

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

2020
Bogotá D.C.,

Abogado LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO Radicación 07 091 892
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519 **0 4 4 6 2**
 Oficio
 Folios 010

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (Fase Nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/060320

Fecha de Presentación Internacional 28/Febrero/2006

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:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 31 a 44	06/Septiembre/2007
Reivindicaciones:	Folios 45 a 48	06/Septiembre/2007
Oposiciones:	Folios 70 a 91	Tecnoquímica 30/Julio/2008
	Folios 97 a 110	Tecnoquímica 27/Octubre/2008
Respuesta del solicitante:	Folios 111 a 113	30/Enero/2009
Prioridad:	DE 102005011050.9	10/Marzo/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

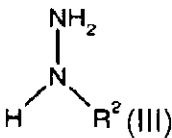
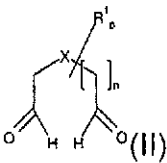
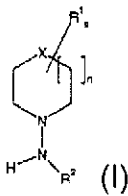
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de derivados de 1-aminopiperidina".

El problema planteado en esta solicitud la necesidad de suministrar otro proceso para la preparación de derivados de hidracina), donde el proceso sea ventajosamente utilizable a gran escala, sin grandes costos y ha de ser superior a los procesos conocidos desde el punto de vista económico y ecológico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), donde como punto de partida se tiene un compuesto dicarbonilo de fórmula (II) que se hace reaccionar con un

equivalente del derivado de hidrazina de fórmula (III) y posteriormente se hidrogena en presencia de un metal de transición el compuesto formado y opcionalmente se lleva a cabo una escisión del grupo R² bajo condiciones acidas o básicas.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07D 295/22 // 211/98 // 295/30 // 295/32

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 7 no se encuentran debidamente soportadas en la descripción puesto que las realizaciones preferidas sólo hacen referencia a la preparación de los compuestos mencionados en la tabla 1, lo cual no es una generalización de todos los compuestos. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado, es decir, que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo. Teniendo en cuenta la descripción en los ejemplos se encuentra:

Tabla 1. Ejemplos de los compuestos soportados

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R ¹	H
X	CR ¹ R ¹ : siendo R ¹ =H seria CH ₂
R ²	
n	1
p	0

El solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

Las reivindicaciones 1 y 10 no son concisas porque el término "grupo protector" es muy general puesto que solo se estaría refiriendo a la función de dichos compuestos y no se estaría definiendo por denominación común de dichas sustancias o por nombre IUPAC.

La reivindicación 2 no es clara porque se menciona que el proceso puede hacerse con el compuesto de fórmula II ó el compuesto de fórmula III y según lo divulgado en la reivindicación 1 la condición es que la reacción se da por la participación de compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "opcionalmente" precediendo una característica no son precisas, porque hace opcional a las características y

no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere cambiar los términos precisando más lo que se quiere reivindicar.

En la reivindicación 1 se menciona que el grupo protector de N es eliminado, pero no se menciona cuales son las condiciones ácidas o básicas para realizar dicha eliminación. Además no se da una característica del compuesto de fórmula I a obtener.

Las reivindicaciones 1 y 6 no son concisas porque los términos "metal de transición", "base inorgánica" y "ácido inorgánico" son muy generales puesto que solo se estaría refiriendo a la función de dichos elementos y compuestos y no se estaría definiendo por denominación común de dichos elementos y sustancias o por nombre IUPAC.

En la reivindicación 8 se menciona un rango de temperaturas muy amplio y no se encuentra soportado que bajo todas las condiciones de temperatura se lleva a cabo la reacción.

La reivindicación 10 no es clara porque se menciona que el compuesto de fórmula (V) tiene un sustituyente "m", el cual no aparece en la estructura de fórmula (V). Se sugiere retirar el sustituyente "m" de la reivindicación.

Las reivindicaciones 3 a 5 y 7 a 8 mencionan características del metal de transición, las cantidades y condiciones de presión y temperatura que hacen parte de las características esenciales del proceso y deben mencionarse en la reivindicación 1 que es la independiente y contiene todos los elementos esenciales.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A

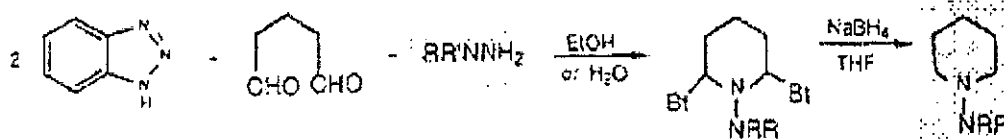
El opositor argumenta que la reivindicación 1 (folios 45 – 46) de la solicitud *"incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentarlo"*.

