



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 28 de enero de 2025

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2022/0011593
TÍTULO: “MÉTODO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE AMINA
HETEROCÍCLICA”
SOLICITANTE: DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.
TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio
No. 16877 de 18 de septiembre de 2024.

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogada, mayor y vecina de Bogotá D.C., identificada con cédula de Ciudadanía No. 51.663.741, con Tarjeta Profesional No. 43.307 del Consejo Superior de la Judicatura, me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle que en mi condición de apoderada de la sociedad **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 16877 de 18 de septiembre de 2024.

1. REIVINDICACIONES (Art. 30 Decisión 486)

En primer lugar, el solicitante ha **modificado el Capítulo Reivindicatorio voluntariamente**, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en el momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el **Capítulo Reivindicatorio Modificado** contiene los siguientes cambios:

- La **Reivindicación 1**, se ha **limitado** de manera que:



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

La **etapa 1)** se realiza en presencia de uno seleccionado de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o acetato de paladio(II) y uno seleccionado de carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio;

La **etapa 2)** se realiza en presencia de ácido clorhídrico; y

La **etapa 3)** se realiza en presencia de uno seleccionado de carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de sodio, y se lleva a cabo a una temperatura de -10°C o más y menos de 0°C.

Existe base para estas modificaciones en las **Reivindicaciones 3, 4, 6 y 10 originales** y en la página 15, línea 18 de la descripción.

- Como consecuencia, se **han eliminado las Reivindicaciones 3, 4, 6 y 10 originales** y el **resto de Reivindicaciones y su dependencia se ha reenumerado**.
- La **Reivindicación 1** se **ha modificado** para **reemplazar el término “usan”** por **“añaden”**.
- La **Reivindicación 8 actual corresponde a la Reivindicación 12 original limitada a una temperatura de -8°C a -3°C**. Existe base para esta modificación en la descripción (página 15, línea 23, a página 16, línea 1).
- La **Reivindicación 9 actual corresponde a la Reivindicación 13 original modificada** para **reemplazar el término “usando”** por **“añadiendo”**.

Además, el Examinador objeto el Capítulo Reivindicatorio con base a los siguientes motivos:

- “Las **Reivindicaciones 3, 4 y 10** porque **incluyen la expresión “al menos”, que hace opcional la característica que la sigue y no limita el alcance de la reivindicación**”.
- “Las **Reivindicaciones 1, 3, 4 y 10** porque **comprenden los términos “catalizador de paladio” y “base”, que no están completamente sustentados en el capítulo descriptivo. Se sugiere restringir dichas alternativas teniendo en cuenta que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción, de acuerdo con la siguiente tabla:**

Compuesto	Descripción
Catalizador de paladio	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) acetato de paladio(II)
Base	carbonato de cesio hidróxido de sodio carbonato de sodio

- “La **Reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de “catalizador de paladio”, “una base”, “ácido” comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección**”.
- “En la **Reivindicación 2 y en la Reivindicación 13 se sugiere reemplazar el término “usan” y “usando” por añaden/adicionan y añadiendo/adicionando respectivamente**”.

R/: El solicitante de acuerdo con las objeciones del Examinador, además de las modificaciones mencionadas anteriormente, procedió a dar respuesta así:

En particular, la **Reivindicación 1 se ha limitado** al caso en el que:

- **la etapa 1) se realiza en presencia de un catalizador seleccionado de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o acetato de paladio(II).**
 - **la etapa 1) se realiza en presencia de una base seleccionada de carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio.**
- Teniendo en cuenta que en los ejemplos de la solicitud se emplea



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

carbonato de cesio como base en la etapa 1), la reivindicación de bases de tipo carbonato representa una generalización razonable soportada por la descripción;

- la **etapa 2) se realiza en presencia de ácido clorhídrico; y**
- la **etapa 3) se realiza en presencia de una base seleccionada de carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de sodio.** Teniendo en cuenta que en los ejemplos de la solicitud se emplea carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio como base en la etapa 3), la reivindicación de bases de tipo carbonato o hidrogenocarbonato representa una generalización razonable soportada por la descripción.

