

REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093300- -00017-0000

Fecha: 2013-04-24 10:15:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC

E.

S.

D.

REF: Expediente 09-093-300

TÍTULO SOLICITADO: METODO PARA LA PRODUCCION DE CLORHIDRATO DE PRASUGREL DE ALTA PUREZA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 621 de 20/10/2010, N° de publicación 821.

SOLICITANTE: DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED y UBE INDUSTRIES LTDA.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ.

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, a pesar del cambio de capítulo reivindicatorio y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición y sustentación respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia 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 patentario aunque se hayan realizado cambios en el capítulo reivindicatorio.

I. REMISION DE INFORMACION

En primer lugar, es importante señalar que la modificación al capítulo reivindicatorio, presentada en respuesta a oposiciones y a observaciones radicada el 04 de Febrero de 2013, corresponde exclusivamente a **una restricción del alcance** de la invención solicitada expresamente por el examinador mediante artículo 45, que no logra superar los argumentos planteados en contra, tanto por ese Despacho como por el suscrito.

A continuación señalamos el tipo de modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio:

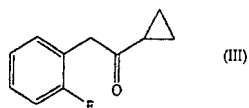
Capítulo reivindicatorio	
Anterior	Modificado
Reiv 1	Agregan la antigua reiv 8
Reiv 2	Igual
Reiv 3	Igual
Reiv 4	Igual
Reiv 5	Igual
Reiv 6	Igual
Reiv 7	Igual
Reiv 8	queda dentro de la nueva reiv 1
Reiv 9	Es la actual reiv 8
Reiv 10	Es la actual reiv 9
Reiv 11	Es la actual reiv 10
Reiv 12	Es la actual reiv 11
Reiv 13	Es la actual reiv 12
Reiv 14	Es la actual reiv 13
Reiv 15- 21	Se restringen las reiv correspondientes al compuesto clorhidrato de prasugrel

Es así como al revisar dicho capítulo reivindicatorio modificado, se observa que continúan siendo válidos los argumentos presentados previamente y que aunados a los argumentos del examen de patentabilidad corroboran la total ausencia de nivel inventivo, como consta a continuación.

La nueva reivindicación 1 pretende proteger:

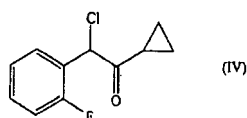
1) Un **método** para producir un clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de:

i) cloración de un compuesto representado por la fórmula:

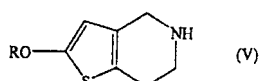


al agregar un agente de cloración opcionalmente a gotas a este en un solvente;

ii) reacción del compuesto resultante representado por la fórmula:

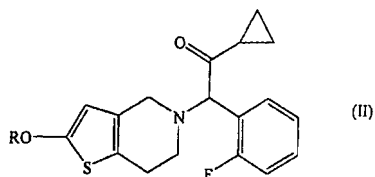


con un compuesto representado por la fórmula general:



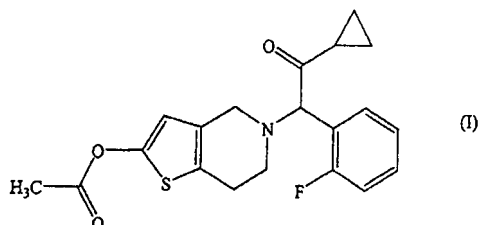
en donde R representa un grupo definido más adelante o una sal del mismo en un solvente en presencia de una base;

iii) acetilación del compuesto resultante representado por la fórmula general

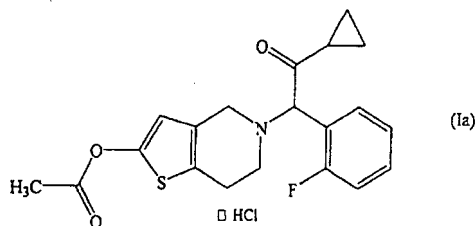


mediante la reacción de un agente de acetilación con este en un solvente en presencia de una base y un catalizador de acilación; y

iv) la adición de ácido clorhídrico, opcionalmente a gotas, al compuesto resultante representado por la fórmula:



en un solvente, produciendo de este modo clorhidrato de prasugrel representado por la formula:



caracterizado porque, R es un grupo representado por la fórmula general:



en donde R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 carbonos o un grupo arilo; y porque en la etapa (i), la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -20 °C a 5 °C y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es de -20 °C a 5 °C.

