

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. -REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.- Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "PROCESO DE FLUJO CONTINUO
PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADO DE ÁCIDO BORÓNICO"- Clase
C07F 5/04 -Expediente número NC2019/0009018.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 25 de marzo de 2022, y a mi solicitud de plazo del 13 de junio de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **4064** en relación con la claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio, y el título y el Nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD

En primer lugar, el examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción y siguiendo la sugerencia del Examinador, me permito señalar que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

*"PROCESO DE FLUJO CONTINUO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADO DE ÁCIDO
BORÓNICO"*

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción en este aspecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

En segundo lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el señor Examinador en su concepto técnico. Dichas modificaciones se resumen a continuación:

- Se limitó el alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentada al proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (Ia) únicamente. De manera acorde, se eliminó toda referencia al compuesto de Fórmula (IIb), reactivo para la obtención del compuesto de fórmula (Ib), eliminado de la reivindicación 1.
- Se incluyó en la **reivindicación 1** actualmente presentada la definición de los términos "*grupo protector carboxilo*", "*grupo protector hidroxilo*", "*carbociclilo C₃₋₇*", "*heterociclilo de 5-10 miembros*", "*arilo C₆₋₁₀*", "*heteroarilo de 5-10 miembros*", "*amida de litio*", "*la primera temperatura del primer conducto de flujo continuo*", "*la segunda temperatura del segundo conducto de flujo continuo*", "*el primer intermedio de reacción*" y "*el segundo intermedio de reacción*". Estas modificaciones encuentran sustento, por ejemplo, en las páginas 5 (Esquema 1), 6, 12, 14 y 47 (Esquema 2) de la descripción actualmente presentada.

Además, se reemplazó la expresión "*opcionalmente sustituido*" por "*sin sustituir o sustituido*".

- Se eliminaron los términos "*alrededor*" y "*sustancialmente*" de todo el capítulo reivindicatorio.
- Se eliminó la **reivindicación 11** actualmente presentada.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las **reivindicaciones 12 a 15** actualmente presentadas, de tal forma que ahora corresponden a las **reivindicaciones 11 a 14**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 14 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del proceso de flujo continuo para la producción de un derivado de ácido borónico de Fórmula (Ia), que es objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio

Ahora, y con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el examinador objeta lo siguiente:

- *"El capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad porque incluye términos y expresiones tales como 'grupo protector carboxilo, grupo protector hidroxilo, opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, amida de litio, primera temperatura, primer intermedio de reacción, segunda temperatura, segundo intermedio de reacción, una sal de este, carbociclilo, heterociclilo, alrededor de, sustancialmente libre de agua' que son imprecisas y no permiten definir específicamente el alcance de la materia reclamada, sírvase retirarlas. Además, sírvase eliminar la frase 'iError! Reference source not found.'"*

En relación con lo anterior, me permito referirme a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, del cual se eliminaron los términos "alrededor" y "sustancialmente", y la frase "iError! Reference source not found", del capítulo reivindicatorio actualmente presentado. Junto con esta modificación, se realizó una limitación de la materia, en donde expresiones como heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido también fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, se incluyó la definición de los términos "grupo protector carboxilo", "grupo protector hidroxilo", "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo", "carbociclilo", "amida de litio", "primera temperatura", "primer intermedio de reacción", "segunda temperatura", "segundo intermedio de reacción", con el fin de delimitar el alcance de la materia reclamada.

Adicionalmente, se sustituyó la expresión "opcionalmente sustituido" por "sin sustituir o sustituido", tal que el patrón de sustitución de los restos correspondientes queda debidamente definido.

Ahora, y frente a la expresión "una sal de este", me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues dicha expresión sí es precisa y no amplía de ninguna manera el alcance de la solicitud. Así, la descripción menciona que se pueden usar sales por adición de ácidos y bases en la presente invención, de acuerdo con lo definido en las páginas 19 y 20 de la descripción actualmente

presentada. En este sentido, esta expresión resulta clara para la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de la descripción.

Con base en todo lo anterior, me permito entonces resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado, allegado con el presente memorial, sí es claro y preciso al definir el proceso objeto de la presente solicitud, por lo que solicito amablemente que se retiren las objeciones a este respecto.

