



No. 06-127752-00005-0000

Fecha: 2010-07-21 16:04:27 Dep. 2020 DIF. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE INI Eval. 5/8 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 06-127.752

Solicitud de patente de invención titulada: "PREPARACIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE UN DERIVADO DE QUINOLINA".

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2006/000245

RESPUESTA AL OFICIO No. 05323, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 140

DE FECHA 23 DE ABRIL DE 2010

(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

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

- Se especifican los agentes quirales, los ácidos y las bases usadas en el proceso reivindicado;
- Se eliminó la referencia a solventes en todas la reivindicaciones;
- Se eliminaron las Reivindicaciones 2, 4 y 10 a 12;
- La Reivindicación 3 elimina la definición de agente quiral y especifica los agentes reductores incluidos;

171
2/11

- La definición del agente quirál de la Reivindicación 4 se incluye en la Reivindicación 1;
- La Reivindicación 5 se divide en las nuevas Reivindicaciones 4 y 5;
- En la reivindicación 6 se especifican los reactivos necesarios;
- En el proceso de la Reivindicación 7, paso (i), se especifican los agentes quirales, los ácidos y las bases usadas; en el paso (ii) se especifican las bases; y en el paso (iv) se especifica el ácido;
- En la Reivindicación 8 se especifica la base usada en el paso (i);
- Se incluye la reivindicación 9 que especifica una sal preparada y que tiene soporte específico en el Ejemplo 10.

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- El Examinador argumenta que los términos “agente reductor”, “base”, “arilo 6 a 24 átomos de carbono alifático de 1 a 10 átomos de carbono”, “grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros”, “solvente” y “ácido” son muy amplios y pueden comprender reactivos no considerados en el Capítulo Descriptivo. Además, el Examinador anota que la Reivindicación 7 no es clara porque la referencia a otra reivindicación en el paso (i) es confusa.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se ocupa de la manufactura de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas-8-sustituidas a escala industrial, que proporcione el producto final con una alta pureza enantiomérica y buen rendimiento. Esta invención soluciona el problema mediante la reacción de una 5-(α-haloacetil)-8-sustituida-oxi-(1H)-quinolin-2-ona con cierto agente reductor en presencia de un agente quirál particular y una base, para formar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas-8-sustituidas.

ii) Ahora bien, con el ánimo de superar las anteriores objeciones de claridad, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre los siguientes cambios realizados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado:

- Se especificó el agente reductor, que ahora se selecciona de 2-propanol, 3-pentanol y ácido fórmico;

122
122

- Se especificó la base, que ahora se selecciona de trietilamina, tributil amina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y N,N-diisopropil-etilamina, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio;
- Se especificó el agente quirál, que ahora es el $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2\text{]}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$;
- Se eliminaron la fórmulas Markush I y II de la Reivindicación 1, así que el capítulo reivindicatorio no contiene términos químicos generales;
- Dado que el solvente utilizado en el proceso reclamado no es una característica esencial de la invención, se eliminó toda referencia a solventes en todas las reivindicaciones;
- En la Reivindicación 7, paso (ii), se especifica que la base se selecciona de etóxido, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de cesio;
- En la Reivindicación 7, paso (iii), se corrige la redacción y se aclara que R es como se define en el paso (ii);
- En la Reivindicación 7, paso (iv), se especifica que el ácido usado es el ácido benzoico.

Así las cosas, doy por superadas las objeciones interpuestas por el Examinador, en tanto que los términos calificados como poco claros han sido especificados.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 11 y 12 no son claras porque hacen referencia a los ejemplos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 11 y 12 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

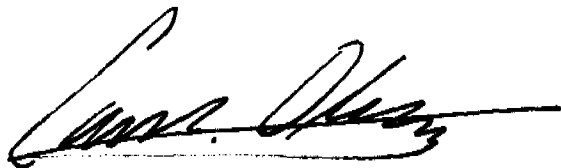
4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de las oficinas de patentes en Australia (AU 2005254698), China, Argelia (DZ 4921), Europa (EP 1791820), Marruecos (MA 28687), México (MX 274037), Pakistán (PK 140468), Rusia (RU 2383534), Singapur (SG 128197), Turquía (TR 201001425), y Sur África (ZA 2006/09257).