Decíamos entonces en la sustentación que la solicitud colombiana en trámite, carece de nivel inventivo si se tiene en cuenta que:

- De acuerdo a la publicación **US 5874581 del 23 de febrero de 1999** se enseñan los mismos grupos protectores de silicio en compuestos del mismo tipo que el compuesto de la fórmula V,
- Según lo revelado en la patente española **ES 2122984 del 19 de mayo de 1993** se revelan los mismos tipos de compuestos que los de fórmula IV, V, y II de la solicitud colombiana en trámite
- Y de acuerdo a la solicitud americana **US 2003/0134872 del 17 de julio de 2003** que revela la misma sal de adición (clorhidrato) de la solicitud.

Por lo tanto se evidencia que existe un buen número de documentos donde se enseña con toda claridad el mismo tipo de reacciones sencillas y detalladas mas adelante, que anula todo indicio de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, ya que dichos conocimientos se habían aplicado previamente para la obtención de los intermediarios que se describen en la solicitud, en consecuencia, dichas enseñanzas resultan ser una clara guía para que cualquier persona medianamente versada en síntesis química logre llegar a lo que actualmente pretende proteger la solicitud colombiana en trámite.

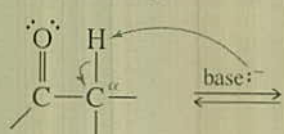
Consideramos pertinente citar nuevamente los argumentos presentados en nuestros anteriores escritos, dada la pertinencia de los mismos; por ejemplo, la reacción descrita en la reivindicación 1 entre el compuesto II y un “agente de

REYES & REYES

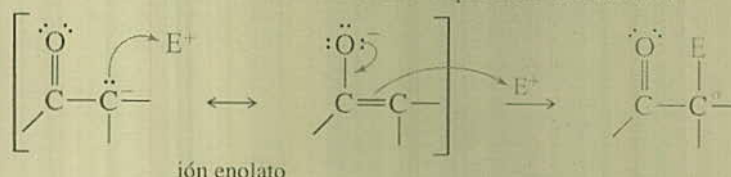
A B O G A D O S

cloración" para obtener el **compuesto de formula IV** corresponde claramente a una reacción sustitución de un hidrógeno en alfa por otro grupo electrófilo en medio básico. Cualquier persona medianamente versada en síntesis química debe reconocer que en dicha sustitución en alfa, un átomo de hidrógeno del átomo de carbono alfa (carbono vecino al grupo carbonilo) se sustituye por otro grupo; la sustitución en alfa generalmente se produce cuando el compuesto carbonílico se transforma en su ión enolato o en su enol (tautómero), cuando la base abstrae al protón α , haciendo que ese carbono sea nucleofílico que posteriormente atacará a un electrófilo y completará la reacción de sustitución:

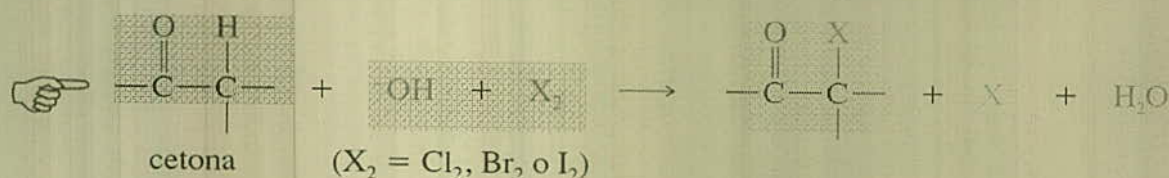
Paso 1: desprotonación.



