

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106847.-00008-0000

Fecha: 2012-10-11 16:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Re: PI.-ABBOTT LABORATORIES.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1(VR1)".-Clase A61K 31/416.-Expediente número 08-106.847.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado mediante fijación en lista de 1 de Junio de 2012 y a mi memorial solicitando plazo de Agosto 28 de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **09168** con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan satisfactoriamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En conexión con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado el Señor Examinador señala que este carecería de concisión y claridad, toda vez que presenta una fórmula general excesivamente compleja que cubriría un gran número de compuestos que saldrían del alcance de las revelaciones de la descripción de la solicitud.

Así mismo, el Señor Examinador asegura que las reivindicaciones no definirían de manera específica las condiciones en las cuales se lleva a cabo la reacción y existirían falsas dependencias dentro del capítulo reivindicatorio.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que este se refiera de forma clara y concisa a las realizaciones preferidas de la invención en congruencia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones me permito señalar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo de manera significativa la reclamación en concordancia con las enseñanzas de la descripción y con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de clarificar la reclamación se han restringido los posibles significados sobre la fórmula (I) en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención, definiendo los sustituyentes R_1 , R_9 , R_{11} y R_{12} como hidrógeno y R_{10} como alquilo C_{1-10} . De manera similar, se ha definido el grupo P únicamente como arilalquilo C_{1-6} , señalando específicamente al tipo de anillos que se hace referencia con el término "arilo" según se enseña en la página 17 de la descripción de la solicitud. Finalmente, dentro del paso (b) se ha definido específicamente que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio junto con compuesto donador de hidrógeno, tal como se evidencia a lo largo de la descripción.
- **Reivindicaciones 2 a 12.** Estas reivindicaciones corresponden a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 13.** Con el propósito de resaltar la relación entre el proceso aquí reclamado y el resto de la invención, se ha modificado el preámbulo de esta reivindicación para aclarar que la obtención de la composición que comprende los compuestos de fórmula (IIa) y/o (IIb) es un paso adicional anterior al descrito dentro de la reivindicación 1, toda vez que los productos allí obtenidos son los reactivos en el proceso de síntesis del compuesto de fórmula (I), el cual es objeto de la reivindicación 1, tal como es evidente de los ejemplos específicos revelados dentro de las páginas 35 a 43 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 14 a 23.** Estas reivindicaciones corresponden a las actualmente presentadas.

- **Reivindicación 24.** Al igual que en el caso de la reivindicación 13, se ha modificado el preámbulo de esta reivindicación con el fin de clarificar que esta corresponde a un paso anterior del proceso que es reclamado en la reivindicación 1.
- **Reivindicación 25.** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicación 26.** Se ha modificado el preámbulo de esta reivindicación buscando resaltar que este proceso corresponde a un caso particular del reclamado dentro de la reivindicación 1, donde se ha fijado el significado del sustituyente R_{10} par que sea un grupo tert-butilo.
- **Reivindicación 27.** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicación 28.** Se ha modificado el preámbulo tal como en el caso de la reivindicación 26.
- **Reivindicación 29.** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicación 30.** Se ha incluido la aclaración con respecto a que R_1 es como se definió en la reivindicación 1, y se ha modificado la referencia a que la composición aquí reclamada puede ser empleada dentro del proceso de obtención del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

Como consecuencia de las modificaciones anteriores, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **30** reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa a realizaciones preferidas del proceso de la invención.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas modificaciones hacen que el capítulo reivindicatorio reclame una generalización razonable de los ejemplos específicos revelados a lo largo de la descripción de la solicitud, haciendo referencia clara a las condiciones particulares en las cuales se lleva a cabo cada paso del proceso de síntesis.

Por lo tanto, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones del Señor Examinador a este

respecto, y se ajusta así en su totalidad a lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **UNIDAD DE INVENCION.**

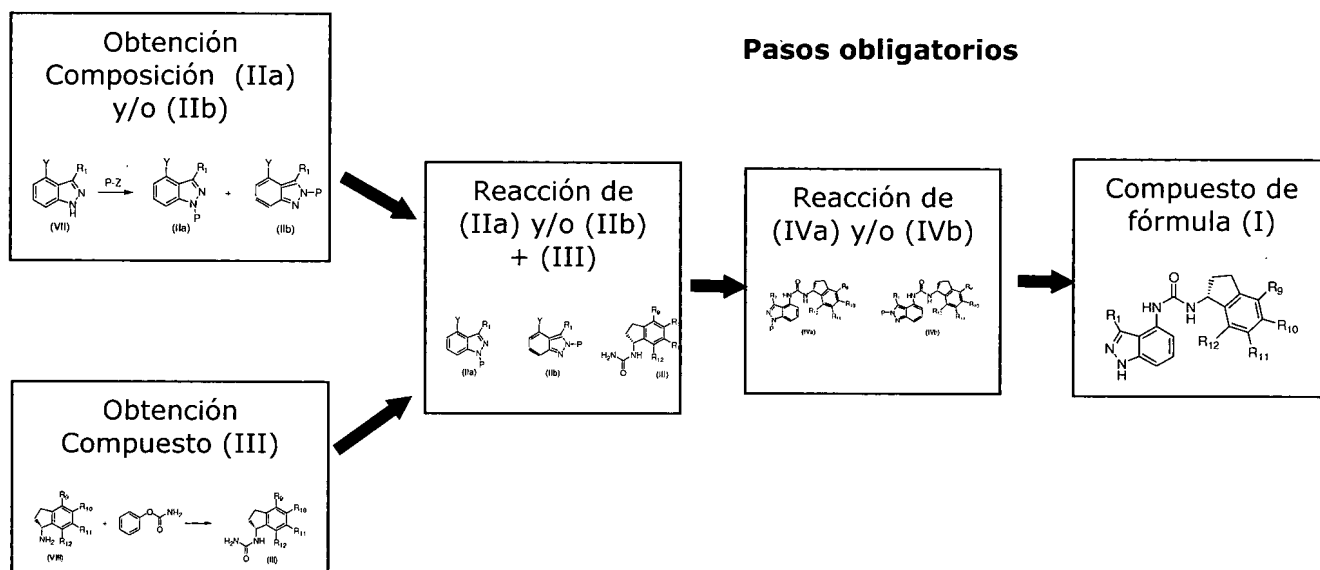
Adicionalmente, el Señor Examinador indica que tal como ha sido presentado el capítulo reivindicatorio estaría refiriéndose a al menos 4 conceptos inventivos distintos, según sea el tipo de compuesto que se está obteniendo.

En conexión con lo anterior me permito señalar que **en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es aún más evidente que todas las reivindicaciones se refieren a pasos de síntesis que al final conducen al mismo producto, el compuesto de fórmula (I), y por lo tanto todas estas reivindicaciones comparten el mismo concepto inventivo.**

Es así como las reivindicaciones 13 a 23, 24 y 25 han sido modificadas en su preámbulo para aclarar que se refieren a un paso opcional adicional previo a los referidos en la reivindicación 1, en el cual se obtienen los compuestos que sirven como reactivos dentro del proceso de obtención del compuesto de fórmula (I).

Es decir, los procesos referidos en las reivindicaciones 13 y 24 no conducen a la obtención del compuesto de fórmula (I) sino que se refieren a la síntesis de los compuestos de partida que se emplean directamente dentro de la reacción que conduce a obtener los compuestos de fórmula (I), y por lo tanto dichos procesos son pasos anteriores de la ruta sintética y están cobijados por el mismo concepto inventivo.

En este sentido es pertinente resaltar que las características estructurales de los compuestos obtenidos en las reivindicaciones 13 y 24 están incluidas dentro del compuesto de fórmula (I), lo que hace que no sean procesos independientes y sin relación alguna con la obtención del compuesto de fórmula (I), sino que estén íntimamente relacionados. De esta forma, el esquema general del proceso de síntesis reclamado podría resumirse así:

Pasos opcionales

Así mismo, me permito señalar que al observar las estructuras en cada caso es evidente que cada uno de los procedimientos reclamados obtiene una molécula que se constituye en una sección estructural del compuesto de fórmula (I), por lo que existe una conexión entre las características técnicas de todos los procesos referidos dentro del capítulo reivindicatorio.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que dentro del ámbito de patentes es un hecho reconocido que las síntesis de los reactivos de partida que se emplean en la producción del producto deseado y la obtención de dicho producto, están unidos por el mismo concepto inventivo toda vez que la síntesis de los reactivos de partida se constituyen en etapas previas que finalmente conducen al proceso reivindicado.

De manera similar, para el caso de los compuestos, es un hecho también conocido que en el contexto del derecho de patentes es posible reclamar los compuestos intermediarios si estos poseen los mismos elementos estructurales del compuesto final, como por ejemplo lo señala el "Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad", documento recientemente preparado por la SIC el cual pretende reunir los lineamientos básicos con los cuales se evalúan las solicitudes de patente en Colombia:

"3.3.4.7 Productos intermedios y productos finales"

El examinador tendrá presente que hay unidad de invención entre productos intermedios y productos finales, cuando:

- *El intermedio y el producto final tienen los mismos elementos estructurales esenciales (la misma estructura química básica), ó*
- *El intermedio introduce un elemento estructural esencial en el producto final, ó*
- *El producto final se obtiene directamente del intermedio, ó*
- *Están separados por pocos intermedios que comparten el mismo elemento estructural esencial."* (Página 88, resaltado fuera de texto).