- *"El capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de sustento en la descripción, dado que presenta una generalización que va mucho más allá de lo que encuentra pleno sustento técnico en la descripción, primero, en lo referido a las múltiples posibilidades de sustitución de los compuestos Ia y Ib y segundo, en lo referido a la ambigüedad para definir las etapas y condiciones del proceso. Las modalidades preferidas divulgan compuestos, etapas y condiciones muy específicas que se alejan bastante de la generalidad reclamada. Sírvese limitar el alcance de la materia reclamada y definir de manera específica el proceso de interés. Se le recuerda al solicitante que un proceso debe ser caracterizado por sus etapas y las condiciones de ejecución de ellas, sírvase corregir."*

En relación con esta objeción, me permito llamar la atención del examinador a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se han realizado limitaciones sustanciales al alcance del mismo, tal que ahora se refiere al proceso para la producción del compuesto de Fórmula (Ia) únicamente, y, además, se definió de manera más precisa los sustituyentes presentes en dicho compuesto.

Así las cosas, el capítulo reivindicatorio modificado refleja una generalización razonable de la materia reclamada, la cual incluye y está plenamente soportada por las modalidades específicas de la invención según lo presentado dentro de la solicitud.

Del mismo modo, las reivindicaciones del capítulo aquí allegado caracterizan de manera adecuada y específica el proceso reclamado por sus características técnicas esenciales, es decir, mediante las etapas que lo comprenden y sus condiciones de ejecución, en donde se proporcionan valores y reactivos específicos, necesarios para llevar a cabo el método.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado sí cumple con el requisito de sustento en la descripción, por lo que solicito atentamente que se dé por superada esta objeción.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente claro y conciso al definir la materia objeto de la presente solicitud, además de estar debidamente sustentado en las enseñanzas de la descripción actualmente presentada, cumpliendo así con los requerimientos del artículo 34 de la Decisión Andina 486 del 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada, y sus dependientes, las reivindicaciones 2 a 15, carecerían de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos WO2015171430 (**D1**) y WO2016100043 (**D2**).

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador señala que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 1 pues divulga un proceso de síntesis del compuesto de fórmula 14 que comprende las etapas de agregar LiHMDS en THF a una temperatura dada, luego agregar más LiHMDS para consumir el reactivo de partida, agitar durante una hora, agregar una solución de amina sililada en una solución de éster HOBt de ácido 2-tienilacético en acetonitrilo, continuar agitación, refrigerar, añadir bicarbonato de sodio saturado y heptano, y después separar las capas.

Así, el examinador asegura que la diferencia entre la invención y D1 consiste en que, en el proceso de la invención, los reactantes se suministran en un flujo continuo, sin que se evidencie un efecto técnico asociado a esta diferencia.

Por otro lado, el examinador señala que D2 divulga un proceso para la producción de del compuesto Ia o Ib que comprende las etapas de proporcionar un primer flujo continuo de alquil litio; proporcionar un flujo continuo de diclorometano; combinar el primer flujo continuo de alquil litio y el flujo continuo de diclorometano en una entrada de un primer conducto de flujo continuo para proporcionar un flujo continuo de un primer intermedio de reacción en una salida del primer conducto de flujo continuo; proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb); combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en una entrada de un segundo conducto de flujo continuo para proporcionar un segundo intermedio de reacción en una salida del segundo conducto de flujo continuo; y recolectar el segundo intermedio de reacción en la salida del segundo conducto de flujo continuo y tratar con un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib).

Considerando lo anterior, la persona versada en la materia estaría motivada a realizar un proceso continuo como en D2 para el proceso del documento 1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual se considera obvia.

Del mismo modo, y considerando que las reivindicaciones 2 a 15 no confieren características que aporten nivel inventivo, el examinador concluye que la invención reclamada no cumple con este requisito.

Con respecto a lo anterior, amablemente manifiesto mi desacuerdo con la posición del examinador, pues la materia comprendida por el capítulo reivindicatorio modificado no es anticipada de manera obvia por las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya sea por separado o combinados.

Así, me permito señalar en primer lugar que el documento D1 enseña intermedios de boronato y su uso en la síntesis de compuestos antimicrobianos, en donde se enseña la síntesis del compuesto 14, que corresponde a un compuesto de fórmula (Ia) de la presente solicitud, en donde el método de síntesis descrito en este documento utiliza como reactivos LiHMDS (una amida de litio) y el compuesto 13, que corresponde a un compuesto de fórmula (IIa), tal como se describe en la presente solicitud. Sin embargo, y tal como reconoce el Examinador, D1 no enseña la producción del compuesto 14 (compuesto de Fórmula (Ia)) por un método continuo, sino que, en su lugar, enseña un proceso por lotes para producir el compuesto 14.

