

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046279- -00005-0000

Fecha: 2012-02-02 16:54:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-046.279

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILO A PARTIR DE SUS RACEMATOS"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000042

RESPUESTA AL OFICIO No. 17381, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 418

DE FECHA 04 DE NOVIEMBRE DE 2011

(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. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 11 de mayo de 2011.

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- el método de separación en la etapa 2) de la Reivindicación 1, particularmente el término “métodos generales”, se ha limitado a un método de cromatografía en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con un alcohol como la fase móvil, de acuerdo con la antigua Reivindicación 7 (Reivindicación 16 original);
- se ha limitado el rango de temperatura de la etapa 2) de la Reivindicación 1 de acuerdo con la antigua Reivindicación 12 (Reivindicación 23 original) a 80°C-120°C;
- la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 15) es ahora dependiente de la nueva Reivindicación 1;
- se ha eliminado completamente el término “aproximadamente” del Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Se han eliminado las Reivindicaciones 7 y 12.

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 señala que la Reivindicación 1 de la presente solicitud no es clara, puesto que los términos “métodos estándares” y “aproximadamente”, no permiten determinar de manera adecuada el alcance de la solicitud. Particularmente respecto al término “métodos estándares” el Examinador anota que el Capítulo Descriptivo sólo proporciona soporte para un método de separación, el cual consiste en una cromatografía en adsorbentes quirales usando un sistema de lecho móvil simulado.

Adicionalmente, el Examinador señala que el rango de temperatura reclamado en la etapa 2) de la Reivindicación 1 es muy amplio, incluyendo temperaturas que ni siquiera son de calentamiento.

Por último, el Examinador argumenta que el compuesto de la Reivindicación 15 se obtiene mediante el proceso reclamado en la Reivindicación 1, y por lo tanto la Reivindicación 15 debe ser dependiente de la Reivindicación 1.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador respecto a las limitaciones y correcciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en las que se eliminó completamente el término “aproximadamente”, se limitó el término “métodos generales” en la etapa 2) de la Reivindicación 1 a un método de cromatografía que emplea un polisacárido quiral como la fase estacionaria y un alcohol como la fase móvil, y por último, se limitó el rango de temperatura de la misma etapa en la Reivindicación 1 a 80°C-120°C.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

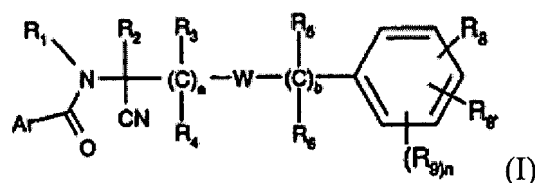
Adicionalmente, la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 15) ahora es dependiente de la Reivindicación 1.

3- a- El Examinador argumenta que las patentes US3401178 (D1) y WO2004000793 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala nuevamente que D1 divulga un método para la resolución de acetonitrilos que contienen un átomo de carbono cuaternario quiral, que comprende: la resolución de la mezcla racémica por medios conocidos; re-racemización de uno de los enantiómeros mediante catálisis básica; y resolución de la mezcla racémica del paso 2.

El Examinador encuentra que la única diferencia entre el método de D1 y la presente invención son los compuestos de partida, que no son exactamente los mismos.

De otra parte, el Examinador argumenta que D2, en sus páginas 15 y 16, divulga los isómero y mezclas racémicas de compuestos con la siguiente fórmula estructural:



los cuales corresponden a los compuestos sobre los que se aplica el método aquí reivindicado.

El Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia habría tomado el método divulgado en D1 y lo habría aplicado sobre los compuestos que se enseñan en D2, con la expectativa de que se obtuviera una mejor producción del enantiómero deseado, por lo cual la presente invención resulta obvia y carente de nivel inventivo.

