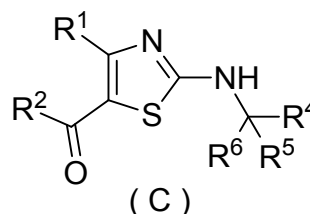
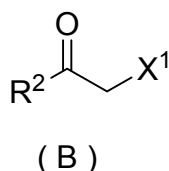
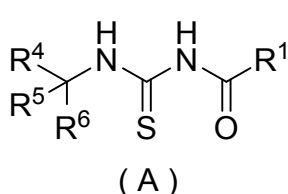


CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (C), caracterizado porque comprende las etapas de:



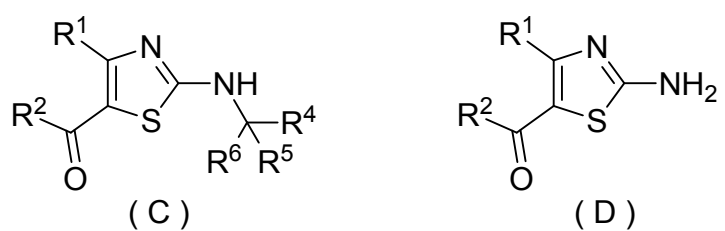
- (i) disolver los compuestos (A) y (B) en un disolvente seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, solventes polares, éteres, ésteres, alcoholes, agua y similares; usados solos o como una mezcla de estos;
- (ii) calentar la mezcla del compuesto (A) y el compuesto (B) entre 10°C y 70°C;
- (iii) desproteger el grupo amino del compuesto (C) con un ácido;
- (iv) acoplar el compuesto (C) desprotegido para generar un enlace peptídico;
- (v) purificar y cristalizar el compuesto obtenido en el paso (iv);

en donde el compuesto de fórmula (B) se encuentra entre 0.1 y 5 equivalentes en relación con el compuesto de fórmula (A), y;

en donde R¹ representa furilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son los mismos o diferentes y cada uno representa alquilo inferior o arilo, R² representa piridilo o tetrahidropiranilo, y X¹ representa halógeno.

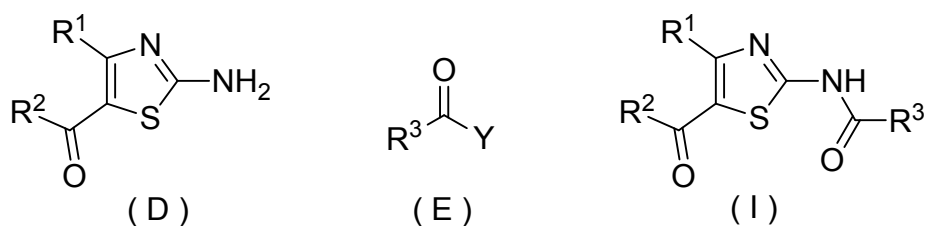
2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque el disolvente se selecciona de: pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano (DME), etilenglicol dimetil éter, acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo.
3. El método de acuerdo con la Reivindicación 2 caracterizado porque el disolvente se selecciona de: *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI).

4. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.
5. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X^1 es un átomo de bromo.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 , R^5 y R^6 son metilo.
7. El método de producción de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es 2-furilo.
8. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 a 7, caracterizado porque el paso (iii) comprende la obtención de un compuesto representado por la fórmula (D) por medio de un tratamiento del compuesto representado por la (C) con un ácido:



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, y

en donde el paso (iv) comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (I) por la reacción de un compuesto representado por la fórmula (D) y un compuesto representado por la fórmula (E)



en donde Y representa halógeno, hidroxilo y R^1 , R^2 son como se definió arriba, y

en donde R^3 representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclilalquilo aromático, heterociclilalquilo alifático o tetrahidropiraniloxi, o estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanóilo inferior; y vinilo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el ácido del paso (iii) es ácido clorhídrico o trifluoro acético.

10. El método de acuerdo con la Reivindicación 8 y 9, en donde Y es hidroxilo.

11. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizado porque la reacción de la etapa (iv) se realiza en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o anhídrido propilfosfónico.

12. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizado porque la reacción de la etapa (iv) se realiza en presencia de CDI.

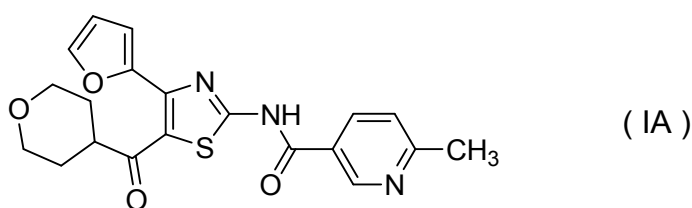
13. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde R² es 4-tetrahidropiranilo.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13, en donde R³ es 2-metilpiridin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o 4-tetrahidropiraniloxi.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13, en donde R³ es 2-metilpiridin-5-ilo.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, en donde R¹ es 2-furilo, R² es 4-tetrahidropiranilo, y R³ es 2-metilpiridin-5-ilo.

17. El método de producción de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde se obtiene un compuesto de Fórmula (IA)



18. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 caracterizado porque la etapa (v) además comprende:

- (a) disolver el compuesto (IA) en una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que comprende: DMF-agua, etanol-agua, acetona-agua, o alcohol isobutílico;
- (b) calentar la mezcla a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente orgánico seleccionado;
- (c) enfriar la mezcla a una temperatura de entre -5°C y temperatura ambiente;
- (d) recolectar los cristales obtenidos.

19. El método de acuerdo con la Reivindicación 18, caracterizado porque el disolvente de la etapa (a) es acetona-agua.

20. El método de acuerdo con la Reivindicación 18, caracterizado porque el disolvente de la etapa (a) es alcohol isobutílico.

21. Un compuesto cristalino monohidrato de Fórmula (IA) obtenido por el método de la Reivindicación 18, caracterizado porque tiene picos a 8,1°, 12,0°, 14,7°, 16,3°, 21,2°, 21,8°, 23,0°, 24,4°, 24,7°, 28,8°, para los ángulos de difracción de (2θ±0,2°) determinado por difracción de rayos X de polvo.

22. Un compuesto cristalino anhidro de Fórmula (IA) obtenido por el método de la Reivindicación 18, caracterizado porque tiene picos a 8,3°, 12,6°, 16,5°, 19,1°, 19,5°, 20,8°, 21,2°, 22,4°, 23,8°, 27,0°, para los ángulos de difracción de (2θ±0,2°) determinado por difracción de rayos X de polvo.

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2017/0006204

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE (2-AMINO-1,3-TIAZOL-5-IL)CETONAS Y FORMAS CRISTALINAS DE LOS MISAMOS

Solicitante: KYOWA HAKKO KIRIN CO. LTD.

Fecha de solicitud: 22 de junio de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 12158, notificado por fijación en lista el 09 de octubre de 2018 para el cual pedí una prórroga el 02 de enero de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 20 de octubre de 2017 en respuesta al examen de forma, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminó la Reivindicación 25 del Capítulo Reivindicatorio;
- en la nueva Reivindicación 1, en la etapa (i) se modificó el término "*una etapa de reacción*" especificando que esta etapa incluye disolver los compuestos (A) y (B) para que se dé la reacción;
- en la nueva Reivindicación 1 se especificó como paso (ii) del método el calentamiento de la mezcla de reacción a la misma temperatura que se menciona en la antigua Reivindicación 1;