Dice el opositor en el folio 98 que *"Dichas reacciones, consisten como cualquier persona medianamente versada en la materia puede reconocer, en una adición nucleofílica del nitrógeno no sustituido del derivado de hidrazina (compuesto III), inicialmente que sustentan el grupo carbonilo del compuesto dicarbonílico (compuesto II), con una posterior adición nucleofílica por parte del mismo nitrógeno del compuesto derivado de hidrazina (compuesto III) sobre el otro carbono que soporta el grupo carbonilo en el compuesto II, dando como resultado un intermediario dihidroxilado, que por reducción catalítica con hidrógeno en Pd o Pt da como resultado el compuesto de 1-aminopiperidina sustituido de fórmula general I. Así mismo, dicho proceso requiere de la protección de uno de los nitrógenos del compuesto de hidracina (compuesto III) para que la adición sobre ambos carbonilos se lleve a cabo solo por uno de los nitrógenos de dicho compuesto de hidrazina"*

Y se presentan los siguientes documentos para sustentar la oposición:

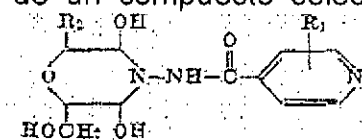
1. La publicación científica de Katritzky R *"A Novel And Versatile Synthesis Of 1-Aikyl-, 1-Aryl-, 1-(Aiky1 ami no)-, Or 1-Amido-Substituted And Of 1,2,6-Trisubstituted Piperidines From Glutaraldehyde And Primary Amines Or Monosubstituted Hydrazines"* revela:

Varias aminas primarias y 1-mono- y 1,1-disustituidas hidracinas fueron convertidas en el correspondiente piperidinas N-sustituidas con excelentes rendimientos (folio 103). Los productos formados de benzotriazol (1), aminas (amidas e hidracinas) y aldehídos, han sido empleadas como intermediarios para la monoalquilación de aromáticas y heteroaromáticas aminas, para la conversión de aminas alifáticas secundarias y terciarias, y para la alquilación de amidas y tioamidas y de hidracinas (folio 105).

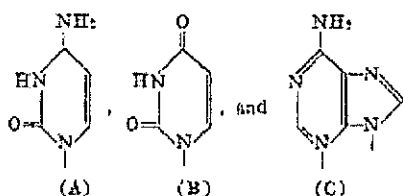


2. La patente Americana US 3,542,776 publicada el 24 de Noviembre de 1970 y titulada "MORPHOLINOISONICOTINAMIDES" revela:

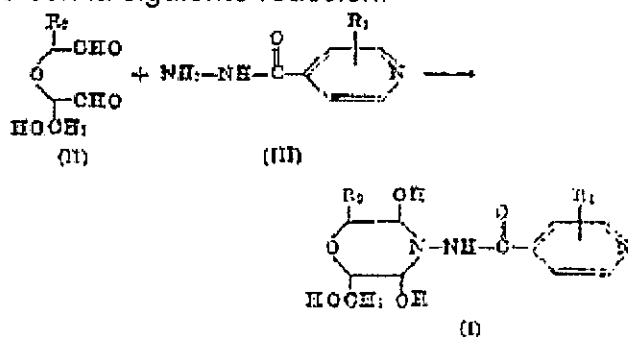
Una cantidad activa de un compuesto seleccionado de un grupo que tiene la



siguiente fórmula: donde R_1 es seleccionado de hidrogeno y metilo, y R_2 es seleccionado del grupo que consiste en



(columna 2, renglones 1 – 19, folio 108). Los nuevos compuestos pueden ser preparados por el tratamiento de pirimidinas periodadas oxidadas y ribosidos 6-amino purina con hidrazidas de ácido isonicotínico, de acuerdo con la siguiente reacción:



37, folio 108)

(Columna 2, renglones 20 –

En conclusión y si bien es cierto que en estos documentos anteriores no se usan exactamente los mismos reactivos o bien no se expone claramente la existencia de la etapa de hidrogenación, la solicitud colombiana en trámite carece irrefutablemente de nivel inventivo puesto que reivindica intermediarios y un proceso de síntesis reconocible de manera general en el estado del arte y con reacciones de común empleo en química orgánica y obvias para una persona medianamente versada en la materia (folio 102).

