingly, an object of the invention to provide a convenient and relatively rapid process for preparing N-substituted nitrogen heterocyclic bases of the piperidine, pyrrolidine and morpholine series. Other objects will become apparent hereinafter.

In accordance with the invention, the intermediate disulfonates of dihydric alcohols which can be represented by general formula:



wherein R has the same meanings as previously defined, R₂ represents an alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms, particularly a primary alkyl group (e. g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, etc.), an aryl group of the benzene series containing from 6 to 8 carbon atoms (e. g. phenyl, tolyl, xylyl, etc.), an aryl group of the naphthalene series containing from 10 to 12 carbon atoms (e. g. naphthyl, 4-methyl-1-naphthyl, 2,6-dimethyl-1-naphthyl, etc.) or an aralkyl group of the arylated alkyl series containing from 7 to 8 carbon atoms (e. g. benzyl or β -phenylethyl), n represents zero or 1 and X represents an atom of oxygen or a methylene group, can be prepared by reacting dihydric ali-

163
~~105~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado: EMILIO FERRERO

ASUNTO: Radicación No. 06-118158
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios

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 comunica:

Documentos estudiados:

Descripción: Folios 19 a 23 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 24 a 26 como se radicó inicialmente.
Dibujos: Folios 19 a 26 como se radicó inicialmente.
Oposiciones: Folios 40 a 102 y 103 a 153
Rta.del solicitante: Folios 154 a 163 como se radicó inicialmente.
Prioridad: FR20040408111 (2004-07-22)

Objeto de la Invención

Titulo de la invención: Procedimiento de preparación de derivados de N-piperidin - 1,5-difenilpirazol-3-carboxamina

Problema Técnico Planteado: Preparación de derivados de N-piperidin -1,5-difenilpirazol-3-carboxamina (rimonabant) a partir de un derivado de pirazon -3-carbohidrazida.

Solución: Se prepara un derivado de N-piperidin -1,5-difenilpirazol-3-carboxamina por la reacción de un derivado halogenado de pentano sobre un derivado de pirazon 3-carbohidrazida en presencia de una base y una temperatura entre ambiente y de reflujo.

IPC: A61K31/165 – C07D231/14 – A61K31/4155

Análisis de la(s) Oposición(es) (Art 43 D 486)

Oposición de GYNOPHARM S.A.

El opositor argumenta que el objeto de reivindicación no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma por lo cual carece de **novedad** y **nivel inventivo** frente a los documentos D1 EP0656354 (1995-06-07) y D2 EP1150961 (2001-11-07) al considerar:

- Que Los procesos para preparar antagonistas de los receptores CB1 De los cannabinoides tal como el Rimonabant son ampliamente conocidos en la técnica.
- Que dentro de los procesos conocidos se encuentran los descritos en D1 donde se establece la preparación de un N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-zole-3-carboxamida -4 metilpirazol, sus sales y solventes, mediante la reacción de un derivado funcional de un ácido 5-1-4-metilpirazon-3-carboxi-(4-clorofenil)-(2,4-diclorofenil) con 1-aminopiperidina y una salificación opcional en presencia de un disolvente orgánico y una base.
- Que otro proceso corresponde al descrito por D2, el cual hace referencia a los compuestos en mención preparados por la reacción de un derivado funcional de 5-1-ácido (4 bromofenil) (2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-carboxílico con 1-aminopiperidina, es así que el opositor ratifica que cualquier persona versada en la materia, a partir de la materia revelada en dicho documento D2, en combinación con la materia definida en el documento D1, puede llegar de manera evidente a un proceso para preparar un derivado de N-piperidin -1,5-difenilpirazol-3-carboxamina por la reacción de un derivado de pentano.

Concluye el opositor que el documento con base en el documento D2 combinado con D1, carece de altura inventiva.

Oposición de TECNOQUIMICAS S.A

El opositor argumenta que la presente solicitud carece de Novedad y nivel inventivo frente a los documentos D1 WO 03/040105 (2003-05-15), D2 WO03/082256 (2009-10-09), D3 WO04/004665 (2004-01-15), D4 WO04/009015 (2004-01-29) y D5 US5624941 (1997-04-29) al considerar:

- Que el compuesto que corresponde a Rimonabant es un antagonista del receptor CB1 Cannabinoide y es reconocida su utilidad como agente anti-obesidad y anoréxico en el estado de la técnica, tal como lo pueden demostrar los documentos D1 a D4.
- Que D1 revela la obtención de compuestos del mismo tipo que los reivindicados por la solicitud en trámite, inclusive de la molécula Rimonabant, a través de un proceso que comprende la adición de fenilhidrazina al compuesto III (folio 109) dando origen a la ciclación y obtención del anillo de pirazol sustituido en posiciones 1,3,4 y 5.
- Que el proceso reivindicado aunque presenta cambios en ciertos pasos no demuestra ventajas técnicas significativas frente al estado de la técnica, ni lleva a obtener un principio activo mejorado o distinto al conocido.
- Que una persona medianamente versada en la materia y dedicada a la síntesis de compuestos, podría deducir con facilidad lo propuesto en la solicitud en trámite en cuanto a que las reacciones de heterociclación se da cuando las aminas primarias reaccionan con alquil-halogenuros (generando enlace C-N) a través de reacciones de sustitución nucleofílica de tipo SN2 por una doble N-alquilación de la amina de partida lo cual se puede aplicar para la obtención del compuesto Rimonabant.

Respuestas del solicitante:

El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor GYNOPHARM S.A., dice:

- Que los documentos presentados definen el estado del arte general, en la medida que definen los compuestos de fórmula I y por lo tanto no pueden ser considerados relevantes a la hora de evaluar el nivel inventivo de la solicitud.

