

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091245-00009-0000

Fecha: 2010-03-26 15:43:30 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 379 PASL NACIONALII
Act: 444 RLSPUESTARLOL Folios: 16

P-1522

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.091.245**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 174 notificado por fijación en lista el 8 de enero de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 38, nos permitimos manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 17 reivindicaciones y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En las reivindicaciones 1 y 17 se canceló la expresión “o un solvato aceptable del mismo”.

1.2 De otra parte, se redactó el paso (iii) de la reivindicación 1 y el paso (e) de la cláusula 17 con el fin de especificar que se filtra y se cristaliza la sal de benzoato de la fórmula (V). El sustento para esta modificación es consistente con lo mencionado en el ejemplo 1 en la página 28 de la descripción y en lo enunciado en la página entre las líneas 19 a 23 donde se expone que “Podría ser deseable desarrollar un procedimiento más eficiente para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona especialmente para producción a gran escala, que proporcione las sales en una alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento.”

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar que las modificaciones anteriormente expuestas no amplían de ninguna manera el alcance de la solicitud como fue originalmente presentada y se proporcionan con el ánimo de subsanar las objeciones de claridad presentadas por el señor examinador en el concepto técnico No. 38.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

El señor examinador establece que *“La reivindicación 1, menciona “oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituída”, la cual de acuerdo con el sustento de los ejemplos 1-5, es específicamente la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8 fenilmetoxi.”*

Al respecto, nos permitimos manifestar que al parecer la objeción del señor examinador está encaminada a realizar una restricción en este sentido, no obstante es deseo del solicitante señalar que no se encuentra de acuerdo en limitar el sustituyente en la posición 8 a fenilmetoxi, es decir, dejar para el grupo saliente R en las reivindicaciones como el grupo bencilo. En este sentido, nos permitimos respetuosamente hacer énfasis sobre el hecho que el solicitante proporcionó los ejemplos con el fin de ilustrar la mejor manera de llevar a cabo la invención y no como limitantes de la misma.

Aún más, teniendo en cuenta lo establecido en el Artículo 29 de la Decisión 486 en el literal e) donde se pone de manifiesto que invención incluirá la información en cuanto a *“una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y...”*, es claro que la invención en estudio cumple con lo establecido en la legislación andina. Adicionalmente, el artículo 30 establece que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y **estar enteramente sustentadas por la descripción**.”* (El resaltado es nuestro), lo cual en ningún momento quiere decir que el sustento deba ser proporcionado únicamente por los ejemplos como desacertadamente lo está interpretando ese despacho. De hecho, en los ejemplos de la descripción, el grupo saliente es el grupo bencilo pero tal escogimiento no es de ninguna manera una forma de limitar el alcance de la protección que se encuentra definida en las reivindicaciones de la solicitud.

En ese orden de ideas, una persona medianamente versada en la materia apreciaría que se podrían escoger muchos otros grupos salientes con el fin de cumplir con el propósito de un grupo saliente. El escogimiento del grupo bencilo no es un factor crítico para la invención ya que el mismo no hace parte de la sal final y no afecta el proceso más allá de la función como grupo saliente. Así las cosas, si las reivindicaciones fueran limitadas de tal manera que el grupo saliente R en el proceso pudiera ser únicamente el grupo bencilo, la presente

178
172

invención resultaría prácticamente inútil toda vez que un tercero podría copiar el proceso y simplemente emplear otro grupo saliente a fin de evitar una infracción. En consecuencia, respetuosamente solicitamos que sea retirada esta objeción.

En relación con el término "solvato", atentamente nos permitimos decir que con la cancelación del mismo dentro de las cláusulas 1 y 17 queda cabalmente superada esta objeción planteada por ese despacho.

De otra parte, se redactó el paso (iii) de la reivindicación 1 y el paso (e) de la cláusula 17 con el fin de especificar que se filtra y se cristaliza la sal de benzoato de la fórmula (V). Esta aclaración se hizo con el ánimo de retirar la conclusión no intencional de la forma de redacción originalmente presentada que podría cubrir la separación de la sal a escala de técnica de laboratorio tal como cromatografía y luego purificar dicha sal adicionalmente por recristalización. El sustento para esta modificación es consistente con lo mencionado en el ejemplo 1 en la página 28 de la descripción y en lo enunciado en la página entre las líneas 19 a 23 donde se expone que "Podría ser deseable desarrollar un procedimiento más eficiente para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona especialmente **para producción a gran escala**, que proporcione las sales **en una alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento**."

