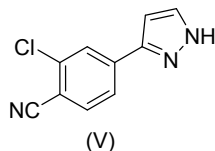


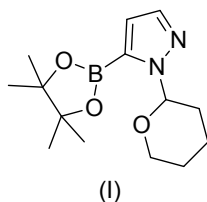
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)

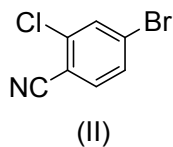


caracterizado porque comprende los pasos de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol de la fórmula (I)

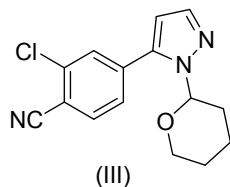


con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II)



a una temperatura desde 60 hasta 75 °C en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, trifenilfosfina y una base en un solvente acetonitrilo-agua, en donde la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por cantidad de compuesto de la formula (II) es desde 0,5 hasta 2 mol -%;

- b) aislar la fase de acetonitrilo;
- c) agregar agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
- d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo precipitado de la fórmula (III)



- e) tratar el compuesto de la fórmula (III) en metanol con una cantidad catalítica de HCl;
- f) agregar una base para neutralizar la mezcla;
- g) agregar agua a la mezcla; y
- h) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ usada por cantidad del compuesto de la fórmula (II) en el paso a) es desde 0,6 hasta 0,8 mol-%.

3. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la relación molar del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a trifenilfosfina es 1:3.

4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la base es carbonato de potasio.

5. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso a) es 70 ± 3 °C.

6. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el paso a) se lleva a cabo bajo flujo de nitrógeno.

7. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque la base se agrega a la fase de acetonitrilo aislada antes del paso c).

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la base es amoníaco acuoso.

9. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso c) es 10-40 °C.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso c) es 20 ± 5 °C.

11. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso a) es 1 - 8 h.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso a) es 2 - 4 h.

13. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, caracterizado porque la cantidad de HCl usado por cantidad del compuesto de la fórmula (III) en el paso e) es desde 0,05 hasta 0,2 equivalentes molares.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cantidad de HCl usado por cantidad del compuesto de la fórmula (III) en el paso e) es desde 0,07 hasta 0,10 equivalentes molares.

15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso e) es 0-20 °C.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso e) es 10 ± 5 °C.

17. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso e) es 1-8 h.

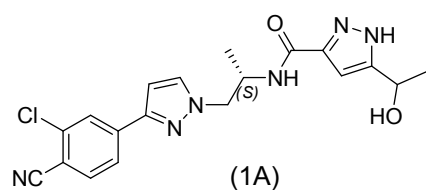
18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso e) es 2-4 h.

19. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, caracterizado porque la base usada en el paso f) es amoníaco acuoso.

20. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso g) es 10 - 20 °C.

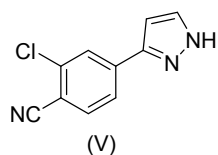
21. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20, caracterizado porque el aislado en el paso h) se lleva a cabo a 0-5 °C.

22. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (1A)

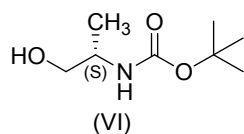


caracterizado porque comprende los pasos de

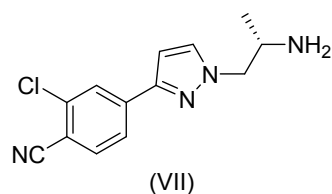
i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V)



con el compuesto de la fórmula (VI)

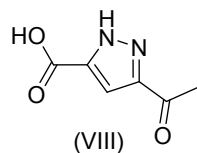


para producir el compuesto de la fórmula (VII);

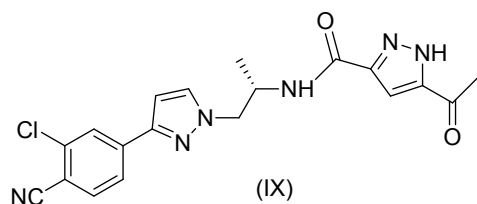


j) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII)

con el compuesto de la fórmula (VIII)



para producir el compuesto de la fórmula (IX); y



k) reducir el compuesto de la fórmula (IX) para producir el compuesto de la fórmula (1A);

en donde el compuesto de la fórmula (V) se prepara de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