Respuestas del Solicitante

El solicitante expone en folios 111 a 113 los argumentos así: "Para comenzar, el documento D1 está dirigido a nuevas hidrazidas isonicotínicas ácidas útiles para el bloqueo de procesos autoinmunes en animales de sangre caliente (los compuestos se obtienen mediante tratamiento de pirimidinas per-iodadas oxidadas y ribosidos 6-amino

purina con hidrazidas isonicotínicas ácidas). Por su parte, el documento D2 está dirigido a la síntesis de piperidinas por doble condensación de benzotriazol y glutaraldehído con aminas primarias o hidracinas sustituidas asimétricas y posterior reducción con borohidruro de sodio o reacción con reactivo de Grignard.

Por el contrario, la presente invención propone una nueva forma de obtención de compuestos de fórmula general (I) donde la reacción se lleva a cabo entre el compuesto dicarbonilo de fórmula (II) y un compuesto hidrazina de fórmula (III) seguido por la hidrogenación del intermediario de fórmula (V) formado. En este orden de ideas, **la principal innovación de la invención reivindicada es la última etapa de hidrogenación del intermediario de fórmula (V).** Ahora bien, gracias a dicha etapa de hidrogenación, el proceso reivindicado se puede emplear a **larga escala** en comparación con los procesos conocidos en el estado de la técnica, es más, el procesos reivindicado se puede implementar en plantas químicas sin **gastos considerables.**"

En conclusión, ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica solos o en combinación sugerirían a una persona versada en la materia como resolver el problema técnico acá planteado de la forma como al presente invención lo permite. Es mas, ninguno de los documentos citados se aproxima a la solución propuesta por la presente invención como el empleo del proceso a larga escala, la implementación en plantas químicas sin gastos considerables así como beneficios económicos y de impacto ambiental (folio 113).

Respuesta del Examinador Técnico

La publicación científica de Katritzky R, documento D1, mencionado por el opositor se aleja de los reactivos principales planteados en la solicitud, compuesto dicarbonilo de fórmula (II) y un compuesto hidrazina de fórmula (III), puesto que el documento D1 plantea que para obtener el compuesto de fórmula (I) se requiere bezotriazol, el compuesto dicarbonilo y la hidrazina.

Por lo tanto, la publicación científica presentada en la Oposición no desvirtúa la Novedad (ó el Nivel Inventivo) del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considera dentro del Examen de Patentabilidad.

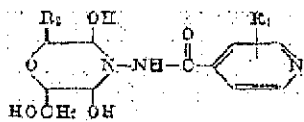
Por su parte el documento de patente US 3,542,776 presentada en la Oposición desvirtúa el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad. Puesto que se obtienen compuestos con estructuras similares y los reactivos de partida en esencia son un compuesto dicarbonilo junto con una hidracina.

6. Determinación del Estado de la Técnica

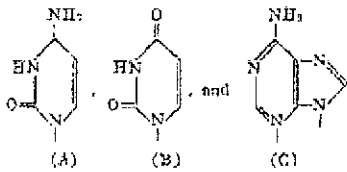
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Marzo 10 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US3542776	Morpholinoisonicotinamides	24/Noviembre/1970

D1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=3542776A&KC=A&FT=D&ND=5&date=19701124&DB=EPODOC&locale=en_EP divulga (columna 2, renglones 1 – 37, folio 108) una cantidad activa de un compuesto seleccionado de un grupo que tiene la siguiente fórmula:



donde R₁ es seleccionado de hidrogeno y metilo, y R₂ es

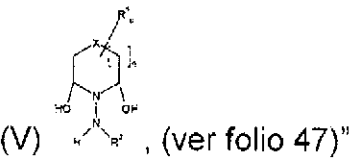


seleccionado del grupo que consiste en . Los nuevos compuestos pueden ser preparados por el tratamiento de pirimidinas periodadas oxidadas y ribosidos 6-amino purina con hidrazidas de ácido isonicotinico.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

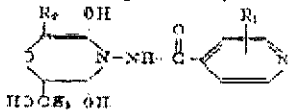
La reivindicación 10 consiste en “compuestos intermedios de la fórmula general