173
123

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.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 1408 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho emita un segundo examen donde se manifieste sobre la noedad y el nivel inventivo de la presente invención, o en su defecto, se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

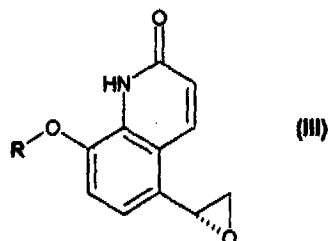
(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o solvatos aceptables de las mismas, el cual comprende hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida, con un agente reductor seleccionado de 2-propanol, 3-pentanol y ácido fórmico, en presencia de un agente quiral y una base seleccionada de trietilamina, tributil amina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y N,N-diisopropil-etilamina, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, para formar una 8-(oxi-sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, donde dicho agente quiral es $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimen})$.
2. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el agente reductor es el ácido fórmico y la base es trietilamina.
3. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el agente reductor es 2-propanol o 3-pentanol y la base es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.
4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura utilizada es de -10°C a 80°C .
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura utilizada es de 0°C a 50°C .
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la 5-(α -haloacetil)-8-sustituida-oxi-(1H)-quinolin-2-ona es la 5-(α -cloroacetil)-8-(fenilmetoxi)-(1H)-quinolin-2-ona y la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida formada es la 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.
7. Un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, que comprende:

(i) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor seleccionado de 2-propanol, 3-pentanol y ácido fórmico, en presencia de un agente quiral y una base seleccionada de trietilamina, tributil amina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y N,N-diisopropiletilamina, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-

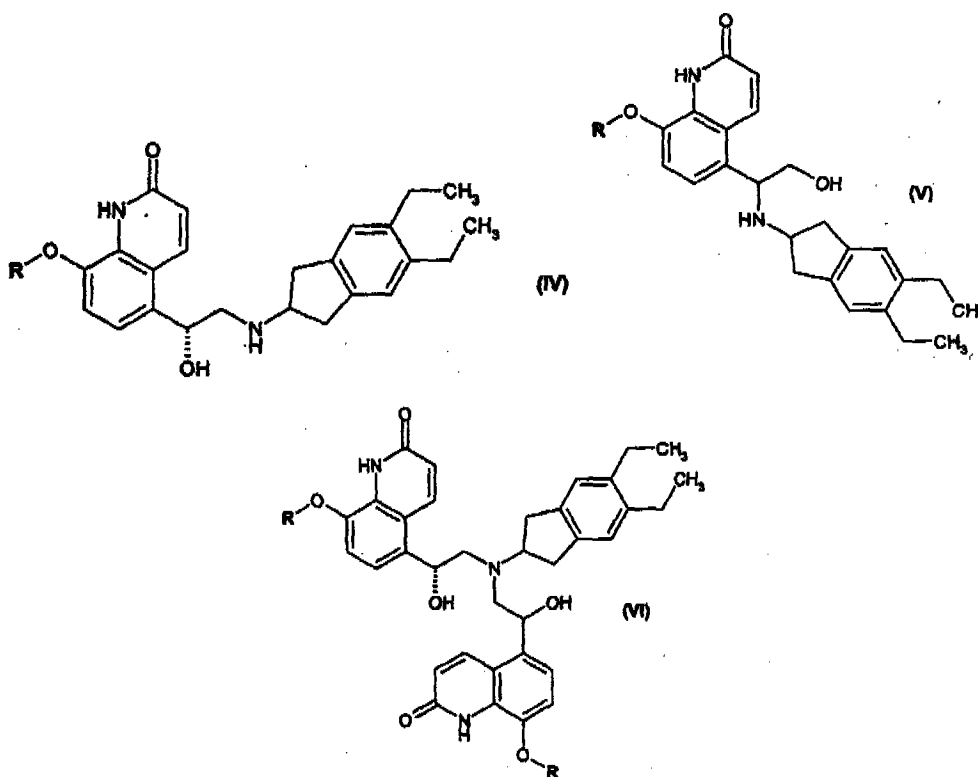
2-ona 8-sustituida, siendo dicho agente quiral el $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimen})$;

(ii) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida con una base seleccionada de etoxido, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de cesio, para formar un oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de Fórmula III:



en donde R es un grupo protector;