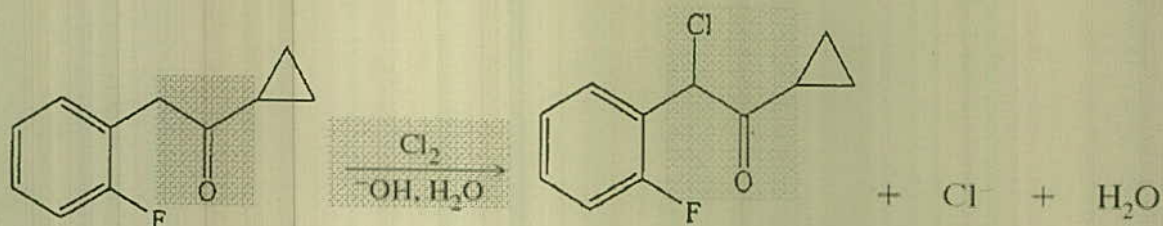
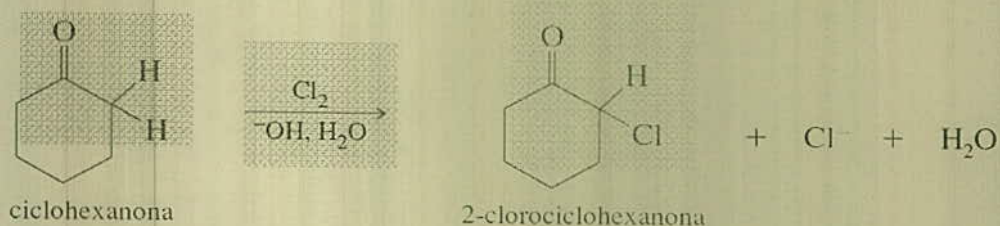
Paso 2: ataque a un electrófilo.



Más específicamente cuando se trata una cetona (como lo es el compuesto de formula III) con un halógeno (agente de cloración – gas cloro en la solicitud) y una base, se produce una reacción de α -halogenación de la siguiente manera:



Ejemplo



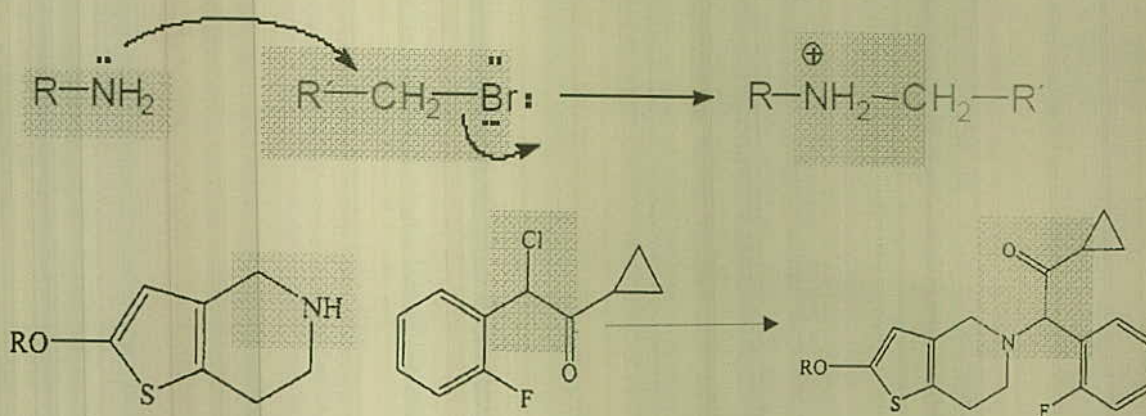
(Solicitud Colombiana en trámite)

De la misma manera, la reacción siguiente, también mencionada en la reivindicación 1, entre el compuesto de formula IV y el compuesto de formula V para obtener el compuesto de formula II, resulta ser una clásica reacción de