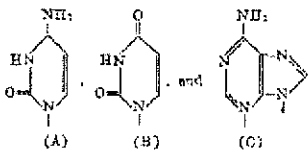
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
compuestos de la fórmula general (I)	compuestos de fórmula (I)
n puede ser igual a 0, 1, 2 ó 3	1
p puede ser igual a 0, 1, 2, 3	4
X puede ser CR ¹ R ¹ , O, NR ² , NR ¹ , S	O
R ¹ independientemente uno del otro puede ser H, alquilo (C ₁ -C ₈), alcoxilo (C ₁ -C ₈), alcoxialquilo (C ₁ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), entre otros	Sustituyente -CH ₂ OH, y radical R ₂ :
R ² es H o un grupo protector de N que puede ser escindido bajo condiciones ácidas o básicas	

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, da a conocer un compuesto de fórmula (I)



donde R₁ es seleccionado de hidrogeno y metilo, y R₂ es

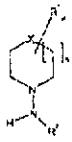


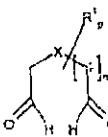
seleccionado del grupo que consiste en

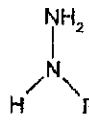
En consecuencia, la reivindicación 10 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

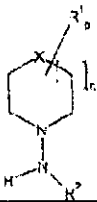
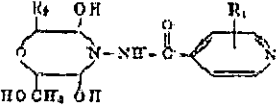
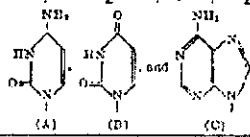
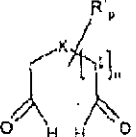
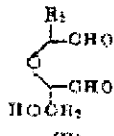
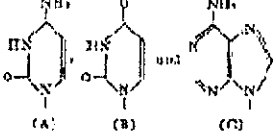
La reivindicación 1 consiste en "Proceso para la preparación de compuestos de

la fórmula general (I)  (ver folio 45); proceso que tiene como partida un

compuesto de dicarbonilo de la fórmula general (II)  y haciendo reaccionar este con un equivalente del derivado de hidracina de la fórmula general (III)

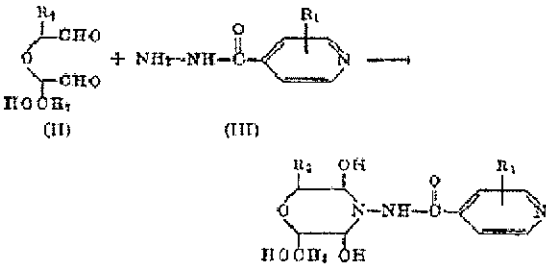
, en la cual X, R¹, p, n y R² tienen el significado mencionado antes; y posteriormente se hidrogena en presencia de un metal de transición el compuesto formado y opcionalmente se escinde el grupo R² bajo condiciones ácidas o básicas.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Proceso para la preparación compuestos de la fórmula general (I)	Proceso para la preparación compuestos de fórmula (I)
	
n puede ser igual a 0, 1	1
p puede ser igual a 0, 1, 2, 3	4
X puede ser CR ¹ R ¹ , O, NR ² , NR ¹ ,S	O
R ¹ independientemente uno del otro puede ser H, alquilo (C ₁ -C ₈), alcoxilo (C ₁ -C ₈), alcoxialquilo (C ₁ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), entre otros	OH, -CH ₂ OH, OH, R ₂ : 
R ² es H o un grupo protector de N que puede ser escindido bajo condiciones ácidas o básicas	
proceso que tiene como partida un compuesto de dicarbonilo de la fórmula general (II)	Un compuesto de fórmula (II)
	
n puede ser igual a 0, 1	1
p puede ser igual a 0, 1, 2, 3	2
X puede ser CR ¹ R ¹ , O, NR ² , NR ¹ ,S	O
R ¹ independientemente uno del otro puede ser H, alquilo (C ₁ -C ₈), alcoxilo (C ₁ -C ₈), alcoxialquilo (C ₁ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), entre otros	-CH ₂ OH, R ² 
Haciendo reaccionar este con un equivalente del derivado de hidracina de la fórmula general	Reacciona un compuesto de fórmula

NH₂ (III) H R²	NH₂-NH-C(=O)- R₁ (III)
---	---

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) mediante el siguiente esquema de reacción (columna 2, renglones 20 – 37):