Los métodos de producción por lotes para la síntesis del éster α -acilamidoborónico, como los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), tal como lo divulga D1, pueden incluir la adición de la sal de litio de una amina y la transposición seguida de una reacción de acoplamiento de amida, por lo que se requiere que estas reacciones se mantengan a una temperatura baja, excluir cualquier fuente de agua, y tener un control cuidadoso de la estequiometría para lograr altos rendimientos.

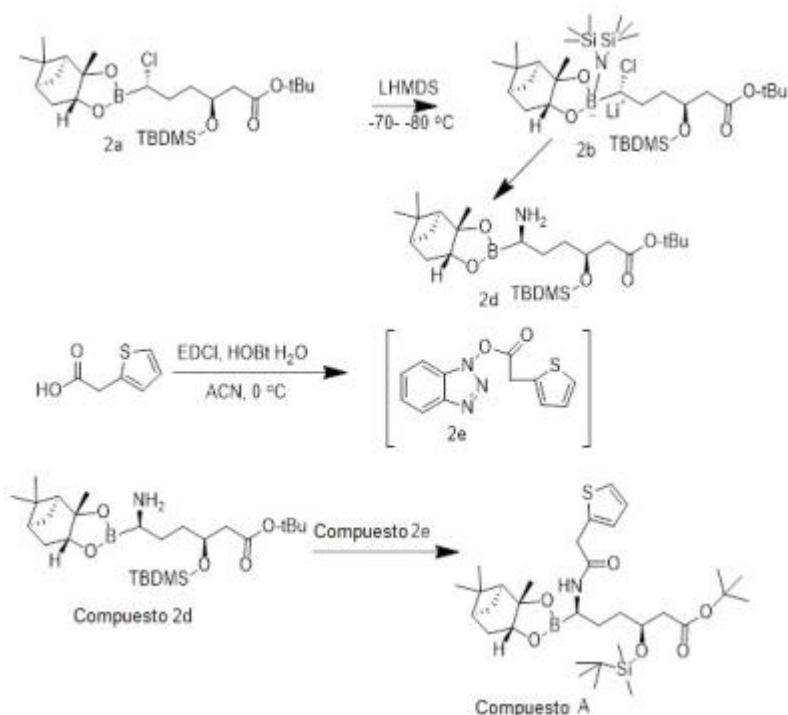
Todas estas variables hacen que la reacción sea difícil de realizar con éxito a escala de producción y limitan la disponibilidad de los compuestos de éster y ácido borónico farmacéuticamente importantes como potenciadores de compuestos antimicrobianos. Así las cosas, y como lo menciona el solicitante en la presente solicitud, en el proceso por lotes, tanto la realización de cada etapa en pasos sucesivos utilizando uno o más reactores y el aumento en la escala de producción, a menudo da como resultado un menor rendimiento, un mayor nivel de impurezas y una pobre reproducibilidad y selectividad por estereoisómeros. Este hecho se sustenta en que el proceso por lotes de D1 produce el compuesto 14 con un rendimiento de solo el 31 % (correspondiente a 10,95 g).

Teniendo en cuenta los problemas de rendimiento presentados por el proceso de producción en lote, y contrario a lo afirmado por el examinador, la presente solicitud sí proporciona un efecto técnico asociado que es inesperado y superior, pues presenta como solución un **proceso de flujo continuo** para la producción a escala de derivados de ácido

borónico de Fórmula (Ia), que **supera las limitaciones** de síntesis asociadas con la producción por lotes.