REYES & REYES

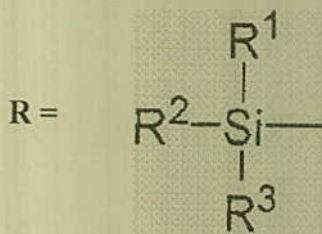
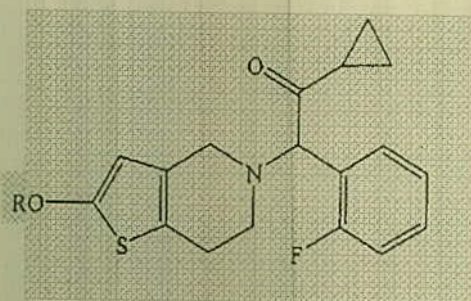
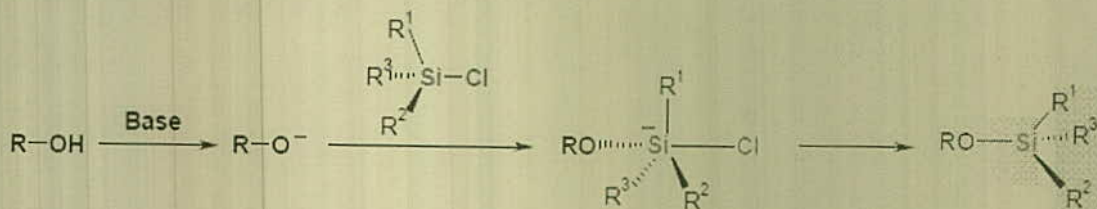
A B O G A D O S

sustitución nucleofílica en donde el nitrógeno ataca un carbono que sustenta grupo nucleófilo saliente:



(Solicitud Colombiana en trámite)

Del mismo modo se describe un grupo R sobre el compuesto de formula II que corresponde a un grupo protector que se define como un compuesto de silicio, específicamente **un grupo tercbutildimetilsililo**. Cualquier persona medianamente versada en la síntesis orgánica debe reconocer que la aplicación más importante de los compuestos de silicio en síntesis orgánica es su uso **como grupos protectores**, fundamentalmente de grupos hidroxilo y amino. La forma habitual de proceder a la protección de alcoholes y aminas es hacer reaccionar estos grupos funcionales con un clortrialkilsilano en presencia de una base que facilita el ataque nucleófilo sobre el silicio:

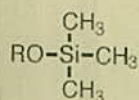


(Solicitud colombiana en trámite)

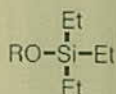
Siendo el tercbutildimetilsililo (TBS) uno de los grupos protectores de silicio más comúnmente usados:

REYES & REYES

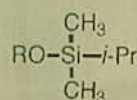
A B O G A D O S



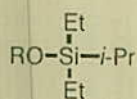
Trimethylsilyl (TMS)



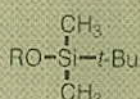
Triethylsilyl (TES)



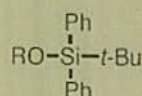
Dimethylisopropylsilyl (IPDMS)



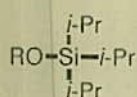
Diethylisopropylsilyl (DEIPS)



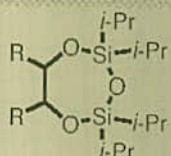
t-Butyldimethylsilyl (TBS)



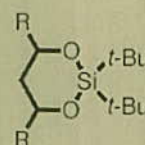
t-Butyldiphenylsilyl (TBDPS)



Triisopropylsilyl (TIPS)

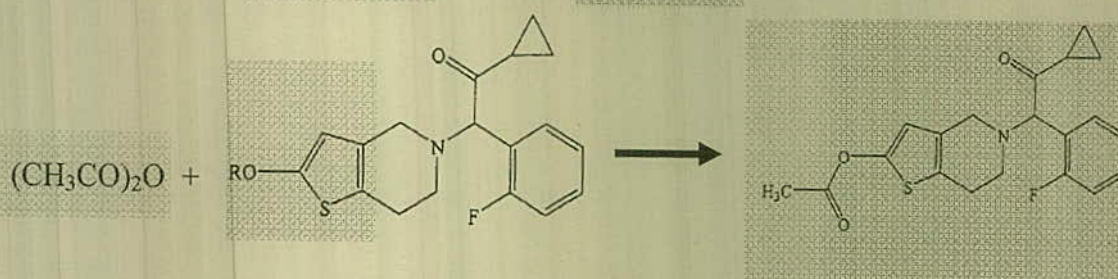


Tetraisopropylidisilylene (TIPDS)