Por último, en respuesta a mis argumentos presentados en mi respuesta al primer examen de fondo, el Examinador señala que a pesar de que aparentemente el método de la presente solicitud exhibe ventajas sorprendentes respecto al arte previo, la forma en la cual se encuentra reivindicado no permite diferenciarlo apropiadamente de la materia divulgada en D1.

b- i) En primer lugar llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado (ver puntos 1 y 2.b. del presente memorial), de tal forma que la presente invención divulga un proceso a gran escala para

la manufactura de nuevos enantiómeros específicos de Fórmula I, útiles como agentes antihelmínticos, que presenta los siguientes pasos:

- 1) el racemato un compuesto de amidoacetonitrilo de Fórmula I es separado en dos enantiómeros puros por cromatografía en donde un polisacárido quiral se usa como fase estacionaria y un alcohol como fase móvil, y el eutómero es recolectado;
- 2) el diastómero es re-racemizado usando catálisis básica en un solvente o una mezcla de solventes, a una temperatura entre 80°C y 120°C;
- 3) el racemato resultante es sometido una vez más al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

El proceso de la presente invención se caracteriza en que en el paso siguiente a la separación de la mezcla racémica, el enantiómero no deseado se racemiza en un medio que comprende una base y uno o más solventes específicos (especificados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) a una temperatura entre 80°C y 120°C. El compuesto racemizado puede ser separado de nuevo para recuperar los enantiómeros deseado e indeseado, y este proceso cíclico puede continuar hasta que la mayoría del compuesto se haya convertido en el enantiómero de interés.

Adicionalmente, y como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, las pruebas *in vitro* e *in vivo* del Anexo 1 demostraron que el isómero (+)-(R) es un compuesto casi totalmente inútil como antihelmíntico, mientras que el isómero (-)-(S) es muy eficiente en el control de helmintos (concentración de 0,32mg/Kg, del isómero (-)-(S) para eliminar completamente el *Haemonchus contortus* (HC) y *Trichostrongylus colubrifomis* (TC) *in vitro* e *in vivo*). Ninguna persona medianamente versada en la materia habría podido predecir dicha diferencia extraordinaria en la eficacia.

ii) Respecto al arte previo citado por el Examinador, es importante resaltar nuevamente que D1 divulga un proceso para la racemización de compuestos que difieren significativamente de los compuestos objetivo de la presente invención, particularmente se presentan las siguientes diferencias:

A) el átomo de carbono asimétrico de todos los compuestos de D1 sostiene un grupo bencilo en lugar de un grupo fenoximetilo, como en los compuestos de la invención aquí reivindicada.

B) los compuestos de Fórmula I usados en la presente invención comprenden un grupo fuertemente atractor de electrones, como son los grupos haloalcoxi,

haloalquiltio, haloalquilsulfinil o haloalquilsulfonil; dichos grupos no están presentes en los compuestos del proceso divulgado en D1.

Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, el Anexo 2 demuestra que las diferencias estructurales anteriormente enunciadas ejercen una fuerte influencia en la reactividad de las moléculas, y por lo tanto, cuando se utilizan las condiciones de reacción ilustradas en D1 en los compuestos de la presente invención, la re-racemización no ocurre. Por el contrario, se forma una estructura oxazolina entre los dos anillos fenilo, y nuevamente, el compuesto resultante no es útil para realizar una conversión posterior al enantiómero activo puro.

Por su parte, D2 divulga la posibilidad de separar los compuestos de Fórmula I en dos enantiómeros mediante métodos conocidos, como cristalización fraccionados, destilación y/o cromatografía. Sin embargo, de acuerdo con las enseñanzas de dicho documento, el 50% del enantiómero no activo siempre debe ser desechado. Por lo tanto, nada en D2 enseña o siquiera sugiere que el diastómero puede ser re-racemizado usando una catálisis básica en un solvente o una mezcla de solventes, a una temperatura dada, como aquí se reclama.

Por el contrario, al llevar a cabo el método aquí reivindicado dicho enantiómero no activo es re-racemizado y retorna al proceso de manufactura del enantiómero activo. Si el método se realiza de forma cíclica, todo el producto es finalmente convertido al enantiómero desado/activo, y contrario a lo divulgado en D2, no es necesario desechar el enantiómero no activo sino re-racemizarlo.

iii) Teniendo en cuenta los anteriores elementos técnicos, es claro que las enseñanzas de D1 alejan a la persona medianamente versada en la materia del proceso para re-racemizar de manera exitosa los compuestos de la Fórmula I aquí reivindicado. Es decir, las diferencias estructurales de los compuestos aquí reivindicados y aquellos sobre los cuales se realiza el método de D1, no permiten simplemente ser intercambiados en ambos procesos, puesto que, como se demostró, no es posible seguir las enseñanzas de D1 para re-racemizar exitosamente los compuestos de la presente invención.

A lo sumo, una persona medianamente versada en la materia encontraría en el arte previo una invitación a emplear herramientas conocidas en la técnica para investigar la existencia de métodos alternativos que puedan exhibir propiedades mejoradas, sin ninguna garantía de éxito.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

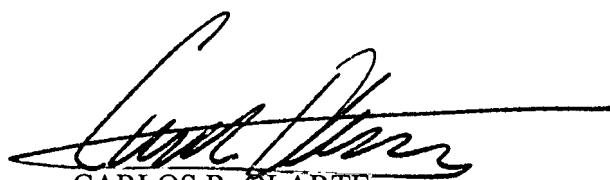
Los resultados proporcionados en mi respuesta al primer examen de fondo demuestran que el método aquí reivindicado demuestra ventajas inesperadas respecto al método divulgado en el arte previo más cercano, lo cual se encuentra de acuerdo con los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), que establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, no sólo el método desarrollado es impredecible, sino también la actividad proporcionada por los enantiómeros purificados a través de dicho método es inesperada, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

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 Estados Unidos (US748751), México (MX266960), Australia y Rusia.

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. 2227 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga 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

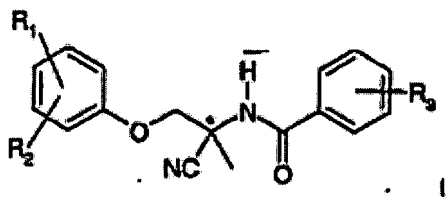
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de amidoacetonitrilo de Fórmula



en donde

R₁ y R₂ independientemente uno del otro, significan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfoniloxi-C₁-C₆, haloalquilsulfoniloxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alqueniltio C₁-C₆, haloalqueniltio C₁-C₆, alquenilsulfinilo C₁-C₆, haloalquenilsulfinilo C₁-C₆, alquenilsulfonilo C₁-C₆, haloalquenilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C₁-C₆, haloalquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, insustituido o sustituido una a cinco veces con fenilo, insustituido o sustituido con fenoxi de una a cinco veces, insustituido o sustituido con fenilacetilenilo de una a cinco veces, insustituido o sustituido con piridiloxi de una a cuatro veces, insustituido o sustituido con piridilo de una a cuatro veces o insustituido o sustituido con naftilo de una a siete veces, los sustituyentes en cada caso son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; y

R³ significa haloalcoxi C₁-C₂, haloalquilsulfonil C₁-C₂, haloalquilsulfinilo C₁-C₂, o haloalquiltio C₁-C₂;

caracterizado porque:

1) el racemato es separado en dos enantiómeros puros por cromatografía, en donde un polisacárido quiral se usa como fase estacionaria y un alcohol como fase móvil, y el eutómero es recolectado,

2) el distómero es re-racemizado usando catálisis básica en un solvente o una mezcla de solventes de uno o más solventes, seleccionados del grupo que consiste en un hidrocarburo aromático, heteroaromático, alifático y alicíclico; un hidrocarburo halogenado; un alcohol; un éter; un éster; una cetona; una amida y un nitrilo, a una

temperatura entre 80°C y 120°C; y

3) el racemato resultante es sometido una vez más al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

2. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, independientemente uno de otro, significan halógeno, haloalquilo C₁-C₄ o CN.

3. Un método para la preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, independientemente uno de otro, significa trifluorometil o CN.

4. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R₃ significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

5. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, independientemente uno de otro, significan trifluorometilo o CN; y R₃ significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

6. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1 para la preparación de (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanil benzamida a partir del racemato de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida de conformidad con la Reivindicación 1.

7. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 7, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil.

8. Un método para la preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que la reacción de re-racemización del diastómero se lleva a cabo en un solvente o mezcla de solventes seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, piridina, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol tert butanol,

9

dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tert-butilmetiléter, etilenglicol monometiléter, etilenglicol monoetiléter, etilenglicol dimetiléter, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metilacetato, etilacetato, tert-butilacetato, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilforforamida, acetonitrilo y propionitrilo.

9. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en tetrahidrofurano o dioxano.

10. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en presencia de cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc.-butanolato de potasio.

11. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil y la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en dioxano y en presencia de cianuro de sodio a 101°C.

12. Un método de acuerdo con la Reivindicación 13 para la preparación de (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida a partir del racemato del racemato del mismo.

13. El compuesto (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida, obtenido a través del método de preparación de la Reivindicación 1.