Consecuentemente, es evidente que los procesos que se reclaman dentro de las reivindicaciones 13 y 24 comparten el mismo concepto inventivo que las demás reivindicaciones, lo cual es aún más claro en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, que fueron discutidas anteriormente.

Así mismo, la reivindicación 30 se refiere a la composición que comprende los compuestos (IIa) y/o (IIb), obtenida por el proceso de la reivindicación 13, composición que es novedosa, y que posee las mismas características estructurales de todos los compuestos involucrados dentro del capítulo reivindicatorio, por lo que posee un concepto inventivo común a las demás reivindicaciones.

De esta forma, dicho capítulo reivindicatorio modificado está cubierto en su totalidad por el mismo concepto inventivo, y por lo tanto cumple a cabalidad con las exigencias del Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO.

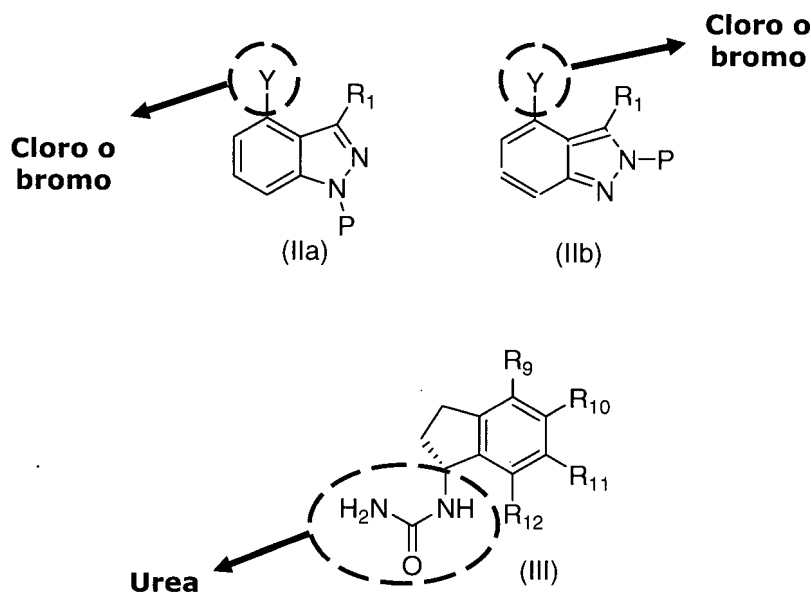
Finalmente, el Señor Examinador indica que la solicitud en estudio carecería de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **US7015233 (D1)**.

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar el proceso de obtención de los compuestos revelados en D1 y modificarlos incluyendo el catalizador de la reacción de Buchwald-Hartwig y de esta forma obtener el proceso que es objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular **me permito resaltar que ni el documento D1 ni los conocimientos básicos de la persona versada en la materia sugieren de manera clara que los compuestos de fórmula (I) podrían ser obtenidos por una ruta sintética como la que es objeto de la presente solicitud, máxime cuando ninguno de los documentos referenciados por el Señor Examinador emplea exactamente los mismos grupos funcionales dentro de los esquemas de síntesis allí revelados que aquellos que están involucrados dentro del proceso reclamado por la presente solicitud.**

Así, el proceso de la solicitud en estudio requiere en un primer paso (a) la reacción en caliente de la composición que comprende los compuestos (IIa) o (IIb) o ambos con un compuesto de fórmula (III) en un medio básico, en la presencia de un catalizador de paladio y un ligando basado en fosfina para obtener un compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb).

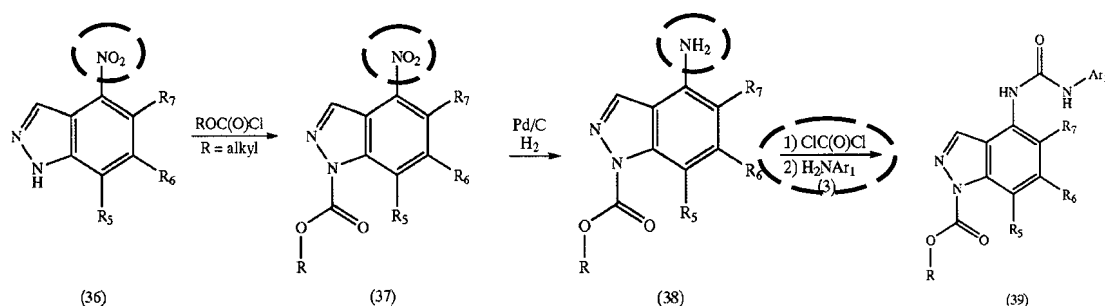
De esta forma, dicho paso (a) involucra la reacción de un grupo indazolilo sustituido en la posición 4 por un átomo de halógeno (cloro o bromo) con un grupo **urea** unido en la posición 1 de un anillo de indenilo:



Por su parte, el documento D1 revela compuestos con actividad frente al receptor vaniloide y sus procesos de obtención, dentro de los cuales se incluyen compuestos con un indazolilo unido en la posición 4 a un grupo urea que sirve de puente a un anillo aromático (que puede ser un indeno).