- Que en cada uno de los documentos señalados por el opositor se encuentran procesos diferentes al reivindicado y además no existen enseñanzas explícitas que lleven al técnico versado en la materia a obtenerlo como se reivindica en la solicitud. En el caso particular de D1 el proceso es descrito de la siguiente manera: el Rimonabant es preparado por el tratamiento de un derivado funcional de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol -3-carboxilica con 1-aminopiperidina. y este proceso junto con el descrito en D2 hace que para el técnico versado en la materia no sea obvio llegar al proceso reivindicado.
- Que la combinación sugerida por el opositor, es decir, D1 con D2 no llevarían al técnico versado en la materia a obtener la presente invención, por cuanto la combinación de estos compuestos no revela las características esenciales de la invención.

El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor TECNOQUIMICAS S.A., dice

- Que el método problema- solución indica claramente que los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia,
- Que la presente invención no busca reivindicar el compuesto Rimonabant sino su proceso de obtención, por lo cual los documentos D1 a D4 no son relevantes a la hora de la evaluación de patentabilidad de la materia de la presente invención.
- Que partiendo del documento citado por el opositor D5 (US5624941), no es obvio llegar a la invención reivindicada ya que los dos procesos son notablemente diferentes, de igual manera no se evidencia que este pueda llevar al técnico versado en la materia a utilizar el compuesto pirazol-3-carbohidrazido y un derivado de pentano
- Que la reacción indicada en el escrito de oposición carece de fundamentos científicos (no se citan documento de referencia) y que pareciera corresponder a un análisis "ex post facto" de la invención, debiéndose ubicarse a la fecha de la prioridad reivindicada.
- Que las condiciones en las cuales se desarrollan la reacción o proceso no solo dependen de los átomos o moléculas envueltas sino factores de pureza, uso y de índole espacial por lo cual no se puede generalizar una reacción sin tener en cuenta estas consideraciones.
- Que el opositor no puede por ende, tomar cualquier reacción escrita en términos muy generales y afirmar que el presente proceso, que incluye una reacción mucho mas compleja, es obvio.

Respuesta del examinador técnico a oposición de GYNOPHARM S.A., TECNOQUIMICAS S.A y al solicitante

Esta oficina considera que las **Oposiciones** presentadas por **GYNOPHARM S.A** y **TECNOQUIMICAS S.A**, NO tiene fundamento para destruir la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud. Sin embargo, para la evaluación de patentabilidad se tendrán en cuenta los documentos por estos presentados.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad 2004-07-22 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

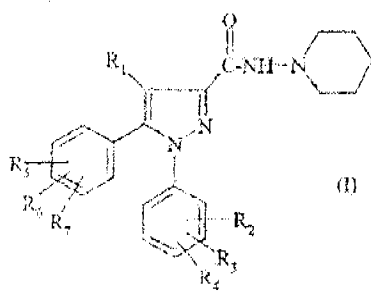
Item	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2581443	Preparation of N-substituted nitro	1949 -08-15
D2	EP0656354	Substituted N-piperidino 3-pyrazolecarboxamide	1995-06-07
D3	US 6432984 ó EP1150961	Pyrazolecarboxylic acid derivatives, their preparation, pharmaceutical compositions containing them	2002-08-13
D4	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 45 Pag. 2708-2719	Synthesis and structure-activity relationships of amide and hydrazide analogues of the cannabinoid CB(1) receptor antagonist N-(piperidiny)- 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (SR141716)	2002-07-12

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 se refiere a:

“Procedimiento de preparación de un compuesto de formula:



Caracterizado por que se hace reaccionar un derivado de pentano de formula X- (CH2)5-X sobre un derivado de pirazol-3-carbohidrazida.

Estado de la Técnica más cercano es D2 porque describe la síntesis la preparación de este compuesto y sus derivados mediante la acción de N-aminopiperidina sobre un derivado funcional del ácido, en presencia de una base y una temperatura entre ambiente y de reflujo (Página

La solicitud se diferencia de D2 en que se describe un procedimiento en el que se prepara el compuesto de interés por la reacción de un derivado halogenado de pentano sobre un derivado de pirazon 3-carbohidrazida.

Sin embargo no se evidencia de que manera la nueva metodología muestra un efecto técnico que logre mejorar u optimizar los procedimientos ya existentes en cuanto a rendimiento, pureza y mejora en las condiciones de reacción; así mismo la solicitud establece dos pasos de reacción adicionales a los ya reportados en la técnica.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proveer una ruta sintética

alternativa para obtener rimonabant.

D1 enuncia que es conocida la preparación de compuestos heterocíclicos N-sustituídos a partir de un compuesto alifático como es el caso de la formación de piperidina a partir 1,5 bromopentano y aminas primarias. (Párrafo 1, línea 5 a 9)

Teniendo en cuenta lo anterior, para un experto medio en la materia, que tenga que obtener el compuesto de interés por vías alternas y que conozca el estado de la técnica, sería evidente combinar la solución propuesta en D1 (la utilización de una amina primaria y un derivado de pentano) con el proceso e intermediarios (precursor) de la molecula de D2, llegando de esta manera al contenido de la reivindicación 1, circunstancia que compromete el nivel inventivo de la solicitud.

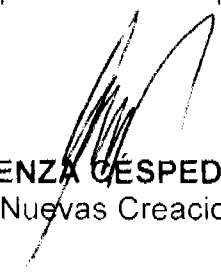
Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2581443	1-11	Nivel inventivo
D2	EP0656354	1-11	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 60 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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha: _____

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1861	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202093
----------------------------------	-------------------------------------