3. Nivel inventivo

El señor examinador en su concepto técnico 38, establece que: "se encontró que el proceso de D1 ya enseñaba que los compuesto formados, las sales de 5-(r)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(h)-quinolin-2-ona como la del benzoato, y otras como: la málica, tartárica, fumárica, succínica; e inorgánica como la clorhidrato (folio 109, pg9, líneas 6-17), pueden ser aisladas de la mezcla de reacción, haciendo una purificación convencional, de sus isómeros tales como los enantiómeros; ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica del correspondiente compuesto ópticamente activo 8folio 170, pg 11). De acuerdo a lo enseñado en D1 y a lo que es de la competencia de un experto en la materia, como: realizar los ensayos de la descripción (tratar porciones de la mezcla reacción con diferentes ácidos, folio 156, pg 31) para encontrar el mejor resultado, en este caso la mejor sal en cuanto a rendimiento, ya que el porcentaje de pureza de las sales de ácidos orgánicos es casi igual entre sí."

Por tanto, el proceso reclamado en la reivindicación 1, resulta obvio, sin que presente alguna altura inventiva, así como las reivindicaciones dependientes, 2-17.

Adicionalmente, en los folios 174 y 175 argumenta el señor examinador que: "Se aclara que D1, menciona claramente que a partir del compuesto de fórmula (I) (véase figura folio 175 al inicio), en donde se encuentra comprendido el compuesto 5-(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(h)-quinolin-2-ona, se pueden obtener sales de adición, a partir de dicho compuesto de fórmula (I) con ácidos inorgánicos, como el clorhídrico o

3

ácidos orgánicos como el benzoico, málico, tartárico, succínico y fumárico (folio 109, pg 9); además es obvio, que el experto en la materia, de acuerdo a las enseñanzas de D1, (folio 109, pg líneas 6-17 y folio 170, pg 11) y a sus conocimientos, aísle el compuesto de interés, para obtener así mismo la sal de interés (en este caso el benzoato, del compuesto de fórmula II) en donde van implícitos los pasos mencionados por el solicitante. Tampoco tiene altura inventiva que partiendo de la sal de benzoato del compuesto de fórmula (II), se obtengan diferentes sales como la málica, tartárica, succínica y fumárica, ya conocidas en D1.

Adicionalmente, se observa que el cuadro 1 del folio 156, pg 31) registra resultados de la pureza de cada una de las diferentes sales obtenidas con el compuesto de fórmula (II); lo cual es una evidencia de que la sal del ácido benzoico presenta un buen rendimiento comparado con el de las otras sales pero con una pureza casi iguales."

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos manifestar que los mismos indican que no se ha realizado un acertado análisis del nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Respecto a la tabla comparativa consignada en el folio 173, nos permitimos decir que la misma pudo haber sido útil para comparar las características de la invención reclamada con las características reportadas en el arte previo. No obstante, ahora a la luz de la evaluación del nivel inventivo, dicha tabla únicamente podría brindar tan solo un primer paso en el análisis de este requisito.

En efecto, se puede apreciar en la primera columna de la tabla ubicada en el folio 173, un parafraseo o "resumen" de la reivindicación 1 o al menos eso parece. Este parafraseo resulta bastante sesgado ya que con él se está pasando por alto las características técnicas que fueron introducidas en dicha cláusula con nuestra respuesta del 16 de enero de 2009. Es más, en dicha tabla se está re-interpretando lo que se ha dicho a la luz de lo que ya se conocía con la invención del solicitante como originalmente fue presentada y primeramente evaluada por ese despacho.

Sobre este particular, nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que el señor examinador ni siquiera actualizó la tabla con el fin de mostrar las correcciones y modificaciones que ya fueron realizadas en las reivindicaciones presentadas con nuestro memorial del 16 de enero de 2009. Por ejemplo en el paso (ii) el ácido orgánico es ácido benzoico y produce la sal de benzoato O-protegida de la fórmula V. En el paso (iii) la sal es una sal de benzoato O-protegida de fórmula V que ha sido aislada por cristalización, la fórmula (V) que había sido modificada para limitar **A** a un Anión de benzoato. En el paso (iv) la sal es una sal de benzoato, fórmula (VI) que también fue modificada para limitar **A** a un anión de benzoato y en el paso (v), el cual es una característica esencial de la invención, no aparece ni es registrado en la tabla realizada. Teniendo en cuenta estas razones, resulta pertinente decir que cualquier análisis establecido por el señor examinador

basado en la información puesta en la tabla en cuestión está simplemente equivocado.

Adicionalmente, se puede ver cómo en la segunda columna de la tabla del folio 173, aparece un parafraseo de la reivindicación 16 del documento WO00/75114 de tal forma **que únicamente aparecen** las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona. Sobre este particular, nos permitimos manifestar que tal descripción simplemente **no se encuentra proporcionada en el documento WO 00/75114**. Esto corresponde más a una re-edición o una redacción de las partes del documento de la técnica anterior hechas con un total conocimiento de la invención del solicitante, según parece, **con la intención de tratar de hacer coincidir los rasgos allí mencionados con ciertas características y omitiendo otros rasgos para hacer que la técnica anterior parezca que reporta la invención en estudio.**

Es claro entonces que el ejercicio realizado de manera inherente por el señor examinador se basa en el conocimiento previo de la invención a través del beneficio del Hindsight o también llamado estudio en retrospectiva que entre otras cosas, no es procedente a la hora de la evaluación de la altura inventiva de una solicitud.