Adicionalmente, se **ha eliminado el término “al menos”** de las **Reivindicaciones**. También se **han reemplazado los términos “usan” y “usando”** por **“añaden” y “añadiendo”**, respectivamente.

Las modificaciones efectuadas cumplen con lo estipulado en los Artículos 30 y 34 de la Decisión 486, ya que éstas son claras, concisas, se encuentran soportadas y de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

Por lo anterior, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO**, que consta de **trece (13) nuevas Reivindicaciones** en cuatro folios, el cual cumple con lo establecido en el

Artículo 30 de la Decisión 486. Se adjunta el Recibo Oficial de Tasa de Modificación de Reivindicaciones.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo (Art. 16 D486)

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 1 a 17 con los documentos **D1 (HARLING, J. et al. *Journal of Biological Chemistry*)** y **D2 (KR20190040773A)**¹ porque:

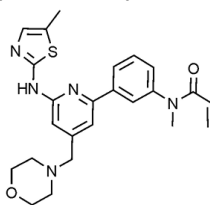
“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la síntesis química de compuestos inhibidores de la actividad de la ITK y sus intermediarios (supplementary data Pág. 20, línea 1) (supplementary data Pág. 17, línea 18) (supplementary data Pág. 23, línea 9) (supplementary data Pág. 20, línea 1) (supplementary data Pág. 22, línea 12).”

“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado en D1, consiste en la etapa 1) donde se emplea 2-thiazolamina y un catalizador de paladio”.

“No hay evidencia de que el incluir 2-thiazolamina y un catalizador de paladio proporcione un procedimiento con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1”.

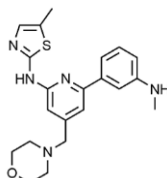
“Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para proporcionar un procedimiento alternativo?”.

“Sin embargo emplear 2-thiazolamina (5-metiltiazol-2-amina) y un catalizador de paladio para obtener el compuesto terc-butil (3-(6-Cloro-4-(Morfolinometil)Piridin-2-il)fenil) ya es conocido en D2, que enseña un procedimiento para obtener un compuesto que tiene como sustituyente 4-amino-1-piperidinacarboxilato para inhibir la actividad de la tirosina quinasa (ITK) ya había previsto en D2 que se refiere un procedimiento para obtener el compuesto de fórmula (Párr. 0799):



¹ Aunque en la tabla incluida en el Examen de Patentabilidad los documentos D1 y D2 se nombraron a la inversa, en vista del análisis realizado por el examinador para cada uno de los documentos, D1 corresponde realmente a Harling et al. y D2 corresponde a la solicitud de patente coreana KR20190040773.

“Para lo cual 90,0 mg, 1 equivalente del compuesto de fórmula (Párr. 0794):



se mezcla con 1mL de tetrahidrofurano y 2mL de agua. Se añaden 57.5 mg de bicarbonato de sodio y 18,5 µl, cloruro de acrilóilo, obteniéndose 51,3 mg del compuesto y un rendimiento 50,0% (Párr. 0799). Para un compuesto derivado de dicha síntesis (Párr. 0802), se realizan pruebas de actividad inhibidora contra ITK (tirosina quinasa de interleucina-2) y la BTK (tirosina quinasa de Bruton) (Párr. 0885)”.

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 2-thiazolamina (5-metiltiazol-2-amina) y un catalizador de paladio del proceso de D2 en el procedimiento del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia”.

“Adicionalmente, D1 menciona que la desprotección del grupo BOC se realiza con exceso de HCl y dioxano (Pág. 22, Línea 13)”.