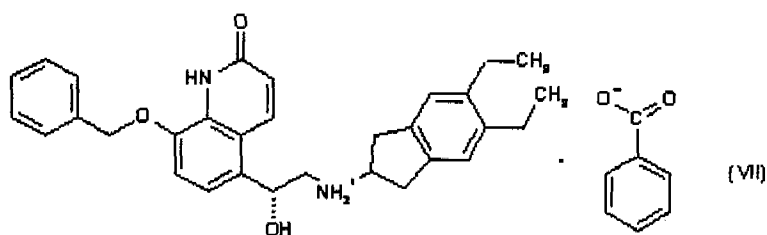
(iii) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de Fórmula III, en donde R es como se define anteriormente, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, y VI:



en donde R es un grupo protector;

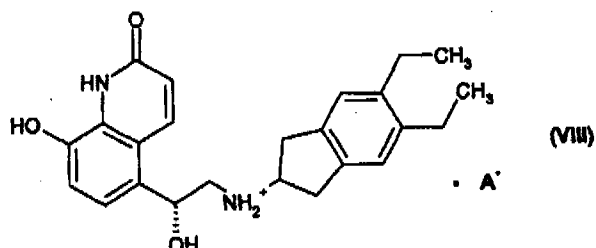
(iv) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (iii) con ácido benzoico para formar una sal correspondiente;

(v) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula VII:



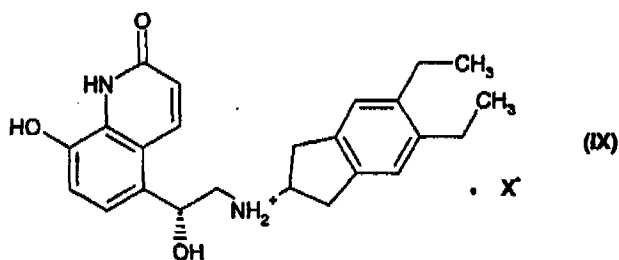
en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión;

(vi) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula VII para formar una sal que tiene la Fórmula VIII:



en donde A⁻ es un anión; y

(vii) tratar la sal que tiene la Fórmula VIII con un ácido, 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 IX:



en donde X⁻ es un anión.

8. Un proceso según la Reivindicación 7, en donde el agente reductor usado en el paso (i) es ácido fórmico y la base usada en el paso (i) es trietilamina.

9. Un proceso según la Reivindicación 7 u 8, en donde el ácido usado en el paso (vii) es ácido maléico, formando así el maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/75114 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 215/26**,
A61K 31/395, A61P 43/00, C07D 405/12, C07C 233/43,
C07D 215/22, C07C 215/80, 311/08

David [GB/GB]; 13 Thelton Avenue, Broadbridge Heath,
Horsham, West Sussex RH12 3LS (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP00/05058

(74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 2 June 2000 (02.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
9913083.3 4 June 1999 (04.06.1999) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): **NO-
VARTIS AG** [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058
Basel (CH).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

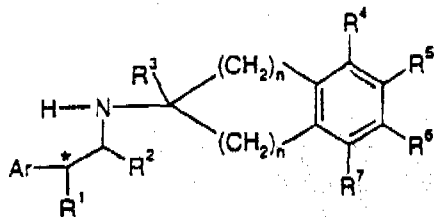
(71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

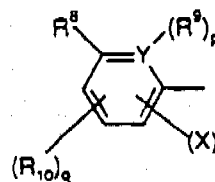
- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BETA2-ADRENOCEPTOR AGONISTS



(I)



(II)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt or solvate form, where Ar is a group of formula (II) Y is carbon or nitrogen and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, n, p, q and r are as defined in the specification, their preparation and their use as pharmaceuticals, particularly for the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases. The compounds of formula (I) in free, salt or solvate form, have β 2-adrenoreceptor agonist activity.

178
728

8-Methoxymethoxy-6-methyl-5-oxiranyl-1H-quinolin-2-one is obtained from 8-methoxymethoxy-6-methyl-5-vinyl-1H-quinolin-2-one

(186 mg) according to the last step of the procedure for Intermediate 12.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.38 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.09 (s, 1H).

Intermediate 15, (R)-2-(4-benzyloxy-3-nitrophenyl)-oxirane, is prepared according to the procedure of R. Hett et al, Tetrahedron Lett. (1997), 38(7), 1125-1128.

