

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2701/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-077.715
Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-077.715-0000/-0000
Fec: 28/11-2006 15:48:11 Dep. 28/11-2006 ALXN-ES
Ita. 11 PATENTIA
Eve: 3/11 FASE NACIONAL
Act 444 RESOLUCION DE FOLIO 8

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10453 notificado por fijación en lista el 15 de septiembre de 2006, relacionado con la oposición presentada por el Señor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad TECNOQUIMICAS S.A., me permito manifestar:

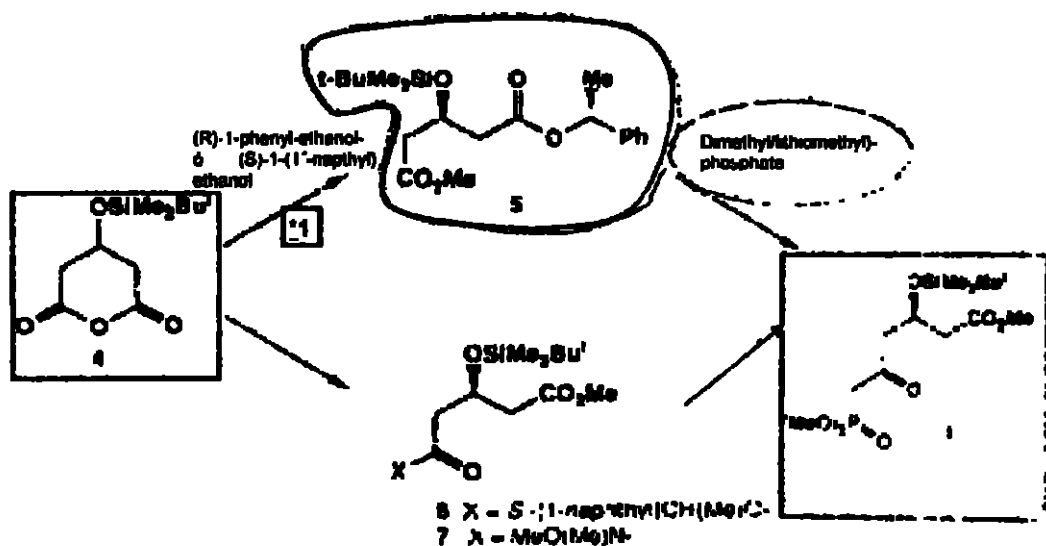
1. La presente solicitud se refiere a un método de síntesis que se caracteriza por ser enantioselectivo a fin de obtener los compuestos de la fórmula (I) que da como resultado producciones más altas y además garantiza un mínimo de contaminación en el ambiente, además esta invención revela que el método es mucho más económico, toda vez que se está ante una síntesis en la cual participan menos etapas de reacción en la secuencia para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I). Esto se puede corroborar en su memoria descriptiva, en especial desde la página 6 líneas 6 hasta la página 7, línea 8.

En efecto, la presente solicitud contribuye al estado de la técnica con un proceso que se puede llevar a gran escala y donde se evita la separación y eliminación de cualquiera de los estereoisómeros.

El proceso de esta invención se relaciona con una síntesis enantioselectiva en donde participa la condensación de Wittig-Wadsworth-Emmons (Wittig-Hornes), por medio de la desimetrización química. En este sentido, dirijo la atención de ese despacho al hecho que mediante la solicitud en estudio se puede lograr un exceso de enantiómero (ee) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo de mayor o igual al 99 por ciento.

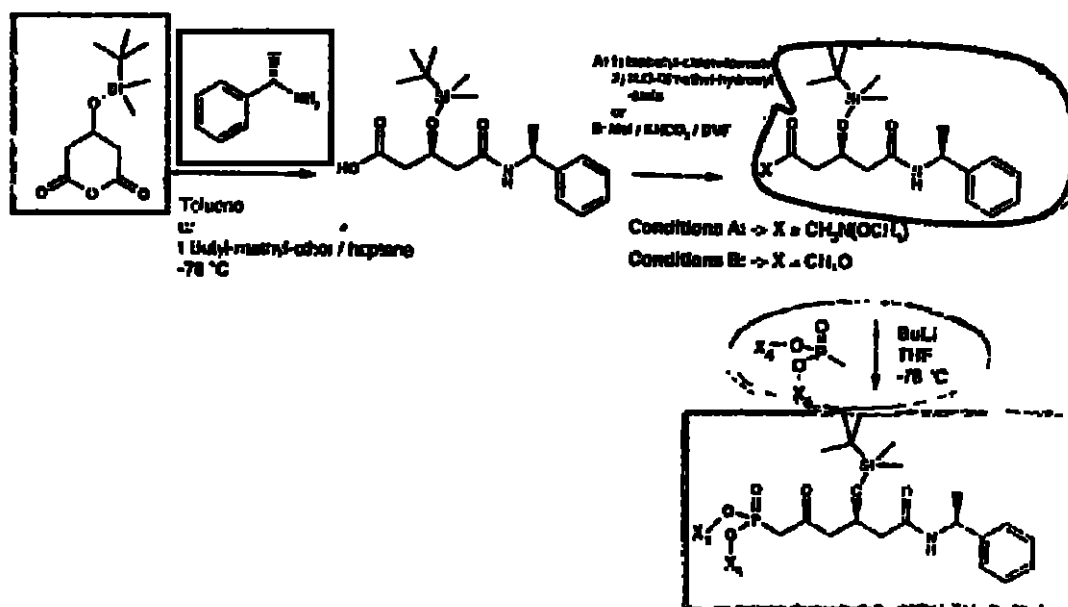
2. Argumentos presentados en los Fundamentos de la Oposición

2.1 El opositor en su oposición presentada el 26 de abril de 2006 en su acápite III, señala que: "...en donde X representa hidroxil esterificado, hidroxil esterificado, o amino mono- ó disustituido; X, es hidroxil protegido o Terbutil-dimetil-sililoxi (según reivindicación 5) se obtiene en forma similar obvia a la revelada en el J. Org. Chem. 1991, 56, 3744-3747 "Practical synthesis of an Enantiomerically Pure synthon for the preparation of Mevinic Acid analogues", mencionada por el propio solicitante, pues ésta última revela:



***1 puede reaccionar con (S)-1-phenethylamine en presencia de trietilamina con Tolueno (78°C, 4.5 horas)**

Ahora veamos lo revelado en el esquema de manufactura de Pivastatina incluido en la solicitud colombiana:



Como se observa, de manera general el compuesto de fórmula (IIIc) se puede obtener mediante la reacción de 3-(ter-Butylmethylsilyloxy)-glutaric anhydride con fenetilamina y algunos otros reactivos, tal como lo demuestra el artículo mencionado anteriormente y que data de 1991.

De igual manera, vemos que el compuesto de fórmula (IIIc) (solicitud colombiana) ó número 5 (según el artículo) al reaccionar con un compuesto de fórmula (IIIa) y un iluso metálico o con Dimethyl(lithiomethyl)-phosphate, respectivamente, permite obtener un compuesto como [(R)-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-oxo-5-((S)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-phenyl]phosphoric acid diethyl ester, o un compuesto de número 1, respectivamente, loscuales son intermediarios en la síntesis de inhibidores de HMG-CoA reductasa."

"Así las cosas, y sin perjuicio de los argumentos adicionales que presentaré antes del vencimiento de la prórroga solicitada, ruego declarar que la materia reivindicada en la presente solicitud

132

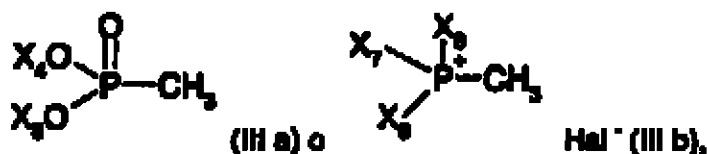
carece de nivel inventivo, y en consecuencia reitero la solicitud para que el Despacho se abstenga de concederle privilegio de patente."

En cuanto a estas afirmaciones realizadas por el opositor, atentamente me permito manifestar que el documento citado, revela la utilidad del compuesto β -ceto fosfonato ópticamente activo el cual permite la introducción directa por medio de la condensación de Horner-Emmons de una cadena lateral altamente funcionalizada adecuada para la conversión en la parte 3-hidroxi piranona encontrada en la familia del ácido mevinico de los inhibidores HMG-CoA reductasa.

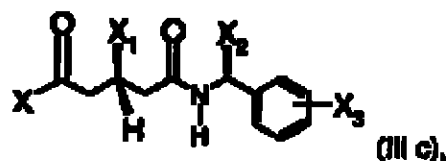
De hecho, la referencia citada por el opositor revela dos rutas para el beta-ceto fosfonato que se basan en la reacción de alta selectividad diasteroisómera del anhídrido proquiral denominado con el número 4, bien sea con el reactivo (R)-1-feniletanol o con (S)-1-(1'-naftil)etanol para la introducción de la asimetría, con un exceso de diasteroisómero del 88 al 95% .

Ese despacho, puede constatar que el documento enseña o sugiere que para llegar al compuesto 1, es necesario desilatar el compuesto 5 antes de la reacción con el dimetil(litiometil)fosfonato a fin de prevenir la beta-eliminación del grupo (ter-butildimetilsilil)oxi. De manera similar, enseña que la condensación del compuesto 7 con dimetil(litiometil)fosfonato es extremadamente sensible a las condiciones de reacción debido a la reacción competitiva ceto-aldol y la beta-eliminación del grupo sililoxi. Adicionalmente, el artículo enseña que los diésteres 5 y 6 se convierten en el beta-cetofosfonato en un rendimiento total del 34 y del 59% respectivamente. Sin embargo, también se establece que el costo y la disponibilidad de los 1-ariletanoles requeridos y adecuados en la forma enantioméricamente pura limitan la utilidad en la preparación.

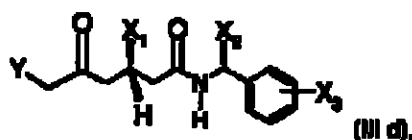
Por su parte, el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud enseña que el compuesto:

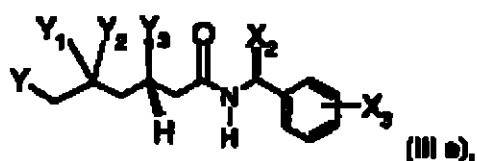


se hace reaccionar con un alcano metalizado para formar el iluro, lo cual se lleva a cabo en tetrahidrofurano y a temperaturas de 0 a -78°C y después reaccionar el intermedio de iluro resultante con un compuesto de la fórmula IIIc



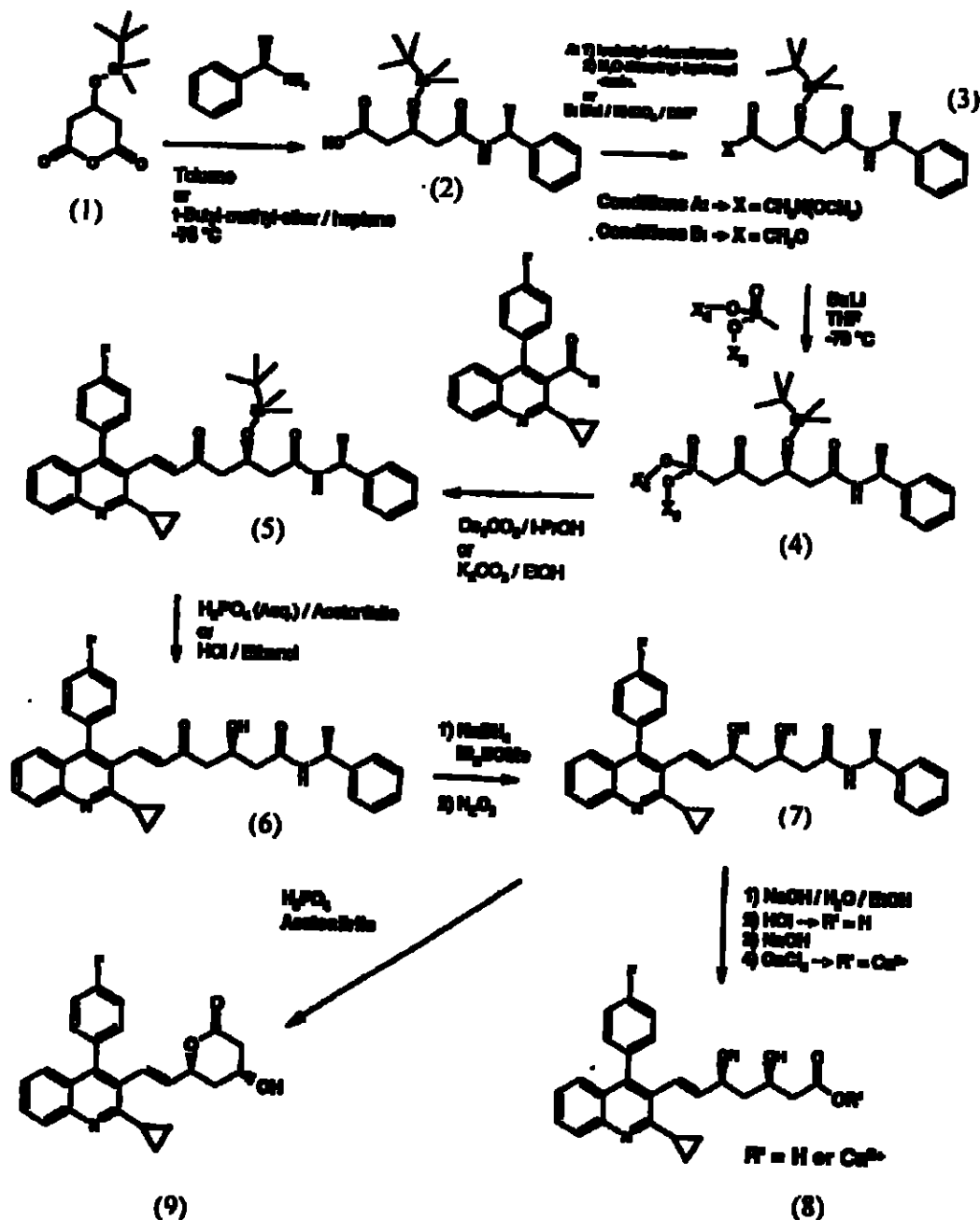
en las mismas condiciones, para proporcionar un compuesto de la fórmula III d





Específicamente dirijo la atención de ese despacho a la página 30 de la memoria descriptiva de la presente invención, en donde se muestra el proceso para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos a través de un esquema para la preparación de la pitaviastatina:

Esquema 1



Como se puede apreciar a partir de este esquema, la parte en la cual existe una similitud con la técnica anterior es en los pasos donde se contempla la reacción del compuesto de materia prima (1) como así se indica en la página 31 de la descripción con la (S)-(-)-1-fenetilamina como una base para proporcionar el

- compuesto (3S, 1'S)-3-[(P-tert-butildimetilsilil)oxi]-5-[(1-fenil-etil)amino]-5-oxopentanoico.

Sobre este particular, me permito decir que en la página 33 de la descripción de la invención en estudio, se establece muy claramente que el procedimiento de Karanewsky y otros (referencia citada por el opositor), puede mejorarse para lograr diastereoselectividades más altas y producciones más elevadas del diastereómero deseado mediante el reemplazo de trietilamina con una base más obstaculizada, especialmente N-etil-diisopropil-amina. Pero cuando se reemplaza una trietilamina por la (S)-(-)-1-fenetilamina como una base, el diastereómero deseado se obtiene en producción más alta que la descrita por Karanewsky y otros. Una vez obtenido el ácido luego se esterifica para proporcionar el éster metílico.

Ese despacho podrá constatar que los pasos de síntesis y las condiciones para cada una de las reacciones en el esquema de la página 30 de la descripción resultan ser novedosos e inesperados sobre lo revelado en el artículo citado por el opositor, toda vez que en la obtención del compuesto 3 se prepara con el ácido (compuesto 2) y diclorometano, al cual se agrega N-metil-morfolina y luego se le adiciona isobutilcloroformato y N,O-dimetil-hidroxilamina.

Este compuesto se utiliza en un paso posterior en donde se hace reaccionar con éter dietilo del ácido metanfósónico y se agrega butillitio a fin de obtener el éster de dietilo del ácido forfónico correspondiente (4) que participa en la preparación del compuesto ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido (E)-(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-oxo-hept-6-enóico (5), que luego en presencia de ácido fosfórico/acetronitrilo o ácido clorhídrico en etanol se convierte en el compuesto (6) que tiene el grupo hidroxilo ya desprotegido toda vez que ya ha salido el grupo protector tert-butil-dimetilsililoxi.

Luego este compuesto se hace reaccionar con NaBH_4 y Et_2BOMc y con peróxido de hidrógeno para producir el compuesto (7) que posee los dos grupos hidroxilo en el mismo plano que luego se puede pasar a su sal cálcica o al ácido correspondiente (compuesto 8 del diagrama anterior) o ser tratado con ácido orto-fosfórico y acetronitrilo para proporcionar el compuesto (4R, 6S)-6-{(E)-2-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)quinolin-3-il-vinil]-4-hidroxi-tetrahidro-piran-2-ona (9)}.

Ese despacho podrá notar que la presente invención se distingue principalmente porque en el proceso anteriormente descrito no participan pasos como: (i) la oxidación con N_2O_4 que forma la correspondiente N-nitrosamina; (ii) la hidrólisis para el ácido libre y (iii) la metilación para formar el éster metílico.

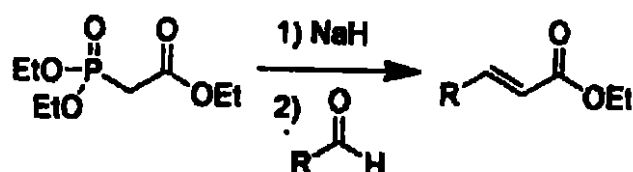
Adicionalmente se puede constatar que la presente invención proporciona un proceso que es susceptible de ser puesto a gran escala y que además presenta un efecto o impacto mucho menor en cuestiones ambientales toda vez que es menos tóxico. De hecho, la referencia citada por el opositor específicamente en la página 3746 establece que en la síntesis del compuesto 11b, el N_2O_4 es altamente tóxico y como se puede ratificar éste reactivo químico ya no participa en el esquema sintético reivindicado por la presente solicitud. Este solo elemento debe ser suficiente para distinguir la presente invención de lo citado en la técnica

- anterior y brindarle novedad y nivel inventivo sobre el artículo citado por el opositor.

- 2.2 El opositor en su ratificación presentada el 31 de julio de 2006 en su acápite I, establece que *"Reitero a su Despacho la solicitud de negar el beneficio patentario para la totalidad de las reivindicaciones contenidas en el expediente de referencia, por los argumentos que fueron definidos en el escrito de oposición del 26 de abril de 2006."*

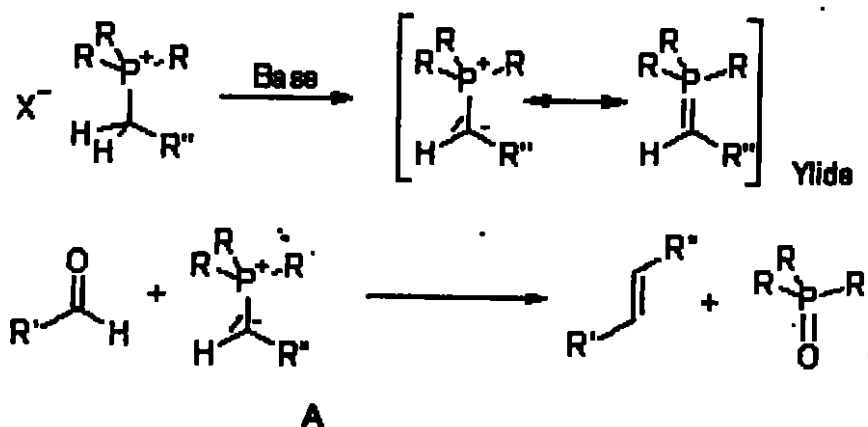
"(Horner-wadsworth-Emmons reaction) tomado de "Wikipedia" – <http://www.wikipedia.org/>

"The horner-Wadsworth-Emmons reaction is a chemical reaction of stabilized phosphonate carbanions with aldehydes (or ketones) to produce predominantly E-alkenes"



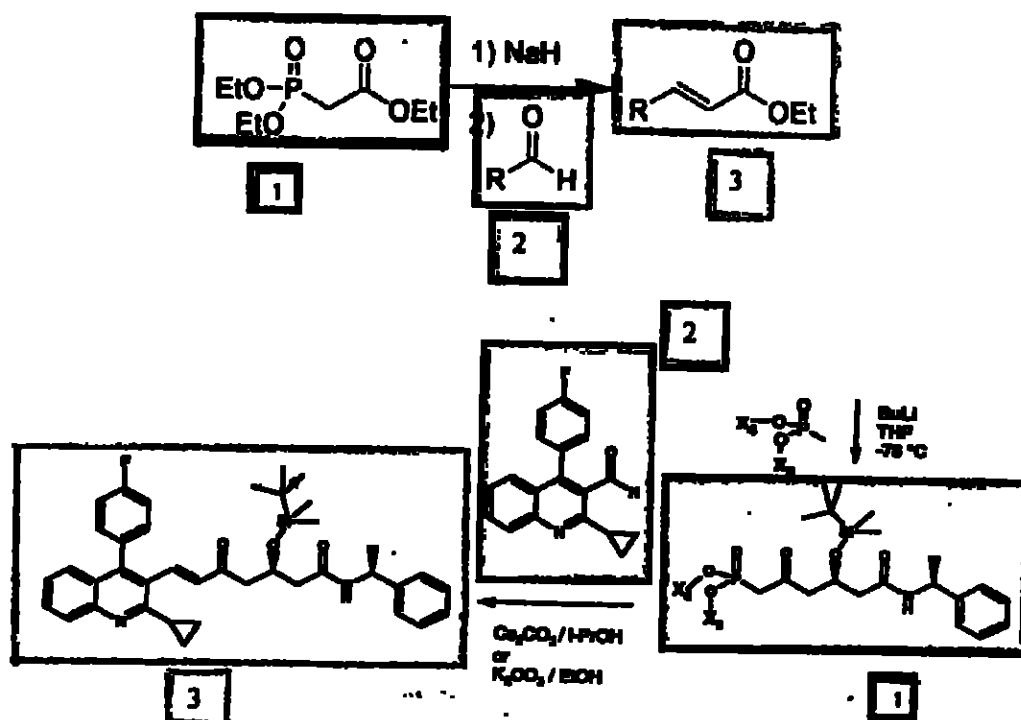
in 1958, Hornes published..."

Luego afirma que: *"La reacción de Wittig es mencionada en la patente en la página 5 como proceso para síntesis enantioselectiva de alcanos (simple enlace) o alquenos (dobleenlace) en el abstract figura como -CH₂-CH₂ ó CH=CH- obtenidos por reacción de un grupo aldehído o cetona con un compuesto denominado Ylide proveniente de una sal de fosfonio que en la patente aparece en la página 8. El siguiente esquema tomado de un portal de química orgánica en la Web ilustra este caso:*



El compuesto a correspondería a la conformación trans para alqueno que figura en el título de la patente (hoja 1)

Veamos en más detalle la similitud entre lo reportado en la literatura y lo que se pretende en la actual solicitud en trámite:



Y al final establece que: *Ahora bien, en lo que se refiere a la obtención del syn diol (alcoholes en un mismo plano espacial), es necesario anotar que aunque la transformación asimétrica en este caso se realiza por medios biológicos más específicos y de menor consumo de reactivos, los mismos solicitantes han afirmado que mediante la aplicación de su metodología "SORPRENDENTEMENTE" (página 5, párrafo tercero) logran obtener un producto con alto rendimiento y pureza enantiomérica, económicamente atractivo e involucrando menos pasos de síntesis...*

En cuanto a estas afirmaciones me permito decir que la aproximación realizada por el opositor a la materia objeto de esta solicitud, es claramente el fruto de un análisis de tipo hindsight, toda vez que está partiendo de lo revelado en el proceso novedoso de la solicitud en estudio y de allí se devuelve en la técnica anterior a fin de encontrar en ésta, documentos que revelen las reacciones individuales como es el caso de la reacción de Wittig-Wadsworth-Emmons o también conocida como la condensación de Wittig y la reacción de Ylide, sin detenerse a analizar el proceso en su totalidad de síntesis y en las materias primas que participan en el mismo.

Respecto a las similitudes que el opositor encuentra entre lo reportado en la literatura y lo revelado en la solicitud, principalmente lo expuesto en la hoja 4, con los números 1, 2 y 3 en la ratificación presentada el 31 de julio de 2006, me permito decir que la reacción mostrada como reacción general se encuentra encaminada a la obtención de un éster con un doble enlace a partir del mismo éster en su forma de fosfonato que reacciona con un aldehído en presencia de NaH.

Esta reacción, sin embargo es diferente a la reacción de la invención presentada más abajo en dicho documento. En este sentido dirijo la atención de ese despacho al hecho de que los reactivos que participan en la presente solicitud como es el carbonato de cesio en iPrOH o carbonato de calcio en etanol, son muy diferentes del hidruro de sodio (NaH) revelado en la fórmula general. Aún más, en dicha fórmula el grupo carbonilo contiguo al átomo de fósforo se

- 8
142
- encuentra unido a un grupo etoxilo, por el contrario en la presente solicitud el
 - grupo carbonilo próximo al átomo de fósforo se encuentra unido a un átomo de
 - carbono contiguo al carbono que soporta el grupo (ter-butildimetilsilil)oxi.

Es así que una persona versada en la materia a partir del conocimiento de una fórmula general para una reacción como la de Wittig-Wadsworth-Emmons o también a partir de la metodología de syn diol, no llegaría de manera evidente al proceso completo de la presente invención mediante el cual se elaboran los inhibidores de reductasa HMG-CoA enantioméricamente puros.

En este orden de ideas, es pertinente aclarar que el nivel inventivo de una solicitud debe ser juzgado en su totalidad, especialmente si se trata como en este caso de un proceso de síntesis para unos compuestos específicos y no desvirtuar la altura inventiva simplemente porque en el proceso participan reacciones conocidas. Es así que la idea inventiva de la presente solicitud radica en un proceso novedoso que supera las inconveniencias del revelado en la técnica anterior, en cuanto a los pasos o etapas de reacción y a la participación de compuestos químicos altamente tóxicos y contaminantes, mediante la exclusión de pasos como la oxidación con N_2O_4 , la hidrólisis hasta el ácido libre y la metilación hasta formas el éster metílico.

3. Conclusión

La presente invención resulta ser un proceso novedoso e inventivo sobre las enseñanzas de los documentos presentados por el opositor en sus oposiciones del 26 de abril de 2006 y la ratificación del 31 de julio de 2006, ya que como se logró demostrar más arriba, el proceso en general, comprendiendo los reactivos y los pasos no habrían sido evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del artículo junto con la referencia en internet citados por el opositor.

En consecuencia, solicito respetuosamente a esc despacho declarar infundada la oposición presentada y continuar con el trámite de la solicitud.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaqué
T.P. 68228
Cód. 5376