“De igual manera, D2 menciona que se emplea 1 equivalente del compuesto con 5-metil-2-amina para la reacción con 1 equivalente del compuesto (3-(6-cloro-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)carbamato de t-butilo. (Párr. 0507). Asimismo D1 menciona que se adicionan 13,5 mg de acetato de paladio, así como 586,5 g de carbonato de cesio y un calentamiento en microondas de 150°C (Párr. 0507). Para realizar la reacción de desprotección que involucra grupo BOC, se emplea HCl 6M y el NaOH 12 N (Párr. 0507), D1 también menciona que en la reacción que involucra el cloruro de acrilóilo se enfría de 0-10°C y se adiciona bicarbonato de sodio y tetrahidrofurano. (Párr. 0799), D1 que en la reacción también emplea acetato de etilo y agua para obtener el compuesto sólido (Párr. 0507)”.

“Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que **difiere de las objeciones de falta de nivel inventivo** por parte del Examinador, y solicito reconsideración con base en la siguiente discusión:

En primer lugar, en el **CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO** que se



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

adjunta, la **Reivindicación 1** se ha limitado de manera que **la etapa 3) se realiza a una temperatura de -10°C o más y menos de 0°C.**

Ninguno de los documentos **D1** y **D2** describe este elemento técnico.

En particular, el documento **D1** divulga un procedimiento de síntesis en el que la etapa de reacción con un compuesto de fórmula 1-5 (etapa 3 en el método de la presente invención) se lleva a cabo a **temperatura ambiente**. Como se muestra a continuación, esto se especifica en la página 24, del documento supplementary data, donde se describe el procedimiento general C:

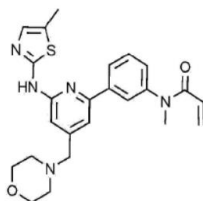
General procedure C to synthesise the final products from the amine intermediates (HCl salts or free bases):

A round bottom flask was charged with the amine intermediate (such as intermediate 6 or intermediate 13), *N,N*-diisopropylethylamine, and *N*-methyl-2-pyrrolidone. 2-Propenoyl chloride was added and the reaction was stirred **at room temperature**. The mixture was subjected to purification by mass directed automated preparative HPLC to afford the desired compounds.

El documento **D2** sólo describe que la reacción correspondiente a la etapa 3) en el método de la presente invención, se realiza a una temperatura de **0-10°C** (párrafo [0799] del documento **D2**). Para conveniencia del Examinador se reproduce a continuación el párrafo equivalente en la solicitud europea EP 3696176 A1, en inglés (párrafo [305] en EP 3696176 A1):

Step 65-5: Preparation of N-methyl-N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamide

[0305]



[0306] The intermediate (90.0 mg, 1 eq) obtained in step 65-4 was added to tetrahydrofuran (1.0 mL) and water (2.0 mL) was added. Sodium bicarbonate (57.5 mg, 3 eq) was added and then cooled to **0-10°C**. Acryloyl chloride (18.5 uL, 1 eq) was slowly added dropwise thereto, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes to complete the reaction. Dichloromethane (2.0 mL) and water (2.0 mL) were added and the layers separated. The dichloromethane layer was dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (dichloromethane: methanol=15:1) to give the title compound (51.3 mg, yield: 50.0%).

Por lo tanto, las **Reivindicaciones de la presente solicitud** se diferencian del estado de la técnica porque la **etapa 3)** se realiza a una temperatura de menos de 0°C y de igual o más de -10°C.

Los ejemplos incluidos en la solicitud de patente demuestran que **cuando la reacción de la etapa 3) se lleva a cabo a la temperatura reivindicada se reducen las impurezas, lo que permite obtener un producto con elevada pureza y rendimiento.**

En concreto, en la Tabla 2 de la solicitud se muestra la pureza obtenida en el Ejemplo según la invención en comparación con los ejemplos en los que la etapa 3) se lleva a cabo a una **temperatura de 0°C o superior** (Ejemplos de referencia 2-5), tal y como se describe en los documentos **D1** y **D2**:

TABLA 2

	Rendimiento de la etapa 3	Pureza	TRR<1,0	ImpA	ImpB	ImpC
Ejemplo	60%	99,74%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	0%
Ejemplo de referencia 2	30%	98,00%	0,5%	0,5%	-	0,4%



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Ejemplo de referencia 3	35%	98,00%	< 0,1%	0,6%	0,13%	0,08%
Ejemplo de referencia 4	60%	99,00%	< 0,1%	< 0,1%	0,30%	0,50%
Ejemplo de referencia 5	60%	99,39%	< 0,1%	< 0,1%	0,30%	0%

Como consecuencia, el **efecto técnico que proporciona la invención** frente al estado de la técnica es **el de proporcionar un método que permite obtener el producto con un elevado rendimiento y una pureza superior**.