En efecto, el documento WO00/75114 reporta numerosos derivados β -adrenérgicos de etil-amino y métodos para la preparación de los mismos. Al respecto, nos permitimos dirigir la atención de ese despacho al ejemplo 21 que reporta la sal de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona y un método mediante el cual se prepara dicho compuesto **a nivel de laboratorio**. En este sentido, una persona que evalúe el nivel inventivo podría legítimamente comparar la reivindicación 1, **como fue modificada** en la presente invención con lo que se establece en la **modalidad específica** reportada en el ejemplo 21 de la anterioridad WO 00/75114.

Al parecer, el señor examinador acostumbra mostrar diferencias y similitudes a través de tablas comparativas. En este sentido, el solicitante respetuosamente se permite presentar la tabla comparativa re-escrita con el ánimo de mostrar una comparación mucho más imparcial de la invención reclamada y el ejemplo 21 del documento WO 00/75114. En dicha tabla, el solicitante ha incluido una tercera columna con notas relacionadas con las diferencias y su significado. (Véase anexo 1).

En este orden de ideas, también se hace necesario hacer énfasis sobre el hecho que algo es evidente no simplemente porque es una elección realizada dentro de un número de posibles opciones. Para que algo sea realmente evidente debe haber un **atisbo** acerca de la opción **particular** que haga que dicho escogimiento

sea inevitable y que se esperara que el mismo tenga éxito. Esto debe quedar claro y sin el beneficio de la retrospectiva, es decir, haciendo el esfuerzo intelectual de considerar el problema técnico sin tener en cuenta la solución ya propuesta por la solicitud en estudio.

A fin de evaluar si una ruta particular es una ruta evidente sobre la que se está reportando en un documento particular del estado del arte, el examinador debe entonces considerar cual es el problema que se va a resolver, cuál es la parte relevante enseñada en la técnica anterior y luego demostrar cómo esa enseñanza habría motivado a una persona medianamente versada en la materia para llegar de manera evidente a la materia reivindicada. De hecho, al tener en cuenta la definición de técnico medio versado en la materia según lo dispuesto en el *Manual para el Examen de solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*, específicamente en la página 100 donde se expone que dicha figura es una "Persona(s) hipotética(s) con conocimientos medios en la materia y que tienen a su disposición toda la información técnica relativa a su campo que se encontraba disponible al público en la fecha en que se presentó la primera solicitud, pero que no tiene ninguna habilidad inventiva. Un técnico en la materia no es el inventor ni un experto en la materia" (El resaltado es nuestro), queda claro que esta figura sabe todo el arte previo y entiende el lenguaje, más sin embargo, nunca pensaría de una manera creativa pues no tiene ninguna habilidad inventiva.

Así las cosas, dicha persona ciertamente no habría tenido el conocimiento de la solución efectiva del problema técnico dado, es decir, la invención reclamada en la presente solicitud, **antes** de considerar cómo dicha persona podría haber aplicado las enseñanzas del arte previo para tratar de solucionar el problema.

En cuanto al argumento del señor examinador relacionado con que la diferencia de la presente invención y D1 está en que en la presente invención la sal es obtenida por preparación del compuesto protegido de fórmula (V) y la desprotección del mismo, mientras que en el proceso de D1 se hace la forma O-protegida del compuesto y luego se realiza la desprotección, nos permitimos decir que esta es una simplificación bastante gruesa tanto del proceso reportado en D1 como del reclamado en la solicitud en estudio, toda vez que se está desconociendo el reto técnico para preparar un proceso que es adecuado para la producción a gran escala industrial, como también se está desconociendo que no existe ninguna sugerencia o enseñanza útil en D1 para resolver el problema y de manera particular, una manera sorprendentemente eficaz en la cual el solicitante ha resuelto dicho problema.

En efecto, el problema técnico que se resuelve en la solicitud en estudio es el de proporcionar un proceso más eficiente para la preparación de sales de 5-[(R)-2-

182
182

(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil[-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona y que sea adecuado para **la producción comercial a gran escala** y que proporcione las sales **en un alto rendimiento y pureza enantiomérica**.

Teniendo en cuenta dicho problema, se puede corroborar que D1 reporta un proceso para la preparación de la sal de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil[-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, por lo cual esta referencia podría considerarse como el estado del arte más próximo. Entonces, la cuestión que surgiría es cómo solucionaría una persona medianamente versada en la materia técnica el problema de preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil[-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona a gran escala de producción comercial.