Sin embargo, contrario a lo que ocurre en el proceso de la presente invención, el esquema de síntesis revelado en D1 emplea un grupo indazolilo sustituido por un grupo nitro, que es luego reducido por catálisis con paladio

soportado a un grupo amino, y posteriormente se acopla con un grupo amino aromático empleando fosgeno, lo que finalmente conduce al producto final (esquema 6, columna 22, D1):



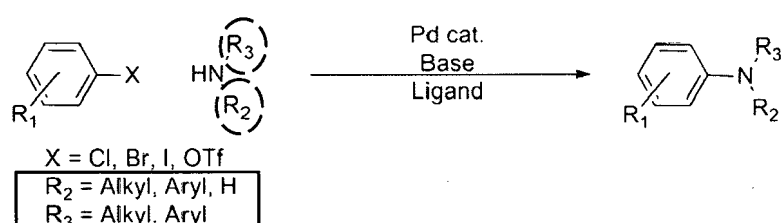
En conexión con lo anterior me permito resaltar que el proceso de D1 parte de dos compuestos que contienen grupos **amino** y por medio de la reacción con fosgeno se obtiene el grupo urea puente por medio de un mecanismo conocido dentro del estado del arte¹:



Consecuentemente, **a la luz de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia no pensaría en emplear un indazolilo sustituido con un átomo de halógeno, en reacción con un grupo urea, empleando un catalizador de paladio para obtener los compuestos de fórmula (I) toda vez que D1 no sugiere la posible utilidad de este tipo de reacciones.**

Ahora bien, aún si la persona versada en la materia decidiera modificar este proceso buscando un tipo de reacción distinta, catalizada por ejemplo con un compuesto de paladio con ligandos fosfina, la reacción de Buchwald-Hartwig de ninguna manera lo conduciría al proceso reclamado por la presente solicitud, toda vez que dicha reacción también parte de grupos funcionales distintos.

Es así como dentro del estado del arte es conocido que la mencionada reacción de Buchwald-Hartwig consiste en una reacción de aminación catalizada por paladio de un compuesto aromático sustituido con un halógeno²:

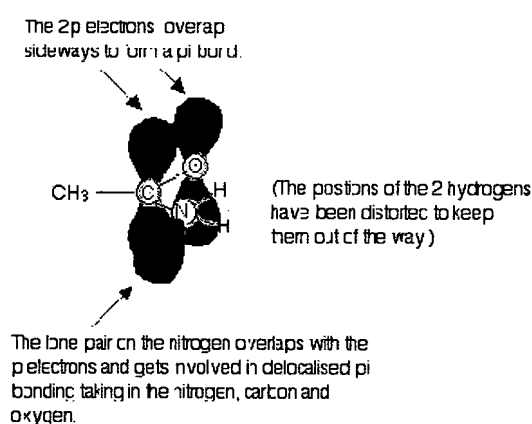


¹ Babad, H. et al., Chemical Reviews, Vol 73, No. 1, 75-91, 1973.

² http://en.wikipedia.org/wiki/Buchwald%E2%80%93Hartwig_amination

En esta reacción claramente se emplea un halogenuro de arilo, y un grupo **amino**, que puede estar mono o disustituido. Sin embargo, dicha reacción de ninguna manera emplea un grupo **amido** para este tipo de acople, y mucho menos un grupo **urea** como el que está involucrado en el proceso de la presente solicitud.

En este sentido, muy respetuosamente me permito señalar que para la persona versada en la materia sería evidente que existen diferencias significativas entre un grupo **amino** y uno **amido (o una urea)** que harían que la persona versada en la materia no pueda concluir que una reacción que se lleva a cabo con uno de estos grupos pueda funcionar con el otro, siendo una de las principales diferencias que el carácter básico que poseen las aminas que no es compartido por las amidas dado que el grupo carbonilo electro-atrayente evita la basicidad³:



Así mismo, dicho grupo carbonilo se comporta como un electrófilo debido al oxígeno electronegativo, lo que hace que sea susceptible a reacciones de sustitución o adición nucleofílica.

En vista de todo lo anterior, cabe preguntarse ¿qué motivación encontraría la persona versada en la materia para emplear un catalizador de paladio con ligandos fosfina en una reacción que involucra un grupo amido y no un grupo amino como el revelado en el arte previo?