P-14356

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0010052**
Solicitud de patente a nombre de **ORION CORPORATION**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ORION CORPORATION**, domiciliada en Espoo, Finlandia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **15303** notificado mediante notificación electrónica el 17 de diciembre de 2018, relacionado con el 1º concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar que:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 22 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, la reivindicación 1 del antiguo pliego reivindicatorio no se presenta en esta oportunidad. En su lugar, la solicitud ha sido redirigido a la antigua reivindicación 2, con el propósito de especificar con mayor claridad las etapas y condiciones técnicas del proceso reivindicado, tal como sugiere el examinador en su concepto técnico.
- 1.2** También se incorporaron las características técnicas de la antigua reivindicación 7 dentro de la etapa (a) de la nueva reivindicación 1, con el propósito de especificar el rango de temperatura dentro del cual se lleva a cabo dicha etapa del proceso reivindicado.
- 1.3** Igualmente, se incorporaron las características técnicas de la antigua reivindicación 3 dentro de la etapa (a) de la nueva reivindicación 1, con el

propósito de especificar la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a ser empleada para llevar a cabo dicha etapa del proceso reivindicado.

- 1.4** Adicionalmente, la etapa (e) de la nueva reivindicación 1 ha sido modificado para hacer claridad en que la etapa (b) del proceso se realiza en metanol con una cantidad catalítica de HCl. El soporte para dicha modificación se encuentra a lo largo de la descripción de solicitud como fue presentada originalmente (véase, por ejemplo, página 16, líneas 6 a 20 y el Ejemplo 3).
- 1.5** Por otra parte, las antiguas reivindicaciones 25 a 30 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio. Dicha eliminación sin embargo no debe ser interpretada de manera alguna como una renuncia del solicitante a la materia inventiva de dichas reivindicaciones. Además, se hace notar que esto incluye las reivindicaciones 27 y 30 consideradas por el examinador como no patentables por hacer referencia a usos de la invención.
- 1.6** Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas sólo para propósitos de reenumeración y para corregir su dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el ánimo de superar las objeciones de claridad, concisión y patentabilidad planteadas en el Oficio No. 15303, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. No obstante, a continuación se presentan argumentos aclaratorios a tener en cuenta con respecto a las objeciones manifestadas por el examinador:

2.1 El nuevo pliego reivindicatorio es claro

El examinador considera que el antiguo pliego reivindicatorio no es claro, por lo que solicita replantearlo de manera que en la reivindicación independiente se incluyan las características esenciales de la invención que se desea proteger, y en las reivindicaciones dependientes se describan características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente.

Al respecto, se hace notar que el nuevo pliego reivindicatorio fue replanteado, redirigiendo la solicitud a la antigua reivindicación 2, con el propósito de especificar con mayor claridad las etapas y condiciones técnicas del proceso reivindicado, tal como sugiere el examinador en su concepto técnico.

2.2 La nueva reivindicación 1 es concisa

El examinador considera que la antigua reivindicación 1 no es concisa cuando emplea los siguientes términos “*a una temperatura elevada*” y “*una base*”, los cuales darían lugar a múltiples opciones de diferentes reactivos que no tendrían sustento en la descripción. Además, el examinador considera que la antigua reivindicación 1 debería incluir, condiciones, cantidades de cada uno de los reactivos, etapas discriminadas una a una y las operaciones unitarias que se llevan a cabo en cada etapa junto a sus condiciones.

Al respecto, se hace notar que el proceso de la nueva reivindicación 1 no incluye la expresión “*a una temperatura elevada*”, sino que por el contrario la temperatura para llevar a cabo la etapa (a) ha sido limitado al rango de temperatura definido en la antigua reivindicación 7.

Con respecto a la expresión “*una base*”, se hace notar que dicha expresión es bien entendida por una persona del oficio normalmente versada en la materia en el contexto de una reacción de Suzuki y que limitar la expresión a una base o bases específicas limitaría indebidamente el alcance de la invención soportado por la descripción de la solicitud.

Adicionalmente, se hace notar que, en respuesta a la solicitud del examinador, en la etapa (a) de la nueva reivindicación 1 se especifica que la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por cantidad de compuesto de la fórmula (II) necesaria para llevar a cabo dicha etapa del proceso es desde 0,5 hasta 2 mol-%.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

2.3 La nueva reivindicación 22 es clara y concisa

El examinador considera que las reivindicaciones 28 y 31 no son claras ni concisas porque no mencionan todas y cada una de las etapas, condiciones de operación y reactivos que hacen parte de los procesos de preparación, ni tampoco mencionan las cantidades de

cada uno de los reactivos intervinientes. Adicionalmente, el examinador considera que dichas reivindicaciones pretenden abarcar un objeto diferente de la invención reclamado en la reivindicación principal 1, por lo que requiere replantear el capítulo reivindicatorio de acuerdo al objeto de la invención.