Por lo tanto, **el método de la invención** no es un método alternativo al del estado de la técnica, **sino un método superior**. El **problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención** frente al estado de la técnica es **el de proporcionar un procedimiento mejorado, que permite obtener el producto final con mayor pureza y elevado rendimiento**.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica citados **menciona o sugiere llevar a cabo la reacción de la etapa 3) a una temperatura inferior a 0°C e igual o superior a -10°C** y, mucho menos aún, que en esas condiciones se fuera a obtener el producto deseado con una mayor pureza y un elevado rendimiento.

Teniendo en cuenta lo anterior, la persona versada en la materia que buscase cómo mejorar el procedimiento del documento **D1** o del documento **D2** para obtener un producto con menor nivel de impurezas, a la vez que un elevado rendimiento, **no hubiera encontrado ninguna enseñanza o motivación que le hubiera llevado a emplear la temperatura reivindicada en la etapa 3) con expectativas razonables de éxito**.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Como consecuencia, la **INVENCIÓN NO ES OBVIA** para la persona versada en la materia y, como consecuencia, tiene **NIVEL INVENTIVO** de acuerdo con los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por lo expresado anteriormente, consideramos que las observaciones presentadas por la Examinadora han sido resueltas con las **NUEVAS REIVINDICACIONES 1 a 13 de la presente solicitud de patente de nuestro poderdante**, las cuales son **NOVEDOSAS**, tienen **NIVEL INVENTIVO y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 16877 de 18 de septiembre de 2024.

Finalmente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“MÉTODO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE AMINA HETEROCÍCLICA”** a nombre de la sociedad **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.**, para las nuevas Reivindicaciones 1 a 13 inclusive.

Atentamente,

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 51.663.741 de Bogotá
T.P. No. 43.307 C.S.J.

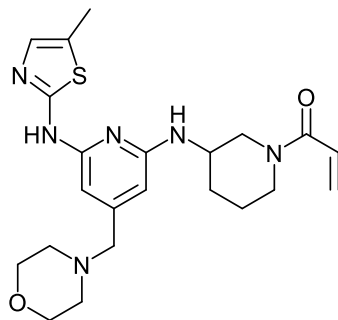
Anexos:
Nuevas Reivindicaciones (13) en cuatro folios.
Recibo Oficial Tasa de Modificación Reivindicaciones.

NUEVAS REIVINDICACIONES

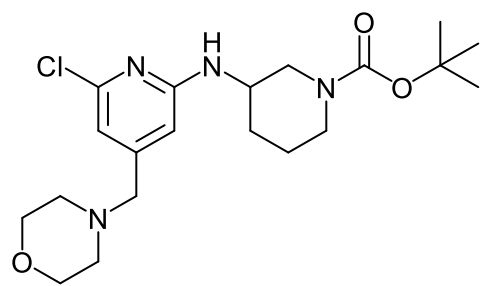
1. Método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, que comprende las etapas de:

- 5 1) preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-3 mediante reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-1 con un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-2 en presencia de uno seleccionado del grupo que consiste en tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o acetato de paladio(II) y uno seleccionado del
- 10 grupo que consiste en carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio;
- 2) preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-4 mediante reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-3 en presencia de ácido clorhídrico; y
- 3) preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química
- 15 1 mediante reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-4 con un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-5 en presencia de uno seleccionado del grupo que consiste en carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de sodio, y donde la reacción de la etapa 3) se lleva a cabo a una
- 20 temperatura de -10°C o más y menos de 0°C:

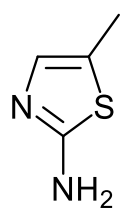
[Fórmula química 1]



[Fórmula química 1-1]

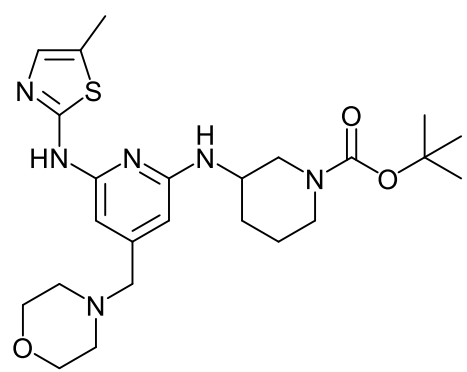


[Fórmula química 1-2]

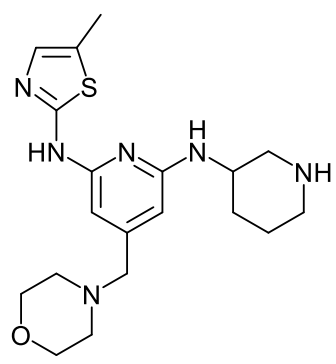


5

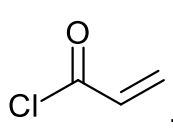
[Fórmula química 1-3]



[Fórmula química 1-4]



[Fórmula química 1-5]



10

2. Método según la Reivindicación 1, en el que:

en la etapa 1), el compuesto representado por la fórmula química 1-1 y el compuesto representado por la fórmula química 1-2 se añaden en una razón molar de

1:0,1 a 1:2.

3. Método según la Reivindicación 1, en el que:

la reacción de la etapa 1) se lleva a cabo a una temperatura de 80°C a 150°C durante de 3 horas a 15 horas.

5 **4.** Método según la Reivindicación 1, en el que:

en la etapa 2), se incluye además una etapa de cristalización del producto de reacción.

5. Método según la Reivindicación 4, en el que:

10 la etapa de cristalización se lleva a cabo mediante cristalización primaria con agua y cristalización secundaria con metanol.

6. Método según la Reivindicación 1, en el que:

en la etapa 3), el compuesto representado por la fórmula química 1-4 y el compuesto representado por la fórmula química 1-5 se usan en una razón molar de 1:0,5 a 1:2,0.

15 **7.** Método según la Reivindicación 1, en el que:

en la etapa 3), el compuesto representado por la fórmula química 1-5 se añade en un estado de mezcla con N,N-diisopropiletilamina o trietilamina.

8. Método según la Reivindicación 1, en el que:

la reacción de la etapa 3) se lleva a cabo a una temperatura de -8°C a -3°C.

20 **9.** Método según la reivindicación 1, en el que:

en la etapa 3), se incluye además una etapa de extracción del producto de reacción añadiendo acetato de etilo.

10. Método según la Reivindicación 9, en el que:

la etapa de extracción se lleva a cabo a un pH de 6,5 a 7,5.

11. Método según la Reivindicación 1, en el que:

la etapa 3) comprende además una etapa de disolver el producto de reacción en tetrahidrofurano; mezclar una disolución que contiene ácido fosfórico con la disolución preparada; y filtrar la mezcla preparada y luego concentrar el filtrado a
5 presión reducida.

12. Método según la Reivindicación 11, en el que:

la disolución que contiene ácido fosfórico es una disolución en la que de 0,05 a 0,5 moles de ácido fosfórico con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula química 1-4 se disuelven en tetrahidrofurano.

10 **13.** Método según la Reivindicación 1, en el que:

la etapa 3) comprende además una etapa de cristalización del producto de reacción con acetato de etilo.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0011593

Recibo: 25-112436

Fecha: 28/01/2025

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS

CC: 51.663.741

Pago PSE No: 1067251

CUS: 1225177306

Patente PCT

MÉTODO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE AMINA HETEROCÍCLICA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 226,000	\$ 226,000
TOTAL					\$ 226,000