Sumado a lo anterior, **me permito señalar que si la persona versada en la materia partiera de las enseñanzas de D1 no encontraría una motivación en cambiar los grupos reactivos que se encuentran en los compuestos de partida para obtener un compuesto con la fórmula estructural (I) y aún si lo hiciera de ninguna manera pensaría en**

³ <http://www.chemguide.co.uk/organicprops/amides/other.html>

emplear para la reacción un catalizador de paladio con ligandos fosfina, máxime cuando este es empleado dentro de reacciones que parten de un grupo amino y no una urea como el que está presente en los compuestos de partida del proceso de la invención.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

A la luz de lo anterior me permito resaltar que, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 no "salta a la vista de manera clara y directa" un proceso que incluya específicamente las mismas moléculas de partida y un catalizador de paladio con ligandos fosfina y que de las enseñanzas de este documento no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dicho proceso sería efectivo para obtener el compuesto de fórmula estructural (I), es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

Finalmente, muy comedidamente me permito señalar que un indicio más con respecto a que la presente solicitud cumple con los requisitos de

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

patentabilidad y se refiere a un único concepto inventivo lo constituye el hecho de que esta ha sido concedida en diferentes jurisdicciones como Estados Unidos (US7,847,104B2), Europa (EP2012779B1) y China (CN101466374B).

6. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, este se refiere al proceso de la invención de forma totalmente clara y concisa, en concordancia con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud.

Así mismo, dicho capítulo reivindicatorio modificado se refiere únicamente a procesos que comparte las mismas características técnicas, toda vez que todos ellos son pasos de un único proceso que conlleva a la obtención del compuesto de fórmula (I), y por lo tanto toda la materia reclamada se encuentra cobijada bajo el mismo concepto inventivo.

Finalmente, el análisis realizado en el presente memorial con respecto al arte previo citado, D1, demostró de manera incontrovertible la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener el proceso que es objeto de la presente invención partiendo de este documento, máxime cuando D1 no sugiere la posibilidad de partir de moléculas con otros grupos funcionales reactivos, y el conocimiento general del estado del arte no enseña una reacción de una urea en presencia de un catalizador de paladio con ligantes fosfina, como la empleada por la presente solicitud, por lo que es evidente el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **44 a 55** correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **30 reivindicaciones**; y
- (ii) Recibos número 12-0095736 y 12-0095735, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de tasa correspondiente al estudio de las reivindicaciones 11 a 30 adicionales.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos y modificaciones presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

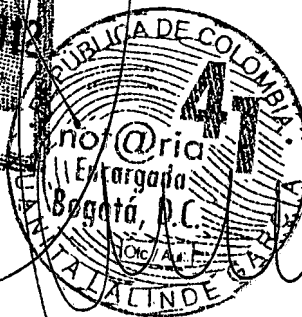


NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 29.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53245 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D. C. ALICIA LLOREDA RICAURTE 23 SEPT 2012
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

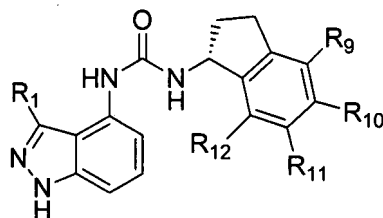
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula estructural (I),



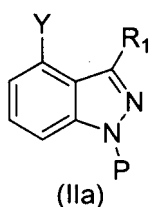
(I)

en donde, R_1 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son cada uno hidrógeno; y

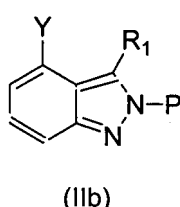
R_{10} es alquilo C_{1-10} ;

que comprende los pasos de:

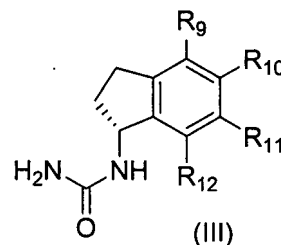
(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en donde P es arilalquilo C_{1-6} , donde dicho arilo se selecciona de antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo, R_1 se define bajo el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina,



(IIa)

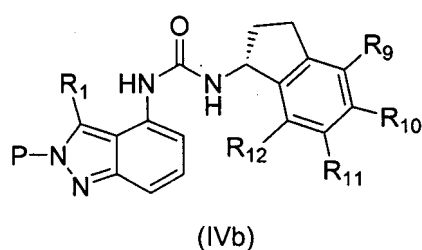
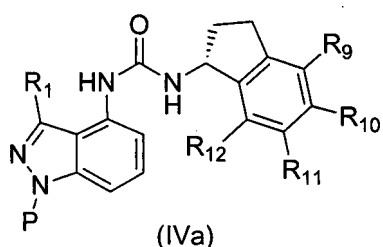


(IIb)



(III)

para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en donde R_1 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} tienen los valores definidos para el compuesto de fórmula (I),



y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador de paladio y un donador de hidrógeno para de esta forma proveer el compuesto de fórmula (I).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de paladio del paso (a) consiste en acetato de paladio o $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el paso (a) se lleva a cabo en una atmósfera inerte.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ligando basado en fosfina se selecciona entre el grupo que consiste en Xantphos, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo y 5-(di-t-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolilo.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Y es bromo; el catalizador de paladio es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$; y la base del paso (a) es carbonato de cesio.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la mezcla del paso (a) se calienta a reflujo por 2-10 horas en dimetiléter de etilenglicol.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde P es bencilo, y las condiciones del paso (b) comprenden además: tratamiento con catalizador de paladio en presencia de un donante de

hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula (I).

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Y es bromo;

el catalizador de paladio del paso (a) es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$;

el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;

el ligando basado en fosfina es Xantphos;

la base del paso (a) es carbonato de cesio;

la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas;

la mezcla se enfría hasta 70 °C, luego se filtra;

los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;

a los filtrados se agrega heptano;

el precipitado formado se filtra para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; y

se trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano hasta una temperatura de 60 °C durante 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (I).

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

Y es cloro;

el catalizador de paladio es acetato de paladio; y

la base del paso (a) es fosfato de potasio.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

la mezcla del paso (a) se calienta a reflujo durante 5-20 horas en dimetiléter de etilenglicol.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

P es bencilo, y

las condiciones del paso (b) comprenden:

el tratamiento con catalizador de paladio en presencia de un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula (I).

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Y es cloro;

el catalizador de paladio es acetato de paladio;

el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;

el ligando basado en fosfina, es 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo;

la base del paso (a) es fosfato de potasio;

la mezcla se calienta a reflujo durante 5 -20 horas;

la mezcla se enfría hasta 70 °C, luego se filtra;

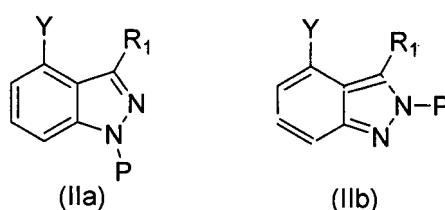
los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;

a los filtrados se agrega heptano;

el precipitado formado se filtra para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; y luego

se trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a 60 °C durante 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (I).

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, el cual además comprende preparar previamente la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb), o una mezcla de los mismos,

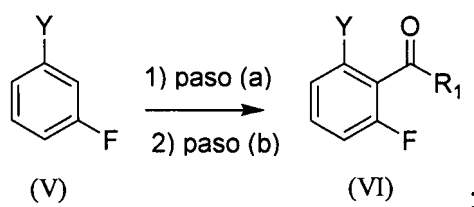


donde dicha composición se prepara siguiendo los pasos de:

(a) tratar un compuesto de fórmula (V), en donde Y es cloro o bromo, con un reactivo de litio;

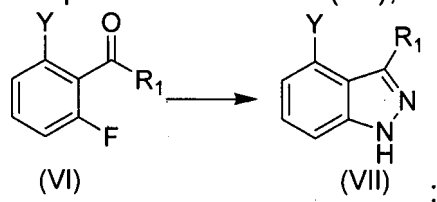
y luego

(b) tratar la mezcla con un compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, en donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, y X es cloro, $(CH_3)_2N-$, fenoxi, o nitrofenoxi, para dar un compuesto de fórmula (VI),



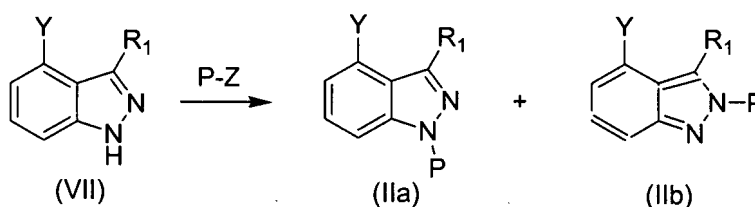
y luego

(c) tratar el compuesto de fórmula (VI) con hidrazina bajo condiciones de calentamiento para dar el compuesto de fórmula (VII),



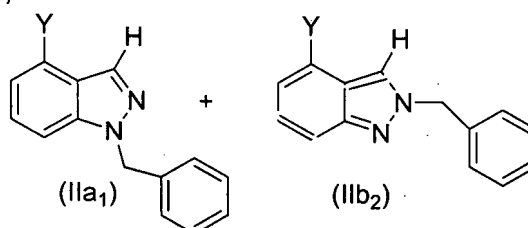
y luego

(d) tratar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula P-Z en donde P es como se define en la reivindicación 1, para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb),



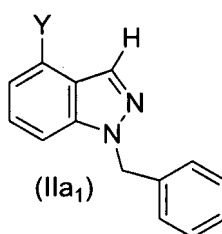
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el paso (a) comprende tratar meta-bromofluorobenceno con diisopropilamida de litio en THF entre -70°C y -75°C durante 1 hora.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde $\text{R}_1\text{C(O)-X}$ del paso (b) es DMF; y el paso (b) comprende la adición de DMF a lo largo de un período de 5 minutos hasta 15 minutos; seguida por la agitación en frío continua de la mezcla durante un período de entre 30 minutos hasta 1 hora; seguida por la adición de ácido acético; seguida por el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente; seguido por la dilución con un solvente que comprende metil tert-butil éter o acetato de etilo seguida por la extracción acuosa ácida; seguida por la concentración para dar el compuesto de fórmula (VI), en donde R_1 es hidrógeno.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el paso (c) comprende la adición de hidrazina a una solución del compuesto de fórmula (VI) en DMSO mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 35°C , seguida por el calentamiento de la mezcla a entre 70°C y 75°C durante 18 hasta 24 horas después de lo cual la temperatura interna se enfría hasta 25°C , seguido por la dilución de la mezcla con agua seguida por heptanos mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 40°C ; seguida por la agitación de la mezcla durante 1 hora, seguida por la filtración para dar el compuesto de fórmula (VII), en donde R_1 es hidrógeno.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII), en donde R_1 es hidrógeno, y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida hasta una temperatura de 40°C hasta 120°C durante un período de entre 4 horas y 30 horas para dar la composición que

consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos,



18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII) y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida hasta una temperatura de 105 °C hasta 115 °C durante un período entre 20 horas hasta 24 horas, para dar el compuesto de fórmula (IIa₁),

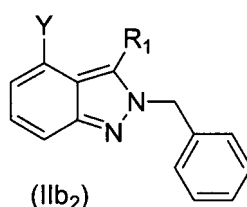


19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde
Y es bromo.

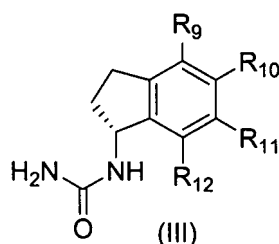
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde
Y es cloro.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida hasta una temperatura de 50 °C hasta 60 °C durante un período entre 20 horas hasta 24 horas para dar el compuesto de fórmula (IIb₂)

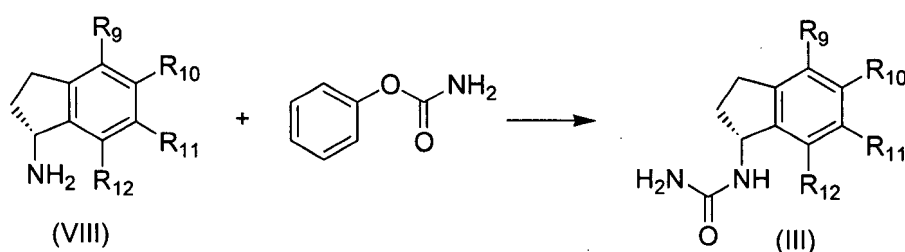


22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde Y es bromo.
23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde Y es cloro.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, el cual además comprende preparar previamente el compuesto de fórmula (III),



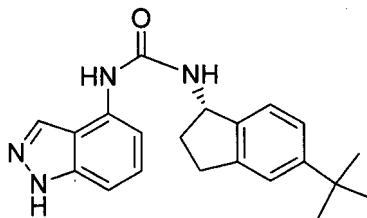
en donde R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se definen en la reivindicación 1, dicha preparación comprende:

tratar un compuesto de fórmula (VIII) con carbamato de fenilo y una base seleccionada entre el grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento para dar un compuesto de fórmula (III),



25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la base es diisopropiletilamina; la mezcla se calienta a reflujo durante un período de entre 12 horas hasta 18 horas, después de lo cual la mezcla se enfría a 25 °C, se diluye con agua y se filtra para dar el compuesto de fórmula (III).