→

R₂

OH

OH

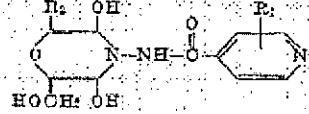
HOCH₂

OH

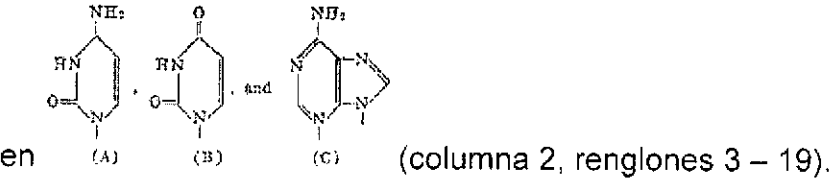
NH-C(=O)-

R₁

donde básicamente se debe al tratamiento de pirimidinas periodadas oxidadas y ribosidos 6-amino purina con hidrazidas de ácido isonicotínico, para finalmente



obtener compuestos de fórmula (I) : donde R₁ es seleccionado de hidrogeno y metilo, y R₂ es seleccionado del grupo que consiste



en

(columna 2, renglones 3 – 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en la etapa de hidrogenación que se realiza al final del proceso para obtener un compuesto de fórmula (I), la cual no se menciona en el documento D1.

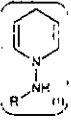
No existe evidencia que la etapa de hidrogenación que no es mencionada en el documento D1 introduzca un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejora en la obtención de compuestos de fórmula (I), en cuanto a rendimiento y pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es plantear una alternativa al proceso de obtención de compuestos de fórmula (I) conocido según D1 para mejorar la eficiencia en la obtención de dichos compuestos.

Sin embargo, Demlow y Dudfield¹ enseñan la reacción entre compuestos

¹ Castro P. Isabel. "Nuevos carbanucleosidos condensados a heterociclos o con bases no naturales. Exploración de rutas sintéticas y evaluación biológica". Facultad de farmacia. Universidad Santiago de Compostela. Sitio de internet: http://books.google.com.co/books?id=pPPrYx02mo4C&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q=hidrazina%20%2Bdicarbonilo&f=false

dicarbonílicos e hidracinas lo cual permitiría a la persona versada en la materia plantear el mecanismo de reacción (Fig 1), donde fundamentalmente se observa la

formación del compuesto (1)  al final de la reacción.

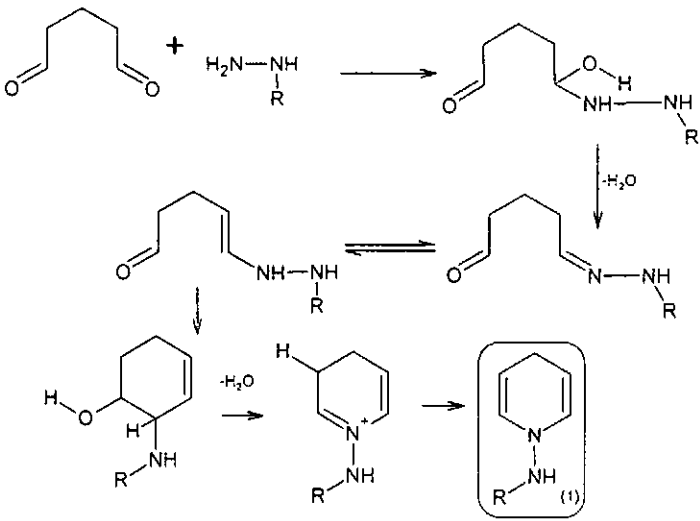


Fig 1. Mecanismo de reacción entre un compuesto 1,5-dicarbonílico y una hidrazina

En consecuencia, el experto en la materia, teniendo en cuenta el compuesto (1) formado (Fig 1.) incluirá un proceso de hidrogenación catalítica² en el proceso de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 4 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1, 3 – 4 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

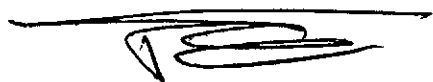
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3542776	10/1, 3 – 4	Novedad / Nivel Inventivo

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 (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.

2 FIESER. Química orgánica Fundamental (1985). Editorial Reverte. Capítulo 4, p 78, folio 118

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante y presentarla por escrito

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

21 MAR. 2012.

Elaborado por: Mayra A. Quintero Valbuena
Revisado por: Ana Delia Pinzón García