Al respecto, se desea destacar que la antigua reivindicación 28 ha sido excluida del pliego reivindicatorio, por lo que el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

En cuanto a la antigua reivindicación 31, que corresponde a la nueva reivindicación 22, se hace notar que las etapas (i), (j) y (k) representan el método bien conocido en campo técnico de la invención para preparar el compuesto de fórmula (1A) a partir del compuesto de fórmula (V), por ejemplo, usando los métodos descritos en los documentos WO 2011/051540 y WO 2012/143599, tal como lo explica el solicitante en la descripción de la solicitud (véase de la página 17, línea 16 a la página 18, línea 18). Por lo tanto, se hace notar que no sería necesario especificar características técnicas adicionales para que la persona del oficio pueda llevar a cabo dichas etapas de la solicitud, sino que, por el contrario, incluir características técnicas específicas limitarían indebidamente el alcance de la invención soportada por la descripción de la solicitud. El compuesto (1A) es útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

En vista de las aclaraciones aquí realizadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

2. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del proceso de la antigua reivindicación 31 para la preparación del compuesto de la fórmula (1A) a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2012143599 (D1). El examinador también considera que el proceso de las antiguas reivindicaciones 1 a 26, 28 y 29 para la preparación de compuestos de fórmula (III) y (V) carece de nivel invento porque D1 (ejemplo 38 y pasos a – c) presenta sugerencias para realizar el mismo proceso de síntesis de la presente invención, cuya diferencia también radica en que en el paso a) se emplea el acetato de paladio y trifenilfosfina en un sistema solvente acetonitrilo/agua; y en el paso b) se emplea HCl en metanol en cantidades catalíticas, pero considera que dichas diferencias no aportan ningún efecto técnico a la presente invención.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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”. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre el proceso de la antigua reivindicación 31, que corresponde a la nueva reivindicación 22, con respecto al previo divulgado en D1, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del documento del arte previo citado por el examinador, para así hacer evidente la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se desea destacar que, en la nueva reivindicación 22 las etapas (i), (j) y (k) representan el método bien conocido en campo técnico de la invención para preparar el compuesto de fórmula (1A) a partir del compuesto de fórmula (V), por ejemplo, usando los métodos descritos en los documentos WO 2011/051540 y WO 2012/143599 como se explica en la descripción de la solicitud (véase de la página 17, línea 16 a la página 18, línea 18). Por lo tanto, no sería necesario especificar características técnicas adicionales para que la persona del oficio pueda llevar a cabo el proceso de la solicitud. Por el contrario, incluir características técnicas específicas limitarían indebidamente el alcance de la invención. El compuesto de fórmula (1A) es útil en el tratamiento del cáncer de próstata

Como segunda medida, con respecto al método de la nueva reivindicación 1 para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V), se hace notar que, como se explica en la presente solicitud, el problema a resolver es la provisión de un proceso mejorado para la preparación del compuesto (V). Este proceso mejorado evita los inconvenientes del método descrito en D1 (Ejemplo 38). Tales inconvenientes incluyen la necesidad de usar altas cantidades del costoso catalizador de paladio, el uso de reactivo de HCl etanólico que es poco práctico ya que debe prepararse por separado incorporando gas HCl en etanol; y el complejo procesamiento del proceso a través de muchas destilaciones hasta sequedad, lo que es una operación difícil de manejar a gran escala. Además, las múltiples etapas de aislamiento hacen que el proceso sea engorroso y disminuyen el rendimiento (véase de la página 3, línea 18 a la página 4, línea 5).

Como se explica en la presente solicitud (página 4, líneas 6 a 17), el Solicitante ha desarrollado un proceso más práctico y económico que es particularmente adecuado para su uso a gran escala. El solicitante encontró que con el proceso de la presente invención se puede reducir sustancialmente la cantidad del costoso catalizador de paladio, se evitan las complicadas etapas de destilación, se elimina la necesidad de HCl etanólico y se reducen y simplifican las etapas de aislamiento.