D1 enseña la realización de la sal de maleato del compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 21. Una persona medianamente versada en la materia reconocería que tal procedimiento emplea técnicas y reactivos químicos que son adecuados para la síntesis a nivel de laboratorio **pero no para la fabricación a gran escala**. En otras palabras, **la única opción que D1 sugiere es un proceso inadecuado**.

Por consiguiente, la anterioridad D1 no le proporcionaría a la persona de conocimientos promedio alguna guía de cómo resolver el problema de hacer tales sales a gran escala, es decir a nivel comercial. Es más, no existe dentro del documento citado por ese despacho alguna indicación que pudiera llevar a la persona normalmente versada en la materia a modificar o adaptar lo revelado en el ejemplo 21, que es la única parte relacionada con el proceso de la preparación de una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil[-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, para resolver el problema de **la producción comercial a gran escala** de sales de este compuesto y que proporcione las sales **en un alto rendimiento y pureza enantiomérica**.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia técnica con el problema propuesto quedaría sin resolverlo frente a lo manifestado en D1 ya que a partir de dicho documento existen muchas posibilidades abiertas, es decir, modificar el proceso en D1 de muchas maneras para evitar el uso de químicos de escala a laboratorio y técnicas de aislamiento y purificación a pequeña escala. Aún más, dicha persona no sabría qué modificar ni de qué manera hacer dichas modificaciones en el proceso de síntesis de D1 que comienza además con compuestos de partida diferentes. En consecuencia, el documento D1 no le proporciona ninguna clase de guía útil o particular a la persona medianamente versada en la materia enfrentada con el problema técnico de producir a gran escala sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil[-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, para producir dichas del compuesto a escala comercial.

¿Sales?

F

En ese orden de ideas, también es necesario resaltar el hecho que D1 no enseña que el proceso del ejemplo 21 produzca entidades regioisómeras indeseables. El proceso únicamente es diseñado para ser capaz de sintetizar el compuesto deseado. Desde el punto de vista de esta anterioridad, cualquier consideración en cuanto a realizar la sal de maleato a gran escala comercial es irrelevante. Es por esto, que no es sorprendente que D1 no le proporcione ninguna guía a la persona medianamente versada en la materia en cuanto a cómo la sal podría ser o debería ser hecha con estos retos técnicos y comerciales significativos.

En contraposición, el solicitante de la presente invención reconoció e identificó la dificultad que presentaba la formación de regioisómeros indeseables y diviso un proceso que supera tal dificultad de una manera impredecible. Esto a todas luces es un indicio de la existencia de la altura inventiva de la solicitud en estudio.

Sobre este particular, respetuosamente se dirige la atención de ese despacho al "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de los Países de la Comunidad Andina" publicado en la página Web de la Comunidad Andina, principalmente a la página 81 numeral 10.4 donde se pone de manifiesto que: "En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo tales como:

- el **carácter inesperado del resultado;**
- el **hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;**
- la **sorprendente sencillez de la solución propuesta;**
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha." (El resaltado es nuestro)

En efecto, la presente solicitud involucra un paso **inusual y sencillo** de hacer una sal de ácido benzoico O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, como un paso preliminar en la síntesis de otra sal de interés. Esto a todas luces es inventivo y **ciertamente sorprendente** y se aparta del **camino conocido** pues la persona medianamente versada en la materia maximizará el rendimiento de la sal de maleato de un compuesto mediante la síntesis previa de una sal diferente de tal compuesto. No obstante, esto es lo que el solicitante logró y mostró en la tabla 1 del ejemplo 3 y es el hecho que se pueda maximizar el rendimiento mientras que se mantiene la alta pureza mediante la realización primeramente de la sal de ácido benzoico O-protegida. La sal de benzoato O-protegida tiene una pureza enantiomérica del 96% y un rendimiento del 60%.

181
131

9

Los resultados obtenidos mediante el uso del benzoato (especialmente en términos de rendimiento) **superan los resultados obtenidos mediante el uso de sales de maleato, fumarato, succinato, tartrato y clorhidrato**. De hecho, una persona medianamente versada en la materia técnica no podría haber predicho tales resultados a partir de lo mostrado en D1 y resulta desacertado que el señor examinador afirme que *“Tampoco tiene altura inventiva que partiendo de la sal de benzoato del compuesto de fórmula (II), se obtengan diferentes sales como la málica, tartárica, succínica y fumárica, ya conocidas en D1.*

Adicionalmente, se observa que el cuadro 1 del folio 156, pg 31) registra resultados de la pureza de cada una de las diferentes sales obtenidas con el compuesto de fórmula (II); lo cual es una evidencia de que la sal del ácido benzoico presenta un buen rendimiento comparado con el de las otras sales pero con una pureza casi iguales”, pues lo que se está logrando es la pureza y el alto rendimiento de la sal de benzoato **protegida** y no de la sal sin grupo protector que como es bien sabido en la técnica es inestable en solventes orgánicos. Es más, el hecho inventivo no es que se obtengan diferentes sales como la málica, tartárica, succínica o fumárica a partir del benzoato del compuesto de fórmula (II), sino el hecho de encontrar que la síntesis de la sal de benzoato sirva como base para luego sintetizar otras sales con altos rendimientos y con alta pureza superando los problemas de estabilidad del compuesto base libre.