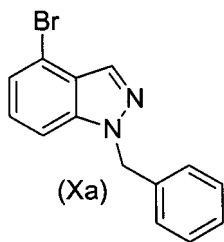
26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) tiene la fórmula estructural (IX),



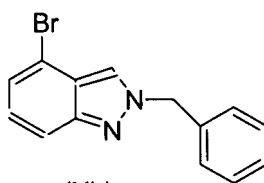
(IX)

y la preparación del compuesto que tiene la formula estructural (IX) comprende los pasos de:

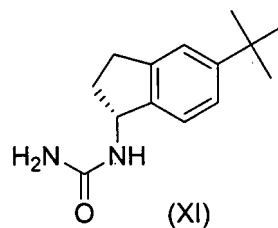
(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$, Xantphos, una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los mismos,



(Xa)

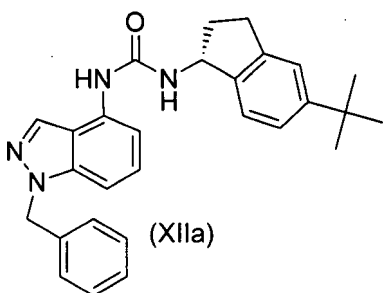


(Xb)

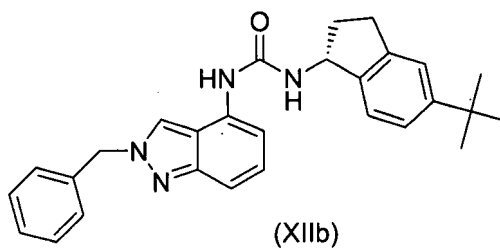


(XI)

para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIIa), un compuesto de fórmula (XIIb) o una mezcla de los mismos,



(XIIa)



(XIIb)

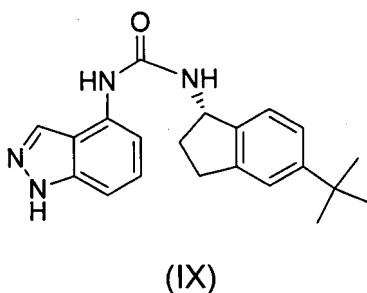
;

y luego

(b) tratar la composición del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador de paladio

seleccionado entre el grupo que consiste en paladio sobre carbón, hidróxido de paladio y paladio sobre sulfato de bario y un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula (IX).

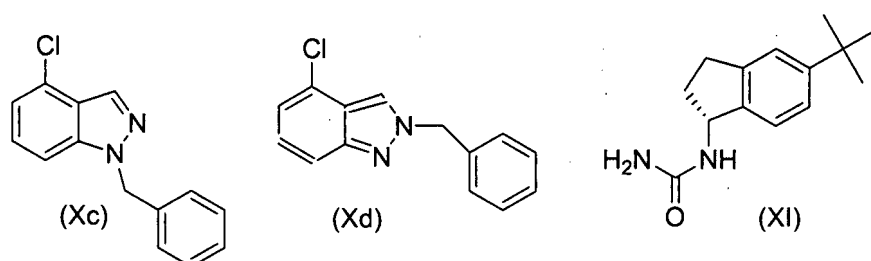
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde
- el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;
 - la base del paso (a) es carbonato de cesio;
 - la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas;
 - la mezcla se enfría hasta 70 °C y luego se filtra;
 - los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;
 - al filtrado se agrega heptano;
 - el precipitado se filtra para dar el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos;
 - se trata el precipitado filtrado para dar el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a 60 °C durante 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (IX).
28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) tiene la fórmula estructural (IX),



y la preparación del compuesto que tiene la fórmula estructural (IX) comprende los pasos de:

- (a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), acetato de

paladio, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo, una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (Xc), un compuesto de fórmula (Xd) o una mezcla de los mismos,



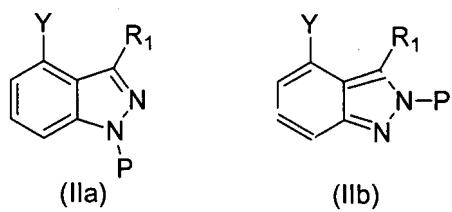
para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIa), un compuesto de fórmula (XIb) o una mezcla de los mismos, y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo que consiste en paladio sobre carbón, hidróxido de paladio y paladio sobre sulfato de bario y un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; para dar el compuesto de fórmula (IX).

29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde
- el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;
 - la base del paso (a) es fosfato de potasio;
 - la mezcla se calienta a reflujo durante 5 - 20 horas;
 - la mezcla se enfría hasta 70 °C luego se filtra;
 - los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;
 - al filtrado se agrega heptano;
 - el precipitado se filtra para dar el compuesto de fórmula (XIc), el compuesto de fórmula (XIId) o la mezcla de los mismos;
 - se trata el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la

mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a 60 °C durante 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (IX).

30. Una composición que comprende el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb), o la mezcla de los mismos,



en donde Y es bromo o cloro, y R_1 es como se definió en la reivindicación 1, donde dicha composición se emplea en el proceso de obtención del compuesto de fórmula (I) según se describe en la reivindicación 1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0095736	
				Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
10	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
					\$300.000.00
=====					
SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-106847- -00008-0000 Fecha: 2012-10-11 16:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 20					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Septiembre 18 de 2012 - 09:11:30					