El proceso reivindicado para preparar el compuesto intermedio de fórmula (V) comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II) a una temperatura desde 60 hasta 75 °C en presencia de 0,5 hasta 2 mol -% de Pd(OAc)₂, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua para formar un compuesto de fórmula (III);
- b) tratar el compuesto de fórmula (III) en metanol con una cantidad catalítica de HCl;
- c) agregar una base para neutralizar la mezcla; y
- d) aislar el compuesto de fórmula (V).

El solicitante encontró que cambiando el disolvente en la etapa (a) por una mezcla de acetonitrilo-agua y el catalizador a Pd (OAc)₂ y trifenilfosfina, la cantidad de catalizador de Pd se puede reducir sustancialmente. Además, el uso de acetonitrilo-agua como disolvente proporciona una mejora sustancial en el aislamiento del compuesto intermediario (III). Si bien el acetonitrilo y el agua son normalmente miscibles, la presencia de la base (por ejemplo, carbonato de potasio) en la reacción hace que el acetonitrilo-agua forme dos fases (una fase orgánica y una fase acuosa). Después de completar la reacción, la fase acuosa que incluye las sales de potasio se puede simplemente descartar. Una vez que se eliminan las sales de potasio de la fase de acetonitrilo, ésta es nuevamente miscible con agua. El compuesto intermediario (III) se puede precipitar luego de la fase orgánica simplemente agregando agua sin necesidad de destilar el disolvente hasta sequedad, como si sería necesario en el proceso de D1.

Además, el solicitante encontró que la separación del anillo de tetrahidropirranilo del compuesto (III) para obtener el compuesto (IV) y su posterior transformación en el compuesto (V) se puede llevar a cabo en un solo recipiente sin tener que aislar el compuesto (IV). Esto se logra mediante el tratamiento del compuesto (III) con metanol solo en presencia de una cantidad catalítica de HCl, seguido de la adición de una base. Dicho tratamiento evita la etapa de aislamiento de D1, así como el uso de HCl etanólico. De este modo, el rendimiento mejora sustancialmente con respecto al proceso divulgado

en D1 (de 84,5% a 95,8%). Cabe señalar que el HCl etanólico (varios equivalentes) se usa en D1 debido a que la reacción es sensible al agua. Sin embargo, dado que el proceso de la presente solicitud solo requiere de una cantidad catalítica de HCl, se puede usar HCl acuoso.

Así, en comparación con D1, la presente solicitud aborda el problema técnico de proporcionar un proceso para preparar un compuesto de fórmula (V) que sea más práctico y económico, particularmente para su uso a gran escala. Específicamente, el problema técnico consiste en identificar un proceso que use una cantidad más pequeña del costoso catalizador de paladio, que use un reactivo más práctico que el HCl etanólico, que reduzca la complejidad del tratamiento y que reduzca el número de aislamientos necesarios.

Así, es evidente que D1 no contiene ninguna enseñanza o sugerencia que lleve a la persona del oficio normalmente versada en la materia al proceso definido en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio. Por el contrario, solo basándose en las enseñanzas del documento D1, una persona del oficio normalmente versada en la materia que aborde el problema de mejorar el proceso divulgado en D1 para producir el compuesto intermediario de la fórmula (V) a gran escala, no habría seleccionado la combinación de características esenciales del proceso definidas en la reivindicación y por lo tanto, no habría podido para llegar al proceso de la presente solicitud, a no ser que conociera de antemano las características técnicas divulgadas por la presente solicitud.

Por lo tanto, en vista de los argumentos aquí presentados, es posible afirmar que el proceso de la presente solicitud representa un nivel inventivo con respecto al arte previo contenido D1.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número menor de cláusulas que el presentado originalmente y es en esencia una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo de pago por concepto de un examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

4. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 22 cumple con los requisitos de patentamiento, claridad, consición y nivel inventivo, tal como se definen en los artículos 14, 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada “*PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ANDRÓGENO E INTERMEDIARIOS DE LOS MISMOS*” a nombre de ORION CORPORATION y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir **otro examen de fondo** con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

5.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye **22** reivindicaciones.

