

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081447- -00007-0000

Fecha: 2013-08-13 16:48:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

ción
ara
.do
nce
ido
ón
vila
bar
ond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas

Ref.: Expediente No. 11-081.447

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS USANDO HIDROGENACIÓN DE TRANSFERENCIA”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000126

RESPUESTA AL OFICIO No. 05584, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 013
DE FECHA 02 DE ABRIL DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 10 de octubre de 2011.

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

- en la Reivindicación 1, se eliminó la expresión “comprendiendo además este proceso el paso o los pasos para formar la rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal o de un profármaco de la misma”;
- en las Reivindicaciones 3, 4 y 12, se eliminó el término “aproximadamente”;

- en la Reivindicación 3, se limitó la proporción del exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV), así ahora corresponde solo a 96% : 4% o más alto. De manera similar, en la Reivindicación 4, tal proporción ahora corresponde solo a 97% : 3% o más alto;
- en la Reivindicación 7 se eliminó la expresión “la rivastigmina está en la forma de una base libre o de una sal”, de acuerdo con la modificación realizada en la Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 10, y la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 9;
- en la Reivindicación 12 se limitó la cantidad de catalizador metálico quirál para el proceso de hidrogenación de transferencia, así ahora el intervalo es de 0,005% molar a 5,0%mol;
- se introdujo la nueva Reivindicación 13 que reclama un proceso para la preparación de rivastigmina en la forma de una base libre o una sal de la misma, la cual encuentra soporte en la Reivindicación 30 original y en las páginas 27 y 28 del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 17 (antigua Reivindicación 16) se incluyó la estructura del compuesto de Fórmula (IX);
- en la nueva Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 19), se limitó la proporción enantiomérica (S):(R) únicamente de 90:10 o más alta;
- en la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 20), se aclaró que el grupo hidroxilo fenólico del producto resultante del paso (i) se acila con un agente acilante de la Fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$. Adicionalmente, se eliminó el halógeno como posible significado de X en dicha Fórmula.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es clara ni concisa porque contiene el término “profármaco” que no se encuentra soportado en el Capítulo Descriptivo. De manera similar, tampoco es clara la última frase de dicha reivindicación, a saber, “comprendiendo además este proceso el paso o los pasos para formar la rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal o de un profármaco de la misma”. La Examinadora sugiere eliminar el término y la frase señalados.

b- Considero superadas las anteriores objeciones en tanto que las frases señaladas por la Examinadora han sido eliminadas de la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 2, 3, 4, 12 y 19 no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- se emplean términos imprecisos tales como “aproximadamente”, “o más alta”, que no permiten distinguir la invención respecto al arte previo;
- incluyen expresiones tales como “donde la cantidad del compuesto ópticamente activo (III) formado es mayor de la cantidad del compuesto ópticamente activo (IV)”, “se forma un exceso enantiomérico” y “el exceso enantiomérico es” y la “proporción enantiomérica”, que corresponden a resultados a alcanzar.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se ha eliminado el término “aproximadamente”.

Ahora bien, respecto al término “o más alto”, me permito afirmar que de ningún modo es impreciso y es totalmente apropiado en el contexto actual, dado que permite aclarar que el valor del exceso enantiomérico o el valor de la proporción enantiomérica indicado específicamente en las reivindicaciones objetadas corresponde a un valor mínimo.

Para ilustrarlo mejor, en la Reivindicación 3 se indica que el exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) es de 96% : 4% o más alto. Una persona medianamente versada en la materia entiende que el exceso enantiomérico formado a partir de la reducción catalítica asimétrica es como mínimo de 96% : 4%. En otras palabras, la expresión “96% : 4% o más alto” simplemente da a entender que es posible la formación de un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) que puede ser por ejemplo, de 97% : 3%, o 98% : 2%, o 99% : 1%, etc. De manera equivalente ocurre con los intervalos indicados en las Reivindicaciones 4, 12 y 20 (antigua Reivindicación 19), por lo que de ninguna manera es poco claro para cualquier persona medianamente versada en la materia.

ii) Finalmente, en cuanto a la mención de resultados a alcanzar en las reivindicaciones, vale la pena aclarar que, tal como se establece en el Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad elaborado por la SIC, éstos pueden ser incluidos en el Capítulo Reivindicatorio siempre que la invención se defina adecuadamente mediante sus características técnicas esenciales.¹

En el presente caso, me permito señalar que las reivindicaciones que incluyen resultados a alcanzar dependen de reivindicaciones donde los procedimientos se definen mediante sus etapas y condiciones de proceso, lo cual corresponde a una completa definición de las características estructurales de la invención aquí reclamada, de manera que las características novedosas de la invención no se limitan simplemente a señalar un resultado a alcanzar.

Así las cosas, considero que la mención de resultados a alcanzar no genera problemas de claridad en la definición del procedimiento, antes bien, la complementan.

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que las objeciones de la Examinadora han sido superadas, por lo que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es completamente clara y concisa y cualquier persona medianamente versada en la materia comprende su alcance.

4. a- La Examinadora señala que los documentos US2008/234525 (D1), EP1741693 (D2), WO2005/058804 (D3) y “Asymmetric Transformations of Acyloxyphenyl Ketones by Enzyme-Metal Multicatalysis”² (D4), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 25.

La Examinadora indica que D1 y D2 divulgan procesos para obtener (3'-hidroxifenil)etanol a partir de hidroxiacetofenona mediante una reacción catalítica asimétrica que se lleva a cabo utilizando hidrogenación bajo presión y un catalizador de metal de transición quiral. Por su parte, D3 divulga un proceso para obtener rivastigmina que comprende:

- la acilación de una amina con 3-hidroxicetofenona para formar el compuesto 3-acetilfenil etil(metil)carbamato;

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. (2012). Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. Sección 2.6.5.8. Página 41. (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf).

² Kim M. J. *et al.* “Asymmetric Transformations of Acyloxyphenyl Ketones by Enzyme-Metal Multicatalysis”, J. Org. Chem., 2002, 67 (26), p. 9481–9483.

- reducir la cetona mediante reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia y un catalizador de metal de transición quirál;
- convertir el alcohol obtenido en amino-alcohol quirál mediante una activación de los grupos hidroxilos del alcohol, una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxilos activados para finalmente obtener el amino-alcohol quirál, el cual corresponde a la rivastigmina.

Finalmente, D4 divulga la reducción del compuesto 3-hidroxifenona a su alcohol y su utilización como intermediarios en la síntesis de rivastigmina.

La Examinadora presenta tres cuadros comparando las características técnicas de los procedimientos aquí reclamados, con los procedimientos divulgados en D1, D2, D3 y D4, en las páginas 4, 5, 6 y 7, a partir de los cuales concluye que:

- D1 y D2 divulgan métodos que difieren de la presente invención en la fuente de hidrógeno, pues en dichos documentos corresponde a hidrogenación bajo presión, mientras en la invención aquí reclamada corresponde a hidrogenación de transferencia. Sin embargo, la Examinadora afirma que esta diferencia no provee ningún efecto inesperado con respecto a los métodos del arte previo;
- D3 enseña que la hidrogenación de transferencia puede ser usada como una fuente de hidrógeno para reducción catalítica asimétrica usando un catalizador de metal de transición quirál de fenonas sustituidas. Por esto, una persona medianamente versada en la materia emplearía la fuente de hidrógeno de D3 en los procedimientos de D1 o D2 para lograr fácilmente el procedimiento de la Reivindicación 1.
- respecto al procedimiento de la Reivindicación 13, la Examinadora argumenta que dicha invención difiere de los métodos divulgados en D1, D2 y D4 en que el amino-alcohol quirál es producido mediante una sustitución nucleofílica. Sin embargo, D3 divulga que es posible obtener amino-alcoholes quirales a partir de sus respectivos alcohol mediante activación de grupos hidroxilo de éste, y una sustitución nucleofílica sobre grupos hidroxilo activados.
- una persona medianamente versada en la materia podría haber empleado el procedimiento de D3 sobre los compuestos divulgados por D1, D2 o D4 para lograr fácilmente el procedimiento de la Reivindicación 13;

OLARTEMOURE

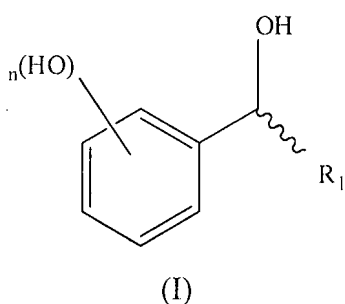
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- respecto a la Reivindicación 20, la Examinadora señala que el proceso allí reivindicado difiere de D3 porque la acilación de amina es desarrollada después de producir el amino alcohol. La Examinadora afirma que esta diferencia no provee efecto técnico inesperado, pues se obtienen los mismos compuestos y no proveen eficiencia mejorada o alguna ventaja inesperada sobre los procesos divulgados en el arte previo.
- D3 divulga la necesidad de un proceso de acilación para la obtención de carbamato, y D1 o D2 dan a conocer la posibilidad de reducir el compuesto 3-hidroxiacetofenona para obtener (3'-hidroxifenil)etanol, útil como intermediario en la síntesis de rivastigmina;
- cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría formar el carbamato con el amino-alcohol quiral, partiendo del compuesto 3-hidroxifenona, en lugar de formarlo al principio de la reacción con el mismo material de partida (3-hidroxifenona), para llegar fácilmente al objeto de la Reivindicación 20 de la presente solicitud.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como se indicó en el punto 1 del presente memorial.

Así, la presente invención reclama un método para la reducción asimétrica de ciertas cetonas (como se definen en la Fórmula II de la Reivindicación 1) usando un proceso de hidrogenación de transferencia asimétrica y un catalizador de metal de transición quiral, como se reclama en la Reivindicación 1:

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la siguiente Fórmula general (I):



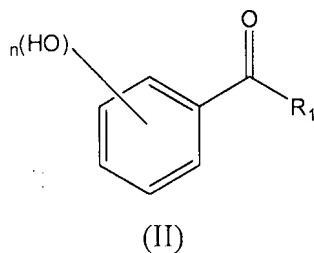
en donde:

R_1 = alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , haluro orgánico C_{2-20} , un arilo, un grupo amina o amida; y

$n = 1$ a 5 ;

comprendiendo este proceso:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de acuerdo con la siguiente Fórmula general (II):



en donde:

R_1 = alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , haluro orgánico C_{2-20} , un arilo, un grupo que contiene amina o amida;

$n = 1$ a 5 ; y

en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia, y

en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal de transición quiral.

El proceso aquí reclamado proporciona numerosas ventajas, entre las cuales se encuentran:

- aumento de la eficiencia del proceso y escalabilidad.
- productos intermedios de alcohol quiral cristalino (obtenidos directamente a partir de la hidrogenación de transferencia), que permiten el fácil enriquecimiento enantiomérico a través de una recristalización simple;
- acceso a productos intermedios (por ejemplo, rivastigmina) con elevado exceso enantiomérico derivado de la cristalinidad de los productos intermedios quirales pertinentes (por ejemplo, alcohol quiral y productos intermedios);
- se encontró sorprendentemente que las proporciones enantioméricas de los compuestos formados puede depender de la cantidad de catalizador empleado. Por ejemplo, el aumento de la cantidad de catalizador puede aumentar la cantidad de compuesto de Fórmula (III) o (VI) formado;
- la Figura 2 ilustra la hidrogenación de transferencia de 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, utilizando catalizador quiral (VIII), que da como resultado una conversión de aproximadamente el 99%, y una reducción selectiva de la 1-(3-hidroxi-fenil)-

etanona de más de aproximadamente el 97,5% hasta el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol quiral (ver Capítulo Descriptivo, página 42, líneas 9 a 12);

- se encontró que un sistema de hidrogenación de transferencia, tal como el de la presente invención, provee excelentes resultados en la reducción estereoselectiva de hidroxifenonas.

Ahora bien, en cuanto a las objeciones de nivel inventivo realizadas por la Examinadora a los procedimientos aquí reclamados, con base en D1, D2, D3 y D4, me permito resaltar que tales referencias del arte previo no enseñan o sugieren el proceso concreto aquí reclamado. Además, las combinaciones de la técnica que supone la Examinadora no son viables en vista de las declaraciones contradictorias que figuran en ellas como se indica a continuación:

i) D1 divulga una reacción de hidrogenación bajo presión en lugar de una reacción de hidrogenación de transferencia tal como se define en el procedimiento aquí reclamado.

La Examinadora parece considerar el ejemplo 26 de D1 como el más cercano al procedimiento reclamado. Sin embargo, para derivar la presente invención de dicho ejemplo, la persona medianamente versada en la materia tendría que considerar el cambio de condiciones de hidrogenación bajo presión (100 atmósferas) a las condiciones de hidrogenación de transferencia (generalmente llevada a cabo a presión atmosférica).

Así, no hubiera sido evidente para la persona medianamente versada en la materia, sin el beneficio de la retrospectiva, el pasar de unas condiciones de hidrogenación bajo presión a 100 atmósferas empleadas en el Ejemplo 26 de D1, a las condiciones de hidrogenación de transferencia, y mucho menos para los sustratos cetónicos específicos indicados en la Reivindicación 1 de la presente invención.

En primer lugar, el párrafo 8 de D1 parcializaría de inmediato a la persona medianamente versada en la materia contra el cambio a hidrogenación de transferencia, ya que “el uso de ácido fórmico como agente reductor presenta problemas de eficiencia, porque se utiliza una gran cantidad de catalizador y de ácido fórmico corrosivo”. En segundo lugar, el párrafo 31 de D1 contiene la enseñanza general de D1 dirigida hacia la hidrogenación bajo presión y en contra de la hidrogenación de transferencia.

En tercer lugar, puesto que todos los ejemplos de D1 corresponden a hidrogenación bajo presión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación o sugerencia alguna que lo llevara a desviarse de tales enseñanzas, abiertamente contrarias a las mismas enseñanzas de D1 y con alguna expectativa de éxito.

Por último, y una de las razones más importantes, es que el Ejemplo 26 de D1, citado por la Examinadora en el examen de fondo, al igual que muchas de las hidrogenaciones ejemplificadas en D1, utiliza la presión más alta de todas las presiones de hidrogenación dadas a conocer en D1, a saber, **100 atmósferas**, donde el rango de presiones ejemplificadas es de 10 a 100 atmósferas. Teniendo en cuenta lo anterior, para una persona medianamente versada en la materia, el sustrato cetona del ejemplo 26 sería considerado un candidato inadecuado para la hidrogenación de transferencia.

La siguiente tabla ilustra las magnitudes de presión empleadas en los ejemplos de D1:

Presión de hidrógeno empleada (atm)	Ejemplos de D1
10	32
15	15, 16, 17, 21, 22, 23
20	7, 8
30	15, 34, 35, 36, 37, 38, 41
100	9, 10 a 14, 18 a 20, 24, 25, 26 , 27, 28, 30, 31, 33, 39, 40.

De otra parte, vale la pena considerar que las hidrogenaciones por transferencia son conocidas por ser más lentas y variables que sus homólogas bajo presión. Es conocido que, en general, **los sustratos que requieren presiones más altas para la hidrogenación no son viables para hidrogenaciones de transferencia**. Por lo tanto, en el caso poco probable de que una persona medianamente versada en la materia considerara la hidrogenación de transferencia para algunos de los sustratos de D1, haría caso omiso de los sustratos de los ejemplos con presiones más altas, tales como en el Ejemplo 26, ya que no habría expectativa alguna de que las hidrogenaciones por transferencia tuvieran éxito en tales sustratos.

Así las cosas, D1 no conduciría a la persona medianamente versada en la materia a considerar la hidrogenación de transferencia para sustratos cetónicos tales como los del Ejemplo 26 y los empleados en el método aquí reclamado.

En resumen, la persona medianamente versada en la materia no habría sido motivada por D1 a utilizar hidrogenaciones de transferencia en lugar de hidrogenación bajo presión empleada de forma rutinaria en todos los ejemplos de D1.

A la luz de la divulgación de D1, la persona medianamente versada en la materia esperaría que fallaran las condiciones de hidrogenación de transferencia, especialmente con relación a los sustratos de los ejemplos que emplean las más altas presiones de hidrógeno (Ejemplo 26). Esto llevaría a la inevitable conclusión de que no habría sido evidente usar hidrogenación de transferencia con los sustratos de cetonas de la presente invención, lo cual es contrario a lo enseñado en D1, y por lo que la presente invención no es evidente de dicho documento.

ii) Con respecto a D2, me permito señalar que por las mismas razones dadas anteriormente con relación a D1, la presente invención no es evidente a partir de las enseñanzas contenidas en D2.

La Examinadora parece considerar el Ejemplo 48 como el más relevante. No obstante, al igual que como ocurre con D1, D2 se aleja de hidrogenaciones por transferencia, considerando que los párrafos 4 y 5 evidencian las dificultades asociadas con tales tipos de hidrogenación.

Todos los ejemplos de D2 emplean hidrogenación bajo presión, no hidrogenación de transferencia, enseñanza que naturalmente no motivaría a la persona medianamente versada en la materia a considerar las hidrogenaciones de transferencia para los sustratos de la presente invención. De hecho, el Ejemplo 48 de D2 (citado por la Examinadora) emplea la presión más alta posible (100 atm) respecto a cualquiera de los demás ejemplos de D2.

Así, y similar a lo que ocurre con D1, que incluso en el caso improbable de que una persona medianamente versada en la materia tuviera en cuenta la hidrogenación de transferencia, descartaría los ejemplos de mayor presión en D2 (Ejemplo 48), pues serían candidatos no viables para la hidrogenación de transferencia.

Dado lo anterior, D2 no conduciría a la persona medianamente versada en la materia a modificar el tipo de hidrogenación para optar por la hidrogenación de transferencia de sustratos cetónicos tales como los del Ejemplo 48. Así las cosas, la presente invención es claramente inventiva sobre D2.

De hecho, vale la pena preguntarse, ¿por qué para la Examinadora resultan relevantes los procesos de D1 y D2, cuando se enseñan métodos que utilizan un proceso no solo completamente diferente al de la presente invención, sino completamente distante y contrario, ya que los sustratos y condiciones contempladas en la hidrogenación bajo presión no son aplicables a la hidrogenación por transferencia? La única forma en que una persona medianamente versada en la materia siquiera consideraría D1 y D2 es con el beneficio de la retrospectiva, lo cual aplica la Examinadora en el presente caso.

Sin embargo, y como se concluyó anteriormente, D1 y D2 enseñan procesos de hidrogenación no solo completamente diferentes a los de la presente invención, sino que no son siquiera reemplazables, por lo que a partir de dichos documentos no habría sido obvio llegar a la presente invención.

iii) Ahora bien, D3 se refiere a un proceso completamente diferente a la presente invención por las siguientes razones:

- todas las fórmulas de los sustratos, productos intermedios y productos finales de D3, son fórmulas genéricas y no corresponden una divulgación de las cetonas fenólicas específicas y alcoholes específicos como los definidos en el procedimiento aquí reclamado;
- en realidad, las enseñanzas contenidas en D3 van en contra de las reacciones de hidrogenación de transferencia de cetonas fenólicas de la presente invención, ya que D3 divulga hidrogenaciones de transferencia solo en relación con cetonas fenol protegidas, (por ejemplo, los fenoles acilados de la página 17, etapa 2), y no con cetonas que comprendan un grupo fenol libre, sin protección.

Teniendo en cuenta lo anterior, la persona medianamente versada en la materia a la luz de D3 consideraría la introducción del grupo acilo-fenólico previo a la hidrogenación de transferencia, como aspecto de importancia crucial para el éxito de la síntesis de rivastigmina de D3, considerando que la acilación fenólica tiene la doble función de:

- introducir un fragmento acilo que es parte integral en el producto final de rivastigmina; y
- usar convenientemente dicho fragmento acilo como un grupo protector fenólico para facilitar una hidrogenación de transferencia efectiva.

Así, la persona medianamente versada en la materia estaría parcializada en contra de la modificación de esta estrategia de protección del fenol previa a la hidrogenación, y esperaría cualquier cambio que comprometiera la eficacia de la hidrogenación de transferencia y la síntesis de rivastigmina general establecida por D3. En particular, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D3 no se vería motivada a considerar la realización de la hidrogenación de transferencia sobre un fenol libre y sin protección. De hecho, vale la pena preguntarse ¿a partir de qué enseñanza de D3 una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a realizar dicha hidrogenación de transferencia sobre un fenol libre, en lugar de seguir aquello divulgado en D3?

De otra parte, las ventajas del procedimiento de la presente invención mencionadas anteriormente y las cuales son significativas, no podrían ser previsatas a partir de D3. Los productos de la hidrogenación del fenol acilado de D3 (por ejemplo, página 17, etapa 2) son aceites no cristalinos, mientras que los productos hidrogenados de la invención, y derivados de esta (por ejemplo, como en la etapa (d) de la Reivindicación 15) son por el contrario extremadamente cristalinos. Lo anterior permite altos rendimientos de compuestos puros altamente enantioméricos a través de la cristalización cinética.

Esta cristalinidad tanto de los productos de hidrogenación directos como de los productos intermedios en el método aquí reivindicado proporciona una oportunidad para el enriquecimiento enantiomérico que simplemente no está disponible en la síntesis de rivastigmina enseñada en D3.

iv) D4 se refiere a un proceso completamente diferente al de la presente invención, particularmente en lo siguiente:

- el compuesto de partida de D4, sobre el cual se lleva a cabo la hidrogenación presenta una estructura acilo-fenol protegido en lugar de un fenol libre, como en la presente invención. Por lo tanto, los sustratos cetónicos de los procesos comparados son diferentes estructuralmente;
- en D4, la hidrogenación bajo presión es empleada en lugar de la hidrogenación de transferencia. Por lo tanto, las metodologías de reducción catalítica son diferentes;
- el producto de la hidrogenación de D4 es racémico en lugar de enantioméricamente puro. Se utiliza una enzima lipasa en D4 para provocar

una resolución cinética dinámica (DRK) después de que la hidrogenación se ha producido. Por lo tanto, D4 se refiere a procesos de reducción no asimétrica, mientras que la presente invención se refiere a procesos de reducción asimétrica:

- en D4, el producto de reacción final es un acilo-alcohol en lugar de un alcohol libre. Por lo tanto, los productos son diferentes.

Considerando lo anterior, resulta muy difícil, casi imposible, comprender cómo una persona medianamente versada en la materia, en la fecha de prioridad de la presente invención, y sin el beneficio de un análisis en retrospectiva, podría haber conciliado estas marcadas diferencias metodológicas para derivar el procedimiento aquí reclamado a partir de D4 que explicita y exclusivamente enseña el uso de hidrogenaciones de presión no asimétrica sobre sustratos diferentes para obtener un producto diferente a través de la subsiguiente resolución cinética dinámica.

Así las cosas, D4 de ninguna manera corresponde a un documento relevante para objetar la actividad inventiva de la presente invención.

v) En este punto, me permito afirmar que la Examinadora simplemente encuentra elementos específicos en el arte previo, y los combina de manera arbitraria para encajar en la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo.

No es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a todas las sustituciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, a la luz de lo señalado anteriormente y de acuerdo con los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), es claro que las invenciones en el campo de la química poseen nivel inventivo cuando presentan una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o cuando presenten un efecto técnico inesperado o

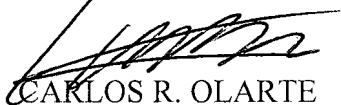
mejorado impredecible del arte previo.³ En el presente caso, no solo las etapas y condiciones del procedimiento de producción son inesperadas, sino también el efecto técnico logrado por el mismo, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

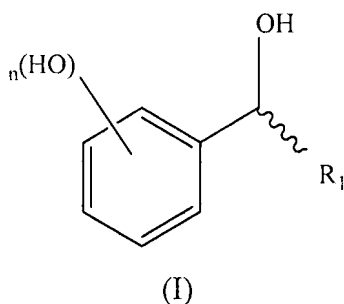
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la siguiente Fórmula general (I):



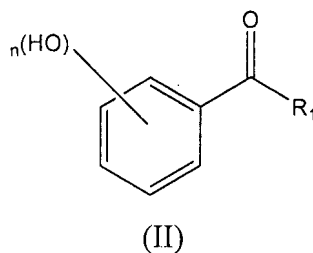
en donde:

R_1 = alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , haluro orgánico C_{2-20} , un arilo, un grupo amina o amida; y

$n = 1$ a 5 ;

comprendiendo este proceso:

- (a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de acuerdo con la siguiente Fórmula general (II):



en donde:

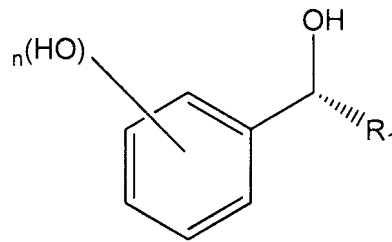
R_1 = alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , haluro orgánico C_{2-20} , un arilo, un grupo que contiene amina o amida;

$n = 1$ a 5 ; y

en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia, y

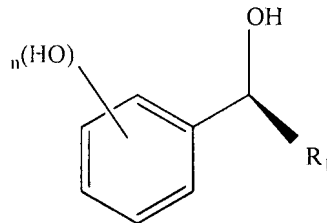
en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal de transición quirál.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cantidad del compuesto ópticamente activo (III) formado:



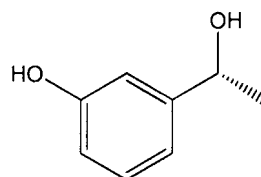
(III)

es mayor que la cantidad del compuesto ópticamente activo (IV):



(IV)

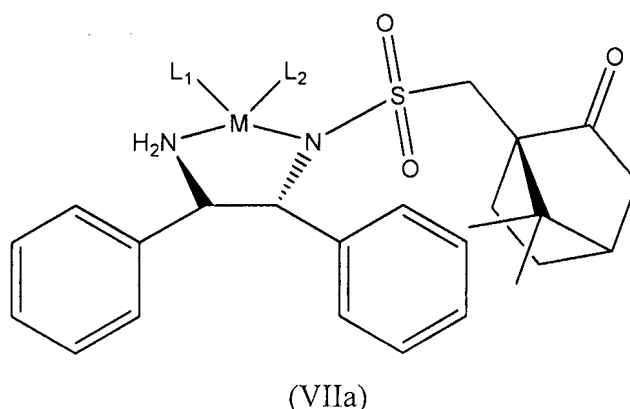
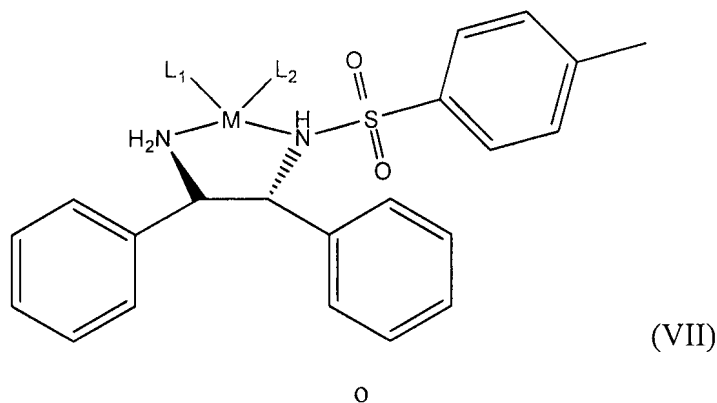
3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la reducción catalítica asimétrica forma un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) de 96% : 4% o más alto.
4. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde, después de un paso de cristalización, el exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) es de 97% : 3% o más alto.
5. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_1 es metilo y $n = 1$, y el compuesto preparado es el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, como se muestra enseguida en la Fórmula (VI):



(VI).

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador quiral basado en un metal de transición formado en complejo, el cual contiene múltiples ligandos de arilo, mono-, bi- o poli-dentados.
7. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde $R_1 =$ alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , o alquinilo C_{2-20} .

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador metálico quiral como se muestra en la estructura (VII):



en donde:

M = un metal de transición:

L₁ = un grupo basado en arilo, un carbonilo, alqueniloC₂₋₂₀, o alquiniloC₂₋₂₀; y

L₂ = un haluro, un haluro orgánico, un haluro de boro, un sulfonato, nitrilos, carbenos, monóxido de carbono, fosfinas, un carbonilo, un grupo que contiene amina o amida.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde:

L₁ es *p*-cimeno, benceno, ciclo-octadieno, trifenil-fosfina, o norbornadieno, y/o

L₂ es cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoro-borato, tripentafluoro-fenil-borano (es decir, BARF), mesilato, trifluoro-acetato, triflato, metil-alilo, o acetil-acetonato.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el metal de transición es Ru, Rh, o Ir.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador metálico quiral seleccionado a partir de cualquiera o una

combinación de los siguientes: (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluensulfonil-1,2-difeniletildiamina)-(p-cimeno)rutenio; o (1R,2R)-(-)-N-4-toluensulfonil-1,2-difeniletildiamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador metálico quiral, y el catalizador está presente en un intervalo de 0,005% molar a 5,0% molar.

13. Un proceso para la preparación de rivastigmina en la forma de una base libre o una sal de la misma, que comprende: (i) preparar un compuesto por el proceso reclamado en la Reivindicación 5 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes precedentes; y (ii) el paso o pasos para formar rivastigmina en la forma de una base libre o una sal de la misma.

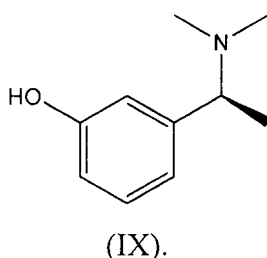
14. Un proceso para la preparación de un amino-alcohol quiral, comprendiendo el proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde la hidroxifenona reducida forma un alcohol quiral, el cual se convierte por medio de una serie de pasos hasta un amino-alcohol quiral como sigue:

(a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quiral formado, para formar los grupos hidroxi-alcohólicos activados y los grupos hidroxi-fenólicos activados sobre el alcohol quiral;

(b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxi-alcohólicos activados; y

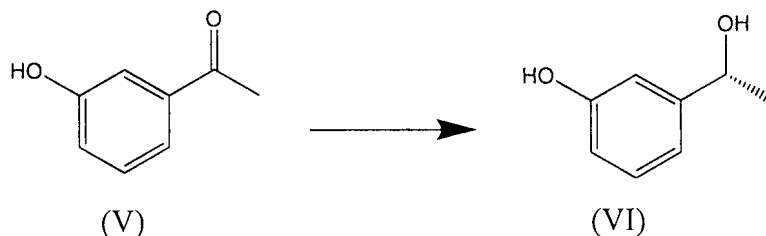
(c) disociar los grupos hidroxi-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quiral.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde la hidroxifenona de (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol reducida (compuesto VI) se convierte hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual se muestra a continuación como la estructura (IX):



16. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol de la Fórmula (IX), el cual comprende:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (compuesto V), para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) como se muestra a continuación:



(b) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol formados, para formar los grupos hidroxil-alcohólicos activados y los grupos hidroxil-fenólicos activados sobre el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol;

(c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados; y

(d) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados; en donde se forma el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

17. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX), el cual comprende:

(a) reducir la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona de la Fórmula (V) para formar el (R)-3-(hidroxil-etil)-fenol de la Fórmula (VI);

(b) transformar el (R)-3-(hidroxil-etil)-fenol (compuesto VI) para formar el 3-(1-metan-sulfonilo-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico;

(c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados utilizando dimetil-amina; y

(d) transformar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral.

18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 17, en donde el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral obtenido (compuesto IX), además es purificado mediante una cristalización.

19. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde la cristalización es una cristalización cinética.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 19, en donde la hidroxifenona reducida de (R)-3-(hidroxil-etil)-fenol (compuesto VI) se convierte al (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX) de acuerdo con las Reivindicaciones 15 a 19, en donde la proporción enantiomérica (S):(R) es

de 90:10 o más alta.

21. Un proceso para la preparación de rivastigmina, el cual comprende:

- (i) llevar a cabo el proceso de las Reivindicaciones 16 o 17,
- (ii) adicionalmente acilar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX)

para formar la rivastigmina;

en donde el grupo hidroxilo fenólico del producto resultante del paso (i) se acila con un agente acilante de la Fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, en donde X es OH o un grupo activador, para formar el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo];

el proceso que además opcionalmente comprende resolver el producto final del paso (ii) para resolver el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo] a partir de su isómero (1R).

22. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 21, el cual comprende además:

- (i) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma; o
- (ii) incorporar la rivastigmina en un producto de suministro de fármaco; o
- (iii) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma, e incorporar la rivastigmina en un producto de suministro de fármaco.

23. El 3-(1-metan-sulfonilo-oxi-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico o el 3-(1-metan-sulfonilo-oxi-etil)-fenil-éster del ácido (S)-metan-sulfónico, o una mezcla de los mismos.

24. El 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico o el 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido (S)-metan-sulfónico, o una mezcla de los mismos.

25. El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato o el (S)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato, o una mezcla de los mismos.

26. El (R)-1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato o el (S)-1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato, o una mezcla de los mismos.

27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0075352
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2013 - 16:26:14

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532446283	25/07/2013	8.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	390.000.00
				\$390.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-081447- -00007-0000
Fecha: 2013-08-13 16:48:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0075355
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2013 - 16:26:14

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532446283	25/07/2013	8.925.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00
=====				

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-081447- -00007-0000
Fecha: 2013-08-13 16:48:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0072116	
				Bogotá D.C., Julio 19 de 2013 - 16:25:48	
RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	66531	05/07/2013		150.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230490	19/07/2013	103.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
85 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	200.00	17.000.00	
				<u>\$17.000.00</u>	
SON: **DIECISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-081447- -00007-0000 Fecha: 2013-08-13 16:48:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 24					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Julio 19 de 2013 - 16:25:49					