En ese orden de ideas, ese despacho puede observar que el éxito radica en el hallazgo de que la cinética o la termodinámica de la reacción de la formación de la sal de benzoato O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, favorece de una manera mucho más significativa la formación del compuesto deseado sobre los regioisómeros indeseados que cualquier otra clase de sales probadas. Este hallazgo es sorprendente y no susceptible de derivación evidente a partir de D1 que lógicamente no hace ninguna sugerencia en cuanto a esta enseñanza. En consecuencia, la solución proporcionada por la solicitud al problema anteriormente mencionado no es para nada evidente y como ya quedó demostrado presenta indicios de la presencia de altura inventiva sobre lo reportado en D1.

Finalmente, es deseo del señor solicitante informar que la correspondiente solicitud peruana fue concedida. En efecto, a pesar de la independencia que existe entre las oficinas de Propiedad Intelectual, resulta sorprendente que aún bajo la misma norma (legislación Andina), la solicitud en estudio haya sido concedida sin mayor dificultad en el país hermano.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los

9

PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE BUENOS AIRES
personalmente por Jimena Escobar
Ulrike
quien exhibió la c.c. 39779452 Ulrike
y Tarjeta Profesional No. 68228 C.S.
Fecha Monday
Corina Corina
24 FEB 2010

El anterior escrito fue presentado solo el

NOTARIO ENJOE DEL CIRCULO DE MADRID, D.O.

PERSONALITY 203

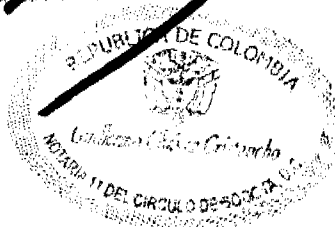
Index of Subjects

y Paralela Profesional No.

Fecha

~~Guillermo López Cárdenas~~

24 FEB 2010



187
187

44

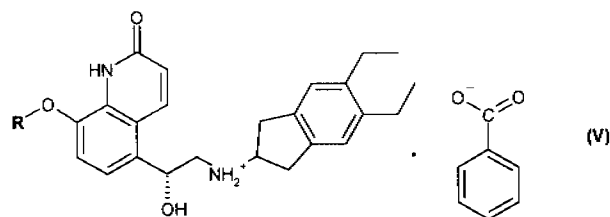
ANEXO 1

Tabla comparativa basada en la tabla expuesta en el folio 173 donde el solicitante ha incluido una tercera columna con notas relacionadas con las diferencias y su significado y que además comprende la actualización de las características incluidas dentro de la reivindicación 1 con nuestro memorial del 16 de enero de 2009.