5.2 Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,

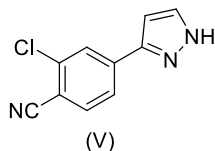

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

www.clarkemodet.com

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

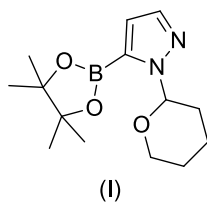
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)

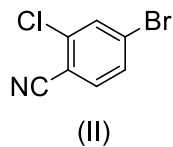


caracterizado porque comprende los pasos de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol de la fórmula (I)

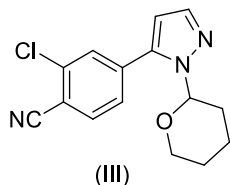


con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II)



a una temperatura desde 60 hasta 75 °C en presencia de Pd(OAc)₂, trifenilfosfina y una base en un solvente acetonitrilo-agua, en donde la cantidad de Pd(OAc)₂ por cantidad de compuesto de la formula (II) es desde 0,5 hasta 2 mol -%;

- b) aislar la fase de acetonitrilo;
- c) agregar agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
- d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo precipitado de la fórmula (III)



- e) tratar el compuesto de la fórmula (III) en metanol con una cantidad catalítica de HCl;
- f) agregar una base para neutralizar la mezcla;
- g) agregar agua a la mezcla; y
- h) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ usada por cantidad del compuesto de la fórmula (II) en el paso a) es desde 0,6 hasta 0,8 mol-%.

3. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la relación molar del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a trifenilfosfina es 1:3.

4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la base es carbonato de potasio.

5. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso a) es 70 ± 3 °C.

6. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el paso a) se lleva a cabo bajo flujo de nitrógeno.

7. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque la base se agrega a la fase de acetonitrilo aislada antes del paso c).

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la base es amoníaco acuoso.

9. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso c) es 10-40 °C.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso c) es 20 ± 5 °C.

11. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso a) es 1 - 8 h.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso a) es 2 - 4 h.

13. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, caracterizado porque la cantidad de HCl usado por cantidad del compuesto de la fórmula (III) en el paso e) es desde 0,05 hasta 0,2 equivalentes molares.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cantidad de HCl usado por cantidad del compuesto de la fórmula (III) en el paso e) es desde 0,07 hasta 0,10 equivalentes molares.

15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso e) es 0-20 °C.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la temperatura de reacción en el paso e) es 10 ± 5 °C.

17. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso e) es 1-8 h.

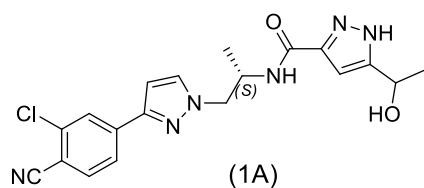
18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el tiempo de reacción en el paso e) es 2-4 h.

19. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, caracterizado porque la base usada en el paso f) es amoníaco acuoso.

20. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19, caracterizado porque la temperatura de la mezcla después del paso g) es 10 - 20 °C.

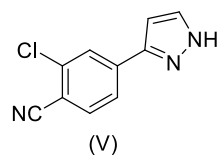
21. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20, caracterizado porque el aislado en el paso h) se lleva a cabo a 0-5 °C.

22. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (1A)

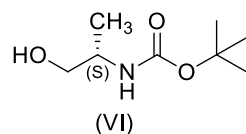


caracterizado porque comprende los pasos de

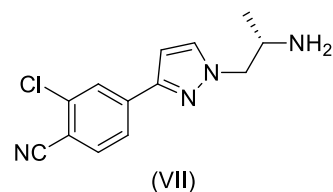
i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V)



con el compuesto de la fórmula (VI)

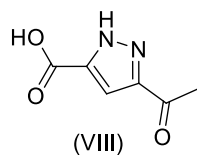


para producir el compuesto de la fórmula (VII);

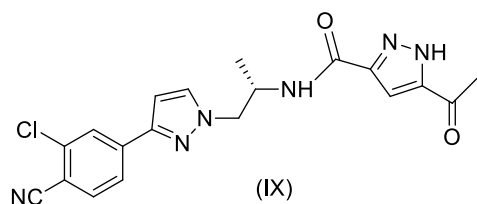


j) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII)

con el compuesto de la fórmula (VIII)



para producir el compuesto de la fórmula (IX); y



k) reducir el compuesto de la fórmula (IX) para producir el compuesto de la fórmula (1A);

en donde el compuesto de la fórmula (V) se prepara de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0010052
Recibo: 19-12802
Fecha: 22/02/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 261613
CUS: 417022667

Patente PCT
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ANDRÓGENO E
INTERMEDIARIOS DE LOS MISMOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600