Di-*t*-butyldimethylsilylene (DTBS)

Posteriormente se hace reaccionar el compuesto de formula II con anhídrido acético para obtener el compuesto de formula I. El anhídrido acético es un agente acetilante y es ampliamente reconocido en el estado de la técnica que reacciona con nucleófilos, como por ejemplo con grupos OH en alcoholes, para formar ésteres:



(Solicitud Colombiana en trámite)

La única variante de dicha reacción es que la acilación se lleva a cabo sobre un grupo hidroxilo protegido con un compuesto de **silicio**, que como vimos también es una estrategia sintética clásica. Posteriormente se obtiene el clorhidrato del compuesto de formula I (**prasugrel**) a través de una sencilla reacción de ácido base entre ácido clorhídrico y dicho compuesto de formula I.

Por lo tanto, la solicitud colombiana en trámite no tendría nivel inventivo a la luz de los escritos presentados por ésta oficina, no sólo porque las 4 etapas mencionadas son reacciones muy conocidas para cualquier persona

REYES & REYES

A B O G A D O S

medianamente versada en la materia, sino porque *además de* haberse utilizado conocimientos muy comunes en el medio para llegar al resultado que alcanzó la solicitud, existen documentos tales como los que se anexaron (US 5874581, ES 2122984, US 20030134872) por medio de los cuales ya se había conseguido solucionar el problema técnico correspondiente a proporcionar clorhidrato de prasugrel con un buen grado de pureza; en consecuencia no se logra un efecto técnico inesperado o algún salto tecnológico a partir del método reivindicado.

De tal forma que es posible asegurar que siguen siendo válidos los argumentos expuestos en la oposición, aún con las modificaciones al capítulo reivindicatorio ya que como se dijo anteriormente, *dichas modificaciones corresponden exclusivamente a una restricción del alcance de la invención*; adicionalmente, y teniendo en cuenta lo revelado en la publicación US 5874581, se conocían previamente todos los elementos característicos de la reivindicación 1, es decir, **Un proceso de obtención de un producto** con una cantidad reducida de impurezas CATP, a partir del **ciclopropil 2-fluorobencil cetona** que se hace reaccionar mediante un **proceso de cloración, con un agente de "cloración"** y a temperaturas que pueden variar de 0°C a 50°C .

Todo lo anterior concuerda con el examen llevado a cabo por ese Despacho en donde consta:

(pág 176) examen de patentabilidad:

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: , y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5874581	2-silyloxy-tetrahydrothienopyridine, salt thereof and process for preparing the same	23/Febrero/1999
D2	US5288726	Tetrahydrothienopyridine derivatives, furo and pyrrolo analogs thereof and their preparation and uses for inhibiting blood platelet aggregation	22/Febrero/1994
D3	EP1298132	HYDROPYRIDINE DERIVATIVE ACID ADDITION SALTS	2/Abril/2003

D1¹ divulga un compuesto 2-sililoxi-4 ,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina de fórmula (I), que es útil como un intermedio sintético de un medicamento antiplaquetario y un inhibidor de elastasa, etc. y un proceso para su preparación.

REYES & REYES

A B O G A D O S

(pág 178 examen de patentabilidad):

D1 divulga un método en el que la temperatura del paso (i) durante la adición del agente de cloración y durante la reacción es desde -20 hasta la temperatura de ebullición del solvente.

En consecuencia, la persona versada en la materia hubiera realizado el método de D2 manteniendo la temperatura del paso (i) durante la adición del agente de cloración y durante la reacción a menos de 15 °C, incluso a -20, tal como enseña D1, logrando así el método de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada, por lo cual se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

De esta forma se corrobora que las modificaciones al capítulo reivindicatorio **fueron solamente restricciones y una vez realizadas el método que se pretende proteger ya era conocido.**

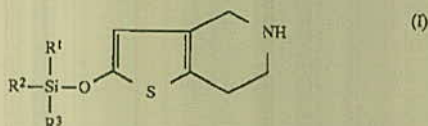
Dice el solicitante en su respuesta al examen de patentabilidad: *"Queremos llamar la atención que el examinador evaluó de forma incorrecta la presente invención en relación a los antecedentes citados. Primero, D2 no describe el compuesto intermediario clave (V) que es un grupo sililoxi en la segunda posición del anillo de tienopiridina"*

Con respecto a lo anterior, es menester aclarar en primer lugar, que si bien el examinador no profundiza en su examen de patentabilidad en el análisis relacionado con etapas características del proceso así como en los intermediarios clave del mismo, ni en el punto diferencial entre la solicitud y el arte previo consiguiendo evidenciar rápidamente que las temperaturas utilizadas durante el proceso de cloración y durante la reacción, las mismas no aportan un efecto técnico diferente al que ya se reconocía en el arte previo en donde se utilizaban rangos más amplios, lo que permite concluir que no hay nivel inventivo; adicionalmente, algunos de éstos aspectos fueron tenidos en cuenta en nuestros escritos anteriores (otros por opositores diferentes), en donde se había demostrado que tal intermediario clave (V) reclamado por el solicitante y que corresponde a un grupo sililoxi que si bien no se revela en D2, se enseñaba con anterioridad en el documento denominado D1, es decir, US 5874581, veamos:

REYES & REYES

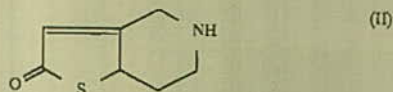
A B O G A D O S

La patente americana US 5874581 publicada el 23 de Febrero revela por ejemplo la aplicación de los mismos grupos protectores de silicio en compuestos del mismo tipo que el compuesto de la formula V de la solicitud Colombiana, veamos:

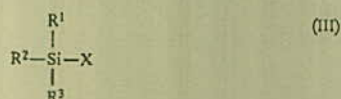


wherein

R¹, R² and R³ each independently represent an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms or an aryl group; which comprises allowing a 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno-[3,2-c]pyridin-2-one represented by the formula (II):



or a tautomer thereof to react with a halogenated silane represented by the formula (III):



De esta forma si D2, el estado del arte más cercano elegido por el examinador no involucra compuestos protectores de silicio, **D1 si los contiene**, así que la combinación de ambos documentos permitiría que el experto medianamente versado en la materia llegue al desarrollo proporcionado por la solicitud colombiana en trámite.

Continúa argumentando el solicitante: *segundo, ningún proceso específico de cloración es descrito en D2... (...)... también se establece que la temperatura de reacción está generalmente entre 0°C a 100°C y más generalmente de temperatura ambiente a 50°C*".

Al respecto recalcamos que, dado que ningún proceso específico de cloración es descrito en D2, el examinador reconoce que es precisamente esa la diferencia entre D2 y la solicitud, es decir, el paso (i), lo cual conlleva a que, al no usar un agente de cloración, la temperatura en ese momento cambia para la solicitud con respecto a la usada en el arte previo, sin embargo, este cambio es considerado irrelevante a la hora de analizar si hay un efecto técnico inesperado o un salto tecnológico considerable, ya que al observarse el ejemplo 2 de la descripción de la solicitud colombiana en trámite, se encuentra que la temperatura se deja igual que en los demás ejemplos, y que incluso siendo menor a 5°C (lo cual no difiere de lo usado en D2, es decir, mayor o igual a 0°C), los porcentajes de impurezas disminuyen solamente porque en este caso **se recrystaliza** el producto, no por el

REYES & REYES

A B O G A D O S

hecho de que se use una determinada temperatura que le confiera nivel inventivo a la presente solicitud.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el proceso de D2 consiste en que la temperatura (reivindicada) del paso (i) durante la adición del agente de cloración y durante la reacción es -20 a 5°C .