187

PRESENTE INVENCION (05.091.245)	EJEMPLO 21 DE D1 (WO 00/75114)	COMENTARIOS
1.- Un proceso para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona caracterizado porque comprende: (i) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I): con un 2-amino-(5,6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos de Fórmulas (II), (III) y (IV): en donde R es un grupo protector; (ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con ácido benzoico en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente a la sal de benzoato O-protegida de la fórmula (V)	Proceso para la preparación del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (a) Una solución de (R)-8-benziloxi-5-oxiranilcarbostiril (5.00g) y 2-amino-5,6-dietilindan (3.87g) en n-butanol se calienta por 4 horas a 110°C. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega tolueno (100 ml) y se lava la fase orgánica con agua (3 X 25 ml), se carga en una columna de cromatografía con sílica gel y se eluye con tolueno y luego con una mezcla de tolueno: etanol: acetato de etilo: amoníaco concentrado (45:10:45:2) para proporcionar (R)-8-benziloxi-5-[(S)-2-(benzil-(5,6-dietil-indan-2-yl)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (R)-8-benziloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona. NOTA: D1 no enseña que se forman otros regioisómeros (b) Se disuelve (R)-8-benziloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (360 mg) en metanol (10 mL) y el compuesto es desprotegido mediante la adición de una cantidad catalítica de 105 de paladio sobre carbón activado y colocando la reacción en atmósfera de hidrógeno. La reacción se muestra como completa mediante TLC luego de 24 horas. Se filtra el catalizador y se retira el solvente al vacío.	D1 únicamente enseña cómo hacer la sal de maleato, en tanto que la solicitud en estudio es útil para la preparación de sales de maleato y otras sales con alto grado de pureza y rendimiento. D1 no enseña que el paso (a) produzca regioisómeros. La presente invención reconoce que se producen regioisómeros. De hecho, este problema afecta el rendimiento y usa un método diferente que resuelve este problema. D1 contiene errores en el nombre del compuesto El proceso de D1 es un proceso a escala de laboratorio que no proporciona el compuesto final a una escala de pureza y rendimiento suficientes para la producción industrial, mientras que el proceso reclamado es utilizado para la fabricación de productos de marca que contienen una sal de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona. La cromatografía en sílica gel no es adecuada para la producción industrial a gran escala. De hecho, requiere de grandes volúmenes de solventes y de espacios de tiempo. El proceso de D1 retira la protección para proporcionar el compuesto final y los regioisómeros en forma libre. Contrario a esto, el proceso de la presente solicitud forma las sales de benzoato de la forma O-protegida del compuesto final y de los regioisómeros pero con una cantidad muy baja de éstos regioisómeros. El proceso de la presente solicitud forma sal de benzoato ya que esta sal proporciona un rendimiento mucho más alto significativamente del compuesto deseado de la fórmula (V), y por consiguiente mucho menos de los regioisómeros, en comparación que las otras sales probadas y mantiene además una muy alta pureza (véase la tabla 1 en el ejemplo 3 de la descripción de la solicitud en estudio). El alto desempeño de la sal de benzoato fue sorprendente, inesperado e impredecible.

203

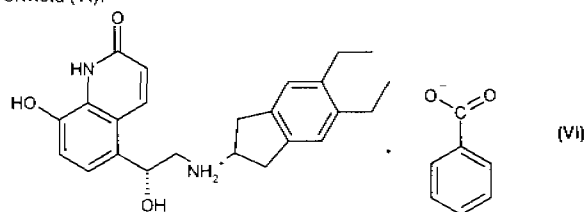


en donde R es un grupo protector;

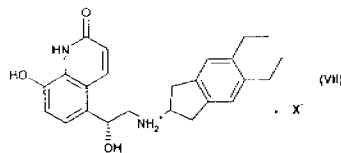
NOTA: Las sales de ácido benzoico de los otros regioisómeros (protegidos) también se forman en este paso, pero en menor proporción que los que se producirían con alguna otra de las sales probadas.

(iii) Filtrar y cristalizar dicha sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V) **NOTA:** este paso retira las sales de benzoato de los otros regioisómeros O-protegidos, dejando las sales de benzoato que se desean.

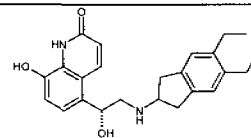
(iv) remover el grupo protector de la sal de benzoato O-protegida de la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal de benzoato de Fórmula (VI):



Y
(v) tratar la sal de benzoato de Fórmula (VI) con un ácido carboxílico en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII):

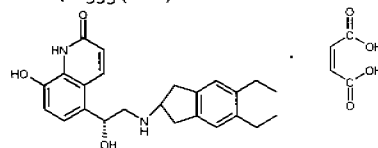


en donde X- es un anión.



NOTA: los regioisómeros en forma libre también se forman en este paso.

El producto se extrae en isopropanol y se agrega una solución de ácido maleico en isopropanol. Se obtiene la sal de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi 1H-quinolin-2-ona, luego de la recristalización con etanol. TLC (silica, diclorometano / metanol 10:1 $R_f = 0.05$). ES+ MS m/e 393 (MH⁺).



NOTA Recristalización requerida para retirar los regioisómeros indeseados.

NOTA Sin correspondiente característica en D1

NOTA Sin correspondiente característica en D1

D1 únicamente enseña cómo sintetizar la sal de maleato, mientras la presente solicitud es útil para la preparación de sales de maleato y otras sales.

El paso de D1 es un paso a escala de laboratorio, en tanto que el proceso reclamado en la presente solicitud es adecuado para la producción a gran escala industrial.

Este paso permite la preparación de la sal de maleato o cualquier otra sal.

Esto es intuitivamente contrario que uno pueda maximizar el rendimiento de una sal, por ejemplo sal de maleato mediante la realización previa de otra sal (benzoato).

