

OLARTEMOUR

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129402- -00009-0000

Fecha: 2012-09-25 09:32:12
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 7

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-129.402

Solicitud de patente de invención titulada: “PROCEDIMIENTO PARA HACER N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE PARTIDA PARA LA MISMA”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2008/000200

RESPUESTA AL OFICIO No. 07738, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 253

DE FECHA 16 DE MAYO DE 2012

(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 de prórroga 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 presentado al momento de radicar la solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 20 a 78; y
- en la Reivindicación 1 se limitó la temperatura de formación de la mezcla a -10°C;
- en la Reivindicación 2 se limitó la temperatura de formación de la mezcla a -15°C;

- se elimina la expresión “hasta que la reacción se completa o casi se completa” de la Reivindicación 10;
- se elimina el término “aproximadamente”.

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- La Examinadora argumenta que las reivindicaciones carecen de unidad de invención, ya que el proceso de las Reivindicaciones 1 a 19 no tiene relación con el proceso de las Reivindicaciones 20 a 46 y 58 a 78, ni con el proceso para preparar 2-metil triptamina de las Reivindicaciones 47 a 57.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se identifica un único concepto inventivo al reclamar exclusivamente un método para preparar N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

3. a- i) La Examinadora señala que la patente WO0222577 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 revela un proceso para preparar N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, y afirma que la única diferencia es la temperatura de refrigeración. Además, según la Examinadora anota que tratar de aumentar la eficiencia usando una temperatura de refrigeración de -15 ° C, es habitual en estos tipos de procesos de síntesis.

La Examinadora concluye que una persona del oficio medianamente versada en la materia, buscando producir el compuesto de interés y siguiendo las enseñanzas de D1, habría utilizado NaOH a bajas temperaturas (-15 ° C) e hidroxilamina, para obtener el rendimiento y la pureza esperados.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclama un método para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

- (a) combinar hidróxido de sodio y sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-metil}fenil)-acrílico para formar una mezcla a una temperatura de -10°C; y subsecuentemente;
- (b) agregar hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo, en el que se demuestra que la invención reivindicada tiene un muy alto rendimiento, de más del 99%, lo que resulta completamente impredecible a partir del arte previo citado.

ii) Ahora bien, en cuