

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127752- -00007-0000

Fecha: 2010-11-12 16:51:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

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. 10503 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 289

DE FECHA 20 DE AGOSTO DE 2010

(SEGUNDO 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- El Examinador señala que la patente WO0075114 (D1), y los documentos: "Nuevos catalizadores eficientes para hidrogenación por transferencia enantioselectiva" (D2) y "Precursores de catalizadores, catalizadores e intermediarios en la hidrogenación por transferencia promovida por Ru(II) entre alcoholes y cetonas" (D3), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 enseña compuestos derivados de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-onas, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El Examinador señala específicamente que el proceso sintético para obtener el Intermediario 16, comprende la

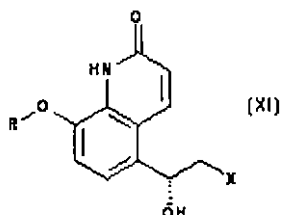
2

obtención del compuesto 8-benciloxi-5-(2-cloro-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona a partir de la reacción entre la 8-benciloxi-5-cloroacetil-1H-quinolin-2-ona y el catalizador THF-borano. El Examinador concluye que la única diferencia entre dicho proceso sintético y la presente invención radica en el tipo de catalizador.

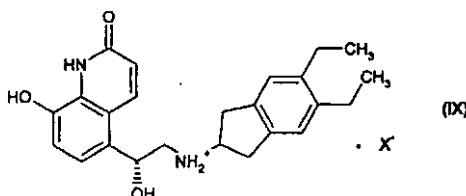
De otra parte, el Examinador indica que D2 y D3 enseñan la posibilidad de hidrogenar cetonas en medio básico de manera enantioselectiva mediante la utilización de catalizadores de rutenio, especialmente cimenio-Rutenio.

El Examinador concluye que la presente solicitud, que tiene por objeto proporcionar un procedimiento enantioselectivo para obtener quinolin-2-onas, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que la persona medianamente versada en la materia habría incorporado el catalizador de Ru(II) enseñado en D2 o D3, en el procedimiento revelado en D1, con la expectativa de obtener una reducción enantioselectiva de las quinolin-2-onas. Adicionalmente, el Examinador señala que no se aprecia ningún resultado sorprendente o mejorado derivado del procedimiento de la presente invención.

b- i) En primera medida, es importante resaltar que la presente invención se refiere a un proceso sintético a nivel industrial para preparar 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas, que con una alta pureza enantiomérica, y que resultan útiles como intermediarios para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. Dichas 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas tienen la siguiente fórmula



en donde R es un grupo protector y Z es un halógeno. A su vez, las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tienen la siguiente fórmula estructural:

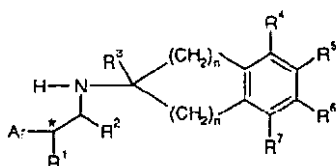


Así entonces, la presente invención se ocupa de resolver el problema de producir a **escala industrial** 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas, que proporcionen compuestos finales con una alta pureza enantiomérica y rendimiento. Los inventores resolvieron

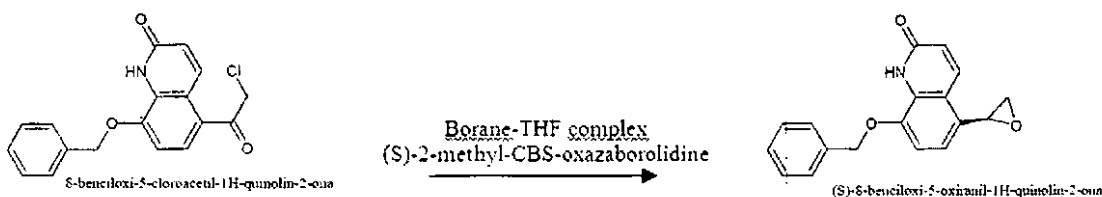
3

el problema haciendo reaccionar un 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas con cierto agente reductor en la presencia de un agente quirral particular y una base para producir dichos compuestos.

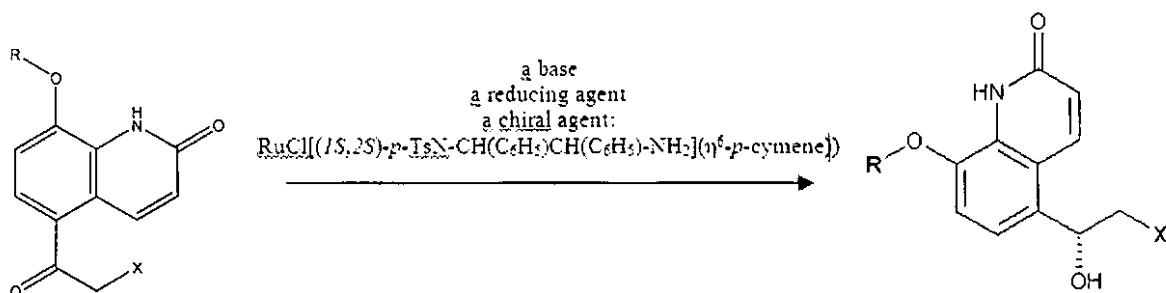
ii) Ahora bien, D1 revela compuestos de Fórmula I y su uso como agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, con la siguiente estructura:



El Intermediario 16, al que específicamente se refiere el Examinador, aparece en la siguiente reacción:

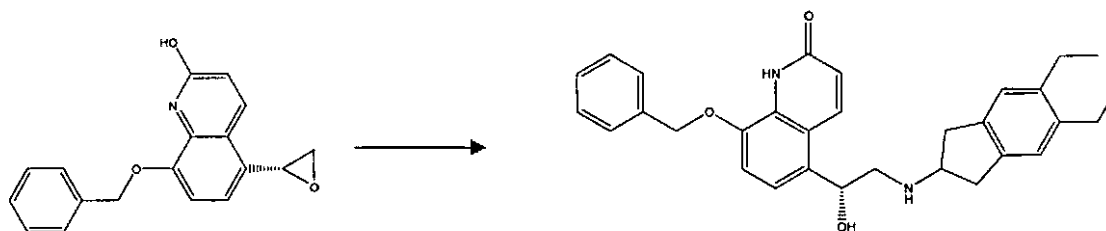


Claramente, la reacción para producir el Intermediario 16 no implica la obtención del sustituyente 2-halo-1-hidroxi-etilo (reducción del grupo OXO) en la posición 5 del núcleo quinoli-2-ona con la estereoquímica deseada, como se reivindica específicamente en la presente invención:



De hecho, contrario a la opinión del Examinador, considero respetuosamente que el arte previo más cercano a la presente solicitud es el Ejemplo 21 de D1, que claramente enseña la síntesis del compuesto 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, y su método de preparación a **escala laboratorio**. Este proceso hace reaccionar el (R)-benciloxi-5-oxiranilcarbostirilo con el 2-amino-5,6-dietilindano para formar el compuesto (R)-8-benciloxi-5-{(S)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-1H-quinolin-2-ona, el cual es desprotegido para producir del compuesto maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona:

K



Como se evidencia, el Intermediario 16 no se ve involucrado en la síntesis del compuesto del Ejemplo 21, y adicionalmente, el mismo intermediario tiene una estereoquímica incorrecta para los propósitos de la presente invención.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que la producción del Intermediario 16 no involucra los pasos de hacer reaccionar una 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas con cierto agente reductor en la presencia de un agente quiral particular y una base, para producir a escala industrial 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas.

Para ser más específicos en las diferencias entre D1 y la presente invención, es importante señalar que el proceso para elaborar el Intermediario 16 en D1 involucra la utilización del compuesto (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral. Por el contrario, la presente invención utiliza el compuesto $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimen})$ como catalizador, lo que en ningún momento se enseña o sugiere en D1, representando una clase muy diferente de catalizador quiral.

Adicionalmente, el proceso aquí reclamado utiliza 2-propanol, 3-pentanol o ácido fórmico como agente reductor, y como base la trietilamina, tributilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, N,N-diisopropil-etilamina, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, mientras que el proceso ilustrado en el Intermediario 16 de D1 no utiliza ninguno de estos compuestos.

En este punto es importante profundizar también en las diferencias de escala que se evidencian entre la presente invención y D1. El proceso ilustrado en D1 indicado por el Examinador, Intermediario 16, es un proceso a escala de laboratorio, no industrial, como en la presente invención, y por lo tanto, implica la utilización de técnicas como cromatografía de capa delgada y reactivos químicos muy peligrosos como ácido sulfúrico y cloroformo, que son completamente incompatibles con una síntesis química llevada a cabo a escala industrial.

- Teniendo en cuenta lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador cuando asegura que la única diferencia entre la presente invención y el Intermediario 16 ilustrado en D1, es el catalizador utilizado.

A la luz de lo enseñado en D1, una persona medianamente versada en la materia habría tenido que seguir los siguientes pasos para llegar a los compuestos de la presente invención:

- i) seleccionar el Intermediario 16;
- ii) reemplazar el Intermediario 16 con el enantiómero R;
- iii) cambiar el catalizador quirál de 2-metil-CBS-oxazaborolidina por el compuesto $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeño)}$; y
- iv) utilizar ciertas bases y agentes reductores con el fin de sintetizar las 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas a escala industrial.

No se entiende cómo el Examinado puede considerar la anterior secuencia de tareas de investigación como obvia y derivada a partir de D1, si evidentemente la carga experimental para llegar al resultado deseado es excesiva.

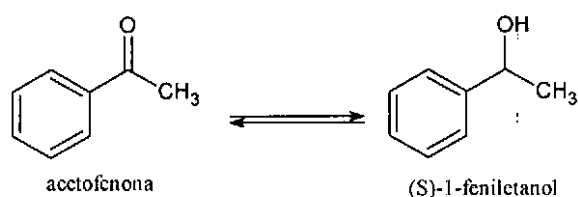
Según la aproximación del Examinador, los pasos arriba mencionados son obvios y hacen parte de la rutina del investigador, pero claramente, realizar dicha serie de cambios para preparar 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas, sólo es concebible una vez se conoce el proceso de la presente invención y se ha visto cómo funciona dicho proceso a partir de los ejemplos de la presente solicitud, es decir, el proceso resulta obvio después de ser diseñado. Sin embargo, un análisis en retrospectiva como el anterior, o tipo “hindsight”, debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención, ya que, en el presente caso, antes que la invención fuera desarrollada, el arte previo citado no contenía sugerencia alguna acerca de cómo sintetizar 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas. Asimismo, no existe ninguna “rutina” convencional que una persona medianamente versada en la materia pudiera simplemente seguir, para desarrollar los compuestos de la presente invención, incorporando todos los cambios anteriormente mencionados, sin la intervención de actividad inventiva alguna. Por ejemplo, nada en D1 llevaría a la persona medianamente versada en la materia a modificar el método ilustrado en el Ejemplo 21 para llegar al proceso sintético reclamado en la presente invención, siendo éste, adicionalmente realizado exitosamente a nivel industrial, mientras que las sugerencias y enseñanzas en D1 permiten concluir que el Ejemplo 21 no es idóneo para llevar a cabo a escala industrial/comercial, ya que el Ejemplo 21 no se sintetiza con un rendimiento y pureza enantiomérica aceptablemente alta.

6

iii) De otra parte, D2 divulga la conversión de acetofenona en (R)-1-feniletanol a escala de laboratorio, utilizando como catalizador el compuesto $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{-Cl}_2]_2$ y ciertos derivados de diaminoferrocenilo (formando agentes quirales de Fórmula II), en presencia de hidróxido de potasio y propan-2-ol. Es decir, nada en D2 ilustra compuestos de tipo 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas u 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas. Adicionalmente, nada enseña o sugiere que las 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas se convertirían (y no solo se podrían convertir) en 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas, en la presencia del catalizador $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$ y una base; menos aún, que dicha conversión resultaría en compuestos con una pureza enantiomérica y rendimiento lo suficientemente alto como para considerarse apropiado en un proceso a escala industrial.

En este punto, llamo respetuosamente la atención del Examinador a los resultados ilustrados en las Tablas 1 y 2 de D2. La enantioselectividad de las conversiones por hidrogenación de transferencia de la acetofenona mostradas en la Tabla 1 varía ampliamente entre 52% y 80%, dependiendo de diferencias sutiles en los derivados de diaminoferrocenilo usados (particularmente ver las entradas 2, 5 y 8). Por otro lado, en la Tabla 2 de D2 se puede observar que el reemplazo de la acetofenona por isopropilfenilcetona (cetona 12), siendo el ligando una aminosulfonamida (4d en la página 8168), genera una disminución significativa del 23%. El autor explica que dicha caída se debe a que la isopropilgenilacetona se encuentra estéricamente obstaculizada. De la anterior afirmación, una persona medianamente versada en la materia habría concluido que la enantioselectividad de moléculas más complejas y grandes, como las 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas, podría ser impredeciblemente diferente a aquella obtenida para la acetofenona.

Por último, D3 enseña el proceso para interconvertir acetofenona y (S)-1-feniletanol a escala de laboratorio. La hidrogenación de transferencia asimétrica de la acetofenona es catalizada por el complejo Ru^{II} -areno, formado por la mezcla entre $[\{\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\}_2]$, (S,S)-TsDPEN, hidróxido de potasio y propan-2-ol:



Así, además que nada en D3 se refiere a compuestos de tipo 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas o 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas, las diferencias estructurales entre la acetofenona, el (S)-1-feniletanol y los compuestos de la presente invención, permiten concluir que nada aseguraba a la persona medianamente versada en la

X

materia que podría utilizar el catalizador $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2\text{]}(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})$ en las reacciones reclamadas en la presente invención.

El primer párrafo de D3 enseña que ciertos derivados de 1,2-diaminas y β -aminoalcoholes pueden utilizarse como excelentes modificadores quirales, que proporcionan una alta reactividad y enantioselectividad. Sin embargo, y como se señaló anteriormente, las 5-(α -haloacetil)-8-oxosustituido-(1H)-quinolin-2-onas son estructuralmente complejas que la acetofenona.

Finalmente, nada en D2 y/o D3 enseña o sugiere cómo alcanzar una alta pureza enantiomérica y rendimiento en una síntesis **a escala industrial**. Es bien sabido que los procesos (y resultados obtenidos) llevados a cabo a nivel laboratorio de manera exitosa no necesariamente son reproducibles a una escala industrial. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D3, a lo sumo, habría estado predispuesta necesariamente a utilizar 1,2-diaminas y β -aminoalcoholes como modificadores quirales, como la única manera de obtener una alta reactividad y enantioselectividad, lo que no ocurre en las síntesis aquí reivindicada.

iv) No puede olvidarse que el Manual Andino de Patentes (MAP) enseña claramente que para determinar si el objeto de una solicitud de patente resulta obvio, es decir, que no posee nivel inventivo, debe determinarse si existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones.¹

En el presente caso, pareciese como si la SIC tratara únicamente en buscar elementos aislados en el estado de la técnica, como si de armar un rompecabezas se tratara, pero falla en demostrar cómo una persona versada en la materia hubiese empleado como punto de partida los documentos D1, D2 y D3, que independientemente o en combinación, no revelan información relevante que hubiese conducido al desarrollo de un proceso específico reivindicado.

En este punto vale la pena resaltar que como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.2.1. Página 77, último párrafo.

6

un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”² Claramente, la presente invención de ninguna manera es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica citado.

De otra parte, no es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica. En el presente caso, es incuestionable que el arte previo citado, independientemente o en combinación, no enseñan ni sugiere el procedimiento específico reivindicado aplicable a nivel industrial para preparar 8-oxosustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas con una alta pureza enantiomérica, y que resultan útiles como intermediarios para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Para la SIC resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido proponer el proceso reivindicado, sin considerar los aspectos descritos anteriormente. Sin embargo, este tipo de razonamiento corresponde abiertamente a un análisis retrospectivo o “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”³ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, en el presente caso no basta con citar la simple existencia de procesos químicos estereoespecíficos; deben citarse anterioridades que permitan deducir de manera obvia (que salte a la vista), la solución al problema planteado, es decir, el procedimiento específico de la invención.

² Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.2.1, página 78, párrafo 2.

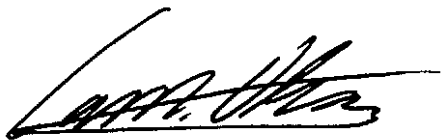
d

2. Finalmente, y en adición a las patentes concedidas en Australia, China, Argelia, Europa, Marruecos, México, Paquistán, Rusia, Singapur, Turquía y Sudáfrica, como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, para el concepto inventivo comprendido en la presente también ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de las oficinas de patentes en Hong Kong, Malasia, Malta y Nueva Zelanda.

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.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2844 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que 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