- en la nueva Reivindicación 1 se agregaron los pasos adicionales (iii), (iv) y (v) que se relacionan con la desprotección (sustentado en la página 17 a 19 de la Descripción), acoplamiento (sustentado en la página 19 a 22 de la Descripción) y purificación (sustentado en la página 24 a 26 de la Descripción) respectivamente, que definen el proceso completo de síntesis y obtención final de los cristales reclamados;
- en la nueva Reivindicación 1 se incluyeron los posibles disolventes para la reacción del paso (i), esta modificación tiene sustento en la página 15 de la Descripción;
- en la nueva Reivindicación 1 se incluyó la relación molar de compuesto (A) y (B) requerida para la reacción, esta modificación se encuentra sustentada en la página 15 de la Descripción;
- las Reivindicaciones 2 y 3 son nuevas y constituyen modalidades preferidas de los disolventes a utilizar en la reacción descrita en la Reivindicación 1, esta modificación se encuentra enteramente sustentada en la página 15 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 8 contiene las características técnicas esenciales de las antiguas Reivindicaciones 6 y 7 y constituye algunas modalidades preferidas de los pasos (iii) y (iv) de acuerdo con la nueva Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 8 con la modificación que la adición del ácido no hace parte de la etapa (ii) sino de la (iii)
- la nueva Reivindicación 11 corresponde a la antigua Reivindicación 10 con la modificación que la etapa relacionada no es la (iii) sino la (iv)
- la nueva Reivindicación 12 corresponde a la antigua Reivindicación 11 con la modificación que la etapa relacionada no es la (iii) sino la (iv)
- la nueva Reivindicación 17 constituye una mezcla de las antiguas Reivindicaciones 16 y 19 eliminando la característica de ser monohidrato o anhidro como se encontraba anteriormente, adicionalmente, se modificó haciéndola parte del método descrito en las reivindicaciones previas y se hizo dependiente de la nueva Reivindicación 16;
- se agrega la nueva Reivindicación 18, que contiene los pasos necesarios para obtener las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, esta modificación tiene soporte en las páginas 24 a 26 de la Descripción;
- la nueva Reivindicación 19 está basada en la antigua Reivindicación 22;
- la nueva Reivindicación 20, está basada en la antigua Reivindicación 23;

- la nueva Reivindicación 21 contiene las características técnicas esenciales de las antiguas Reivindicaciones 17, 18 y 24 así como señales de PXRD adicionales presentes en el Ejemplo 11 de la Descripción;
- la nueva Reivindicación 22 contiene las características técnicas esenciales de las antiguas Reivindicaciones 20 y 21, adicionalmente, se incluye la característica de ser un cristal anhidro y se adicionaron las señales de PXRD presentes en el Ejemplo 12 de la Descripción;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, han sido reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente enunciadas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador señala que el título no corresponde al objeto de la solicitud porque es demasiado general y no menciona las características estructurales del compuesto, por lo cual sugiere hacer las correcciones necesarias.

Teniendo en cuenta las amables sugerencias del Examinador, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora lee:

“MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE (2-AMINO-1,3-TIAZOL-5-IL)CETONAS Y FORMAS CRISTALINAS DE LOS MISMOS”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

i. El Examinador señala que el rango de temperatura de 10°C a 70°C que se menciona en la Reivindicación 1 no se encuentra enteramente soportado en el Capítulo Descriptivo. En respuesta, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que estas temperaturas están sustentadas en los Ejemplos 1 a 4 en donde se realiza la síntesis de los compuestos de tipo (C) a una temperatura de 40°C. Dado que las reacciones para llegar a los compuestos reclamados en la presente solicitud pueden ser obtenidos en una gran variedad de disolventes, es necesario incluir un rango de temperatura que cubra estas distintas posibilidades. Adicionalmente, en la descripción del paso 2 se menciona: *“La reacción se realiza a una temperatura de con preferencia entre -50°C y el punto de ebullición del solvente para usar, con más preferencia una temperatura entre 10°C y 70°C, incluso con más preferencia entre 30°C y 50°C...”*.

Así entonces, me permito señalar respetuosamente en el contexto de patentes, los ejemplos no restringen el alcance de la protección ya que su función es proveer realizaciones preferidas de la invención de forma que una persona versada en la materia pueda llevarla a cabo. Por lo tanto, considero importante resaltar que las temperaturas de la Reivindicación 1 corresponden a una generalización razonable de los ejemplos específicos revelados dentro del Capítulo Descriptivo.

ii. El Examinador señala que las reivindicaciones 1 a 15 no son claras porque caracterizan un método de síntesis con los sustituyentes. En este sentido me permito llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se ha especificado y limitado el alcance el método de síntesis agregando pasos y condiciones específicas, por lo que considero superada dicha objeción.