La descripción presenta en los Ej. 1 y 2 que la temperatura del paso (i) durante la adición del agente de cloración es menor de 5°C y durante la reacción es menor de 15°C . En el Ej. Ref. 1 la temperatura del paso (i) durante la adición del agente de cloración es menor de 5°C y durante la reacción es 20°C .

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. Ref. 1	D1	D2
T ° adición	< 5°C	< 5°C	< 5°C	-20 a T° ebullición solv.	0 a 50°C
T ° reacción	< 15°C	< 15°C	20°C	-20 a T° ebullición solv.	0 a 50°C
Recristalización	No	Si	No		
% de impureza	0,031	0,014	0,042		

El contenido de impureza del Ej. 2 es menor (0,014) dado que se hizo recristalización del subproducto de la etapa (ii). De lo cual se infiere que, de la misma manera que en este ejemplo, si se hubiesen recristalizado (es decir "purificado") los subproductos de los Ej. 1 y Ej. Ref.1, el contenido de impureza del producto final también hubiese sido muy bajo, lo cual hubiese esperado con certeza la persona versada en la materia.

De manera que no hay evidencia de que el mantener la temperatura del paso (i) durante la adición del agente de cloración y durante la reacción a menos de 15°C (aunque la reivindicación menciona -20 a 5°C) proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el de D2 que se realizaba a temperatura de 0 a 200°C .

De tal manera que, siendo cierto el argumento del solicitante, tal diferencia no hace inventiva a la solicitud, no obstante, el paso de cloración se había enseñado ya en D1, como se argumenta más adelante.

Continúa el argumento del solicitante diciendo:

"La preparación 21 de D2...(.)... es estructuralmente la más similar, al compuesto (VI) de la presente solicitud...(.)... lo que representa una reacción totalmente diferente a la cloración de la presente invención..."

Como ya fue aclarado, si bien la preparación 21 de D2, es diferente a la reacción de cloración de la solicitud, dicha reacción de cloración ya se enseñaba en D1, por lo tanto la combinación de ambos conocimientos anula totalmente el mérito inventivo de la solicitud colombiana en trámite al estar incluida en uno de los dos documentos.

Dice además: *"En D1, el proceso de cloración está específicamente descrito en el ejemplo 12-1. El ciclopropil 2- fluorobencil cetona, que es el material de partida de la presente invención, se hace reaccionar con agente de cloración entre 0 y 100°C y más preferiblemente entre temperatura ambiente a 50°C . La diferencia de D1 con la presente invención radica principalmente en que la presente solicitud*

REYES & REYES

A B O G A D O S

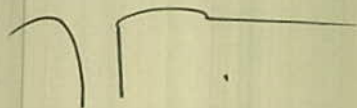
emplea temperaturas más bajas para la reacción de cloración que permite rendimientos mayores del compuesto IV y resulta en un producto final con una mínima cantidad de subproductos CATP...(...)... estos resultados son totalmente inesperados y representan un gran salto en relación a lo enseñado por D1.

Por medio de la anterior afirmación, el solicitante corrobora que el proceso de cloración fue enseñado previamente en uno de los documentos seleccionados por el examinador en aras de demostrar la carencia de nivel inventivo en la solicitud, de tal forma, se comprueba que **todas las características técnicas esenciales** ya habían sido enseñadas y además, no se logra demostrar un efecto técnico inesperado, ya que como lo demostró el examinador en su argumentación, la disminución de subproductos y los rendimientos mayores se debieron a una simple etapa de recristalización adicional, proceso que es bien sabido por cualquier experto medianamente versado en la materia, logra disminuir impurezas e incrementar rendimientos, todo ello sin necesidad siquiera de realizar variaciones en cuanto a temperaturas se refiere, de esta forma la solicitud carece totalmente de nivel inventivo.

De esta forma, recalcamos que la información suministrada por el arte previo combinando ambos documentos D1 (US5874581) y D2 (US 5288726) resulta ser una clara guía para que cualquier persona versada en síntesis química pueda llevar a cabo el proceso descrito por la solicitud colombiana en trámite.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.