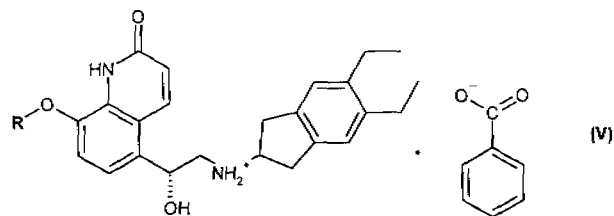
17

100

PRESENTE INVENCION (05.091.245)	EJEMPLO 21 DE D1 (WO 00/75114)	COMENTARIOS
1.- Un proceso para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona caracterizado porque comprende: (i) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I): con un 2-amino-(5,6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos de Fórmulas (II), (III) y (IV): en donde R es un grupo protector; (ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con ácido benzoico en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente a la sal de benzoato O-protégida de la fórmula (V)	Proceso para la preparación del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (a) Una solución de (R)-8-benziloxi-5-oxiranilcarbostiril (5.00g) y 2-amino-5,6-dietilindan (3.87g) en n-butanol se calienta por 4 horas a 110°C. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega tolueno (100 ml) y se lava la fase orgánica con agua (3 X 25 ml), se carga en una columna de cromatografía con silica gel y se eluye con tolueno y luego con una mezcla de tolueno: etanol: acetato de etilo: amoníaco concentrado (45:10:45:2) para proporcionar (R)-8-benziloxi-5-[(S)-2-[benzyl-(5,6-dietil-indan-2-yl)-amino]-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (R)-8-benziloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona. NOTA: D1 no enseña que se forman otros regioisómeros (b) Se disuelve (R)-8-benziloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (360 mg) en metanol (10 mL) y el compuesto es desprotegido mediante la adición de una cantidad catalítica de 105 de paladio sobre carbón activado y colocando la reacción en atmósfera de hidrógeno. La reacción se muestra como completa mediante TLC luego de 24 horas. Se filtra el catalizador y se retira el solvente al vacío.	D1 únicamente enseña cómo hacer la sal de maleato, en tanto que la solicitud en estudio es útil para la preparación de sales de maleato y otras sales con alto grado de pureza y rendimiento. D1 no enseña que el paso (a) produzca regioisómeros. La presente invención reconoce que se producen regioisómeros. De hecho, este problema afecta el rendimiento y usa un método diferente que resuelve este problema. D1 contiene errores en el nombre del compuesto El proceso de D1 es un proceso a escala de laboratorio que no proporciona el compuesto final a una escala de pureza y rendimiento suficientes para la producción industrial, mientras que el proceso reclamado es utilizado para la fabricación de productos de marca que contienen una sal de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona. La cromatografía en silica gel no es adecuada para la producción industrial a gran escala. De hecho, requiere de grandes volúmenes de solventes y de espacios de tiempo. El proceso de D1 retira la protección para proporcionar el compuesto final y los regioisómeros en forma libre. Contrario a esto, el proceso de la presente solicitud forma las sales de benzoato de la forma O-protégida del compuesto final y de los regioisómeros pero con una cantidad muy baja de éstos regioisómeros. El proceso de la presente solicitud forma sal de benzoato ya que esta sal proporciona un rendimiento mucho más alto significativamente del compuesto deseado de la fórmula (V), y por consiguiente mucho menos de los regioisómeros, en comparación que las otras sales probadas y mantiene además una muy alta pureza (véase la tabla 1 en el ejemplo 3 de la descripción de la solicitud en estudio). El alto desempeño de la sal de benzoato fue sorprendente, inesperado e impredecible.

7

790

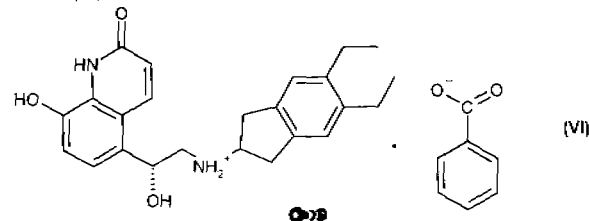


en donde R es un grupo protector;

NOTA: Las sales de ácido benzoico de los otros regioisómeros (protegidos) también se forman en este paso, pero en menor proporción que los que se producirían con alguna otra de las sales probadas.

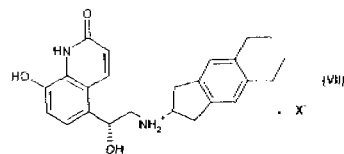
(iii) Filtrar y cristalizar dicha sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V) **NOTA: este paso retira las sales de benzoato de los otros regioisómeros O-protegido, dejando las sales de benzoato que se desean.**

(iv) remover el grupo protector de la sal de benzoato O-protegida de la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal de benzoato de Fórmula (VI):

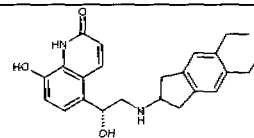


y

(v) tratar la sal de benzoato de Fórmula (VI) con un ácido carboxílico en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII):

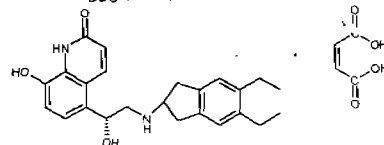


en donde X- es un anión.