Intermediate 16 - (S)-8-Benzyloxy-5-oxiranyl-1H-quinolin-2-one

8-Benzyloxy-5-((S)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-1H-quinolin-2-one

(S)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine, 1M in toluene (0.30mL, 0.30mmol) is added to dry THF (tetrahydrofuran) (10mL) in an oven dried flask. Borane-THF complex, 1M in THF (3.05mL) is then added dropwise and the solution is stirred at room temperature for 15 minutes and then cooled to 0°C. 8-Benzyloxy-5-chloroacetyl-1H-quinolin-2-one (1.00g), prepared as described in WO95/25104, is then added in small portions over a period of 30 minutes. The reaction mixture is stirred at 0°C. The reaction is shown to be complete by TLC (thin layer chromatography) after 15 minutes. The reaction mixture is quenched with methanol (1mL), the solvent is removed *in vacuo* and the residue is partitioned between 0.2M H₂SO₄ (100mL) and CHCl₃ (100mL). The organic layer is dried over MgSO₄, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. Crystallised from ethyl acetate. TLC (silica, dichloromethane / methanol 25:1 R_f = 0.30).

(S)-8-Benzyloxy-5-oxiranyl-1H-quinolin-2-one

8-Benzyloxy-5-((S)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-1H-quinolin-2-one (0.55g) is dissolved in acetone (20mL). K₂CO₃ (0.58g) is added and the reaction mixture is refluxed. The reaction is shown to be complete by TLC after 18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (100mL). The organic layer is dried over MgSO₄, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. The product is triturated with diethyl ether, filtered and dried. TLC (silica, dichloromethane / methanol 25:1 R_f = 0.45).

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos Olarte
Apoderado

ASUNTO

Radicación 06 127752
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 005 **10503**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☒
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional PCT/EP2005/006686
Fecha de Presentación Internal. 21/06/05

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 63 - 126
1.2. Reivindicaciones: Folios 174 - 176
1.3. Prioridad: Presentada en Gran Bretaña el 22.06.04, bajo el número 0413960.6

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Preparación enantioselectiva del derivado de quinolina"

Según las reivindicaciones 1-9 se refiere a un procedimiento de síntesis de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas sustituidas, que comprende reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(alfa-haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un procedimiento de síntesis alternativo de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento reivindicado, el cual es enantioselectivo.

- Clasificación Internacional de Patentes C07 D 215/26

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 22.06.04, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0075114	"Agonistas del adrenoreceptor Beta-2"	14.12.00
D2	Tetrahedron Letters Vol.37, no. 45	"Nuevos catalizadores eficientes para hidrogenaciones por transferencia enantioselectivas"	1996
D3	Angewandte Chemie, International edition in English, Vol. 36, no. 3	"Precusores de catalizadores, catalizadores e intermediarios en la hidrogenación por transferencia promovida por Ru(II) entre alcoholes y cetonas"	1997

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- WO 0075114 enseña compuestos derivados de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-onas que son apropiadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades obstructivas respiratorias, dentro de su proceso de síntesis, para la obtención del intermediario 16, se aprecia un procedimiento de obtención de 8-benciloxi-5-(2-cloro-ihidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona a partir de 8-benciloxi-5-cloroacetil-1H-quinolin-2-ona con un catalizador THF-borano. Se aprecia que la diferencia con el procedimiento reivindicado es en el tipo de catalizador.
- Los artículos D2 y D3 enseñan que se pueden hidrogenar cetonas en medio básico de manera enantioselectiva mediante la utilización de catalizadores de rutenio, especialmente cimeno-Rutenio

Teniendo en cuenta el objeto de la presente solicitud, el cual es proveer un procedimiento enantioselectivo de obtención de quinolin-2-onas, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que un técnico medio

estaría en capacidad de tomar el procedimiento de síntesis de D1 y mediante sus conocimientos usuales en síntesis química tomar el catalizador de Ru(II) de D2 o D3, para llegar de manera evidente al procedimiento reivindicado con la expectativa de obtener una reducción enantioselectiva de las quinolin-2-onas.

Finalmente, no se aprecia un resultado sorprendente o mejorado del procedimiento de la presente solicitud en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

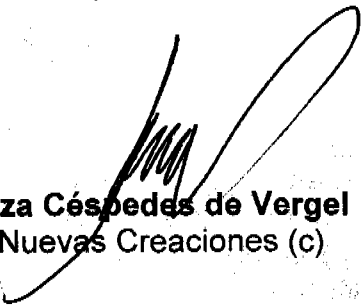
5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 0075114	1-9	Nivel Inventivo
D2	Tetrahedron Letters Vol.37, no. 45	1-9	Nivel Inventivo
D3	Angewandte Chemie, International edition in English, Vol. 36, no. 3	1-9	Nivel Inventivo

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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 120 AGO. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2844	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--