Específicamente, el proceso reivindicado proporciona una producción continua de derivados del ácido borónico, no solo con pasos simplificados, sino también con un alto rendimiento. Así, el proceso continuo permite la síntesis continua del primer intermedio de reacción (p. ej., compuesto 2b; Esquema 1) y el segundo intermedio de reacción (p. ej., compuesto 2d; Esquema 1), con conversión completa del reactivo de partida (p. ej., compuesto 2a; Esquema 1). En este sentido, la conversión completa del reactivo de partida se logra con el flujo continuo del segundo intermedio de reacción (p. ej., compuesto 2d; Esquema 1) al recipiente que contiene un compuesto de Fórmula III (p. ej., compuesto 2e; Esquema 1) o los reactivos usados para preparar un compuesto de Fórmula III (p. ej., amidación mediada por HOBt/EDCI con un ácido 2-tienilacético para preparar el compuesto 2e; Esquema 1):

Esquema 1 de la solicitud: síntesis del compuesto A



Así las cosas, y utilizando este proceso de flujo continuo de la invención, se producen más de 18 g del compuesto A (que corresponde al compuesto 14 en D1) con un rendimiento del 72,89% y una pureza del 99,9%.

Por lo tanto, en contraste con la posición del Examinador de que no hay ningún efecto técnico asociado con el proceso de flujo continuo sobre el proceso por lotes, el proceso de flujo continuo sí proporciona un proceso superior para la producción a gran escala de derivados del ácido α -acilamidoborónico como compuestos de Fórmula (Ia).

Por otro lado, y en relación con el documento D2, este documento no sugiere el uso de un proceso de flujo continuo, tal que se aumente el rendimiento de los procesos de producción de derivados de ácido borónico. Particularmente, el documento D2 describe la producción de derivados de ácido borónico que se utilizan como productos intermedios en la síntesis descrita en la presente solicitud, es decir, la síntesis de flujo para preparar compuestos correspondientes a los de Fórmula (IIa) o (IIb) de la presente solicitud (que también corresponden al compuesto 13 de D1) a través de una reacción de Matteson.

No obstante, D2 no enseña la síntesis del compuesto reivindicado de Fórmula (Ia) utilizando ningún proceso, y mucho menos la síntesis a través de un proceso de producción continuo, como se describe en el capítulo reivindicatorio modificado. Así, y aunque D2 enseña ciertas ventajas de un proceso de síntesis continuo éste no divulga cómo adaptar el proceso por lotes enseñado por D1 a un proceso continuo que produce los compuestos de Fórmula (Ia) como se define en las reivindicaciones modificadas. Además, este documento falla en divulgar el uso de amida de litio para producir los compuestos de Fórmula (Ia) con un rendimiento de más del 70%, como se describe en la presente solicitud.

En este sentido, es importante tener presente que, mientras que D2 describe una reacción de Matteson, una reacción de homologación de ésteres borónicos que comprende la formación de un complejo inicial de boronato (α -haloalquilo) seguido de la migración y la expulsión concomitante de un grupo saliente, el proceso de la presente invención implica el desplazamiento directo de un grupo saliente de cloruro seguido de formación de amidas. Así, en la invención de la presente solicitud, tanto el tipo de reacción involucrada, como el tipo de producto de reacción formado y las velocidades de reacción, son muy diferentes de la reacción de Matteson y su correspondiente producto de homologación, de acuerdo con D2, por lo que la persona versada en la materia no estaría inclinada a aplicar el flujo continuo en un proceso de síntesis como el de la invención. Es más, D2 hace la salvedad de que "*[un] proceso de flujo continuo y el aparato para realizar el proceso de flujo continuo a menudo son complicados de diseñar y altamente específicos para los tipos de productos de reacción y la tasa de producción*", con lo cual la persona versada en la materia estaría desmotivada a usar el flujo continuo en otros procesos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya sea por separado o en combinación, no llevarían a la persona versada en la materia a esperar razonablemente que el uso de un proceso de flujo continuo parcial (de acuerdo con lo divulgado por D2) tal que el paso de amidación final se lleva a cabo en un recipiente de flujo

no continuo hubiera resultado en la formación de un compuesto de fórmula (Ia) en alto rendimiento (72,89%) y alta pureza (99,9%), en comparación con un proceso de producción por lotes de acuerdo con D1.

Con base en todo lo anterior, es claro que las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya sea por separado o combinados, de ninguna manera llevarían a la persona versada en la materia a proponer de manera obvia el proceso de flujo continuo para la producción de un derivado de ácido borónico con las características técnicas esenciales establecidas en el capítulo reivindicatorio modificado, con el fin de mejorar el rendimiento y pureza del producto final.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar el proceso de flujo continuo para la producción de un derivado de ácido borónico de Fórmula (Ia), que está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que dicho proceso, que es objeto de la solicitud en estudio, cumple con el requisito nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **4064**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **74 a 79** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **14 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**