NOTA: los regioisómeros en forma libre también se forman en este paso.

El producto se extrae en isopropanol y se agrega una solución de ácido maleico en isopropanol. Se obtiene la sal de maleato de (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi 1H-quinolin-2-ona, luego de la recristalización con etanol. TLC (silica, diclorometano / metanol 10:1 $R_f = 0.05$). ES+ MS m/e 393 (MH⁺).



NOTA Recristalización requerida para retirar los regioisómeros indeseados.

NOTA Sin correspondiente característica en D1

NOTA Sin correspondiente característica en D1

D1 únicamente enseña cómo sintetizar la sal de maleato, mientras la presente solicitud es útil para la preparación de sales de maleato y otras sales.

El paso de D1 es un paso a escala de laboratorio, en tanto que el proceso reclamado en la presente solicitud es adecuado para la producción a gran escala industrial.

Este paso permite la preparación de la sal de maleato o cualquier otra sal.

Esto es intuitivamente contrario que uno pueda maximizar el rendimiento de una sal, por ejemplo sal de maleato mediante la realización previa de otra sal (benzoato).

482 712

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

ASUNTO	Radicación	05091245
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	10478
	Folios	003

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/001981

Fecha de Presentación Internal. Febrero 27 de 2004.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 12 a 45 como se radicó inicialmente.
Folios: 126 a 159 modificado 2009/01/16.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 46 a 57 como se radicó inicialmente
Folios: 160 a 168 modificado 2009/01/16.
- 1.3. Prioridad: Febrero 28 de 2003/US/60/4450,945
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 176 a 191.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5- (R)-2- (5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO AGONISTA DE ADRENORECEPTOR.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un procedimiento más eficiente para preparar sales 5- (R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(H)-QUINOLIN-2-ONA especialmente para producción a gran escala, con alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento basado en la desprotección de una sal del compuesto O-protegida.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): Co7D215/26, A61K31/4704.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, 17 mencionan un solvato, del cual no existe sustento en la descripción. Además se solicita, unificar el A⁻ ó X⁻ en las reivindicaciones 1 y 17 y en la descripción, conforme a lo explicado en los folios 140, pg 15 y 144, pg 19 de la misma descripción.

Las reivindicaciones dependientes de la 1, y en donde se hace mención de las variables como por ejemplo: temperatura, reactivos, catalizadores, solventes; se sugiere realizar una generalización razonable, acorde a lo mencionado por el solicitante como realizaciones preferidas (por ejemplo: temperaturas, reactivos, catalizadores, solventes preferidos en cada paso). Lo anterior aplica igualmente para la reivindicación 17.

Dado que la diferencia entre la reivindicación 1 y 17, es que esta última contempla las etapas a) y b), se sugiere fusionarlas en una sola reivindicación que incluya desde la obtención del compuesto de fórmula (I), etapas a) y b).

4 Respuesta a los argumentos del solicitante:

-El solicitante menciona que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual no fue anexado, como se comprueba por el número de folios del radicado (16 folios que son los allegados como respuesta). Por lo tanto se estudió el capítulo de los folios 160 a 168, modificado 2009/01/16.

-El solicitante afirma que canceló la expresión "o un solvato aceptable del mismo" en las reivindicaciones 1 y 17 (folios 176, pg 1 y folio 178, pg 3 de la respuesta), lo cual no se realizó, ya que como se explicó antes no se presentó el capítulo corregido.

-El solicitante afirma que redactó nuevamente "el paso (iii) y el paso (e) ...y un alto rendimiento"

Se aclara que ya en el capítulo reivindicatorio de los folios 160 a 168 modificado 2009/01/16, se menciona el paso de cristalización; por lo tanto y como no se ha presentado otro nuevo capítulo, no es claro a que se refiere la anterior afirmación.

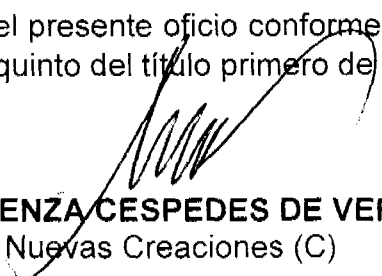
194-741

-El solicitante presenta una aclaración de la inventiva de su solicitud (folios 178 -183, pgs 3-9 de la respuesta), apoyado en la tabla de los folios 188-191, pgs 13-16.

Se responde que revisado nuevamente el capítulo reivindicatorio (folios 160 a 168), frente a lo divulgado en D1, y tomando en cuenta las aclaraciones hechas por el solicitante, esta oficina acepta los argumentos en cuanto al nivel inventivo presentado por la solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 de mayo 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.2518	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---