iii. El Examinador sostiene que la Reivindicación 6 no es clara porque menciona un método, pero no hay pasos definidos en él. En este respecto, se han realizado modificaciones de forma que las antiguas Reivindicaciones 6 y 7 se han fusionado de forma que se incluyan los pasos (iii) y (iv) del proceso reclamado.

iv. En cuanto a la supuesta falta de claridad en las Reivindicaciones 16 a 25, se desea aclarar que las reivindicaciones relacionadas con polimorfos se han modificado agregando más picos del difractograma de rayos X de polvo de forma que se caracteriza de manera inequívoca las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador sostiene que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención en cuanto encuentra que hay supuestamente dos grupos inventivos que no se relacionan entre sí: el método de síntesis y las formas cristalinas obtenidas de dicho método. En cuanto a este respecto, deseo llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que se han realizado cambios de forma que se describe el método de producción de los compuestos y adicionalmente, luego de la obtención de estos, el método y las condiciones que se requieren para obtener las formas cristalinas reclamadas.

De esta forma, considero superada la objeción de unidad de invención, ya que, en vista del capítulo reivindicatorio modificado, el proceso de cristalización es una etapa adicional que se realiza posterior a la síntesis de los compuestos y corresponde a un único concepto inventivo.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, referido al documento WO2012027965 titulado "*Novel Compounds*" que divulga compuestos derivados de tiazol y los métodos de síntesis mediante la reacción entre α -

bromo cetonas y derivados de tiourea (esquema 1).

D2, referido al documento US20070105919 titulado “Thiazole Derivates” que también divulga derivados de tiazol y métodos de producción de estos.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las Reivindicaciones 1 a 15 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

En primer lugar, deseo aclarar al Examinador que D1 describe un método para producir un derivado de tiazol (Figura 1) en donde los sustituyentes R_1 y R_2 está limitados como sigue: “ R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: - halo; - CN; - $(CH_2) OH$; - alcoxi C_1-C_3 ; etc; R_2 es -1,3-benzodioxol o -fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres F; heterocicloalquilo; y NRaRa donde Ra es H o alquilo C_1-C_3 ; R_2 es -1,3-benzodioxol o -fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -halo; -CN; - $(CH_2)_n OH$; -alcoxi C_1-C_3 ; -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno a tres F; y - $(CH_2)_n COOH...$ ”. Por lo tanto, D1 no enseña en ningún momento que R_1 pueda ser un grupo furilo como se muestra en la presente invención. Esta modificación impediría que una persona medianamente versada en la materia utilizara el método revelado en D1 para aplicarlo directamente a la producción de los compuestos de la presente invención ya que los sustituyentes no son los mismos.

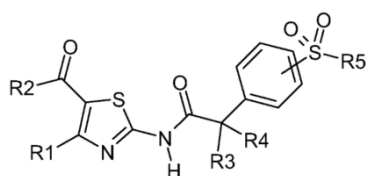


Figura 1.

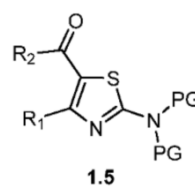
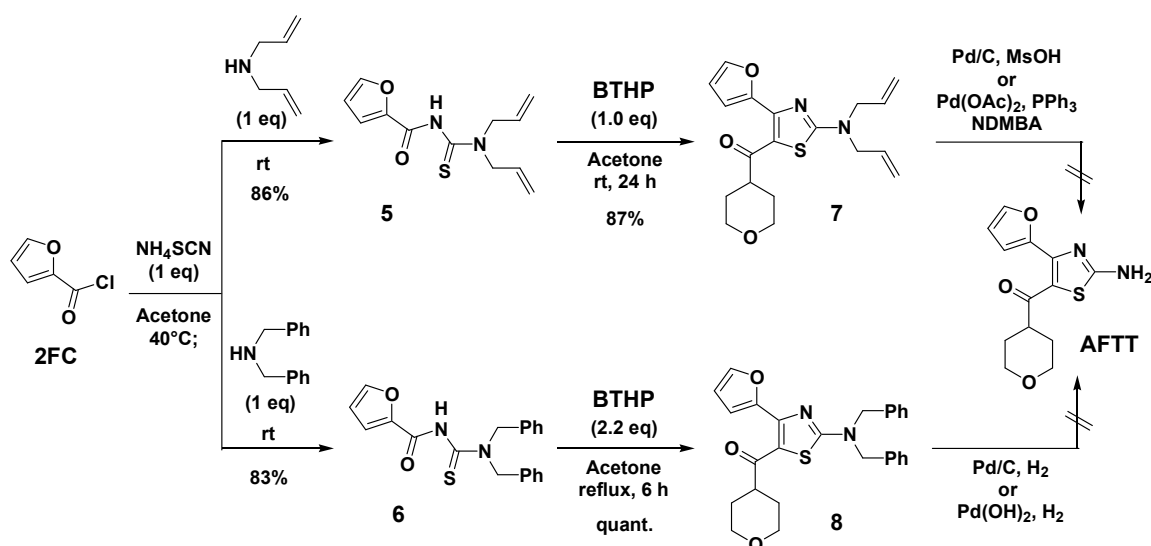


Figura 2.

De hecho, el grupo amino en el anillo de tiazol del derivado de tiazol 1.5 en D1 (ver Figura 2) está sustituido por dos grupos protectores. Sin embargo, cuando el solicitante intentó preparar compuestos de tipo (D) (ver reivindicaciones) utilizando el método de desprotección mostrado en el Esquema 1, por medio de la desprotección de aminas doblemente protegidas, la reacción de desprotección no fue posible.



Esquema 1. Experimento adicional aportado por el solicitante

En vista de lo anterior, los inventores han encontrado el método que se revela en la presente invención para producir los compuestos de Fórmula (D), en el que el nitrógeno del grupo amino unido al anillo de tiazol está protegido por un solo grupo protector. Lo cual no es descrito ni sugerido de ninguna forma por D1.

En cuanto a D2, deseo resaltar que el proceso de producción involucrado en D2 dista mucho de los reclamados en la presente solicitud ya que incluye los siguientes pasos:

- producción de tiazol,
- bromación en la posición 5 del núcleo de tiazol,
- protección de una posición del grupo amino,
- reacción de acoplamiento en la posición libre del amino para formar una amida sustituida,
- reemplazo del bromo por un grupo acetilo y desprotección de la amida.

Por lo tanto, la presente invención describe un método de producción conveniente de este tipo de compuestos tiazólicos, con una adecuada aplicación industrial, debido a la reducción en el número de pasos involucrados.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC) establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.¹

Adicionalmente, quisiera hacer énfasis en que para la persona medianamente versada en la materia debe ser evidentemente derivable la invención basándose únicamente en el arte previo citado por el Examinador (D1 y D2, en el presente caso), para hacer de la invención carente de nivel inventivo.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado².

En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. Particularmente, la persona medianamente versada en la materia basada en D1 y buscando solucionar el problema técnico objetivo, no hubiera encontrado información alguna en D2 que lo hubiera llevado a adaptar el proceso de D1 para modificar el patrón de sustitución de D1, con una expectativa razonable de obtener las ventajas mencionadas anteriormente.

Por lo tanto, considero que las Reivindicaciones 2 a 22 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presenta nivel inventivo.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

² Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

VII. CONCESIONES EN OTRAS JURISDICCIONES

Adicionalmente, quisiera señalar que el concepto inventivo reclamado en la presente invención fue concedido en Estados Unidos con el número de patente US 15/541,857, en donde D1 y D2 fueron considerados durante el trámite. Así entonces, quisiera resaltar que, aunque dicha concesión no obliga a la SIC a tomar la misma decisión, esta es prueba de que la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad, los cuales son evaluados en la jurisdicción mencionada anteriormente.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 22 reivindicaciones.
2. Comprobante de pago de tasa de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-23638-0841-0001-1
NBV\NBV\ID-303483\WPC23638
No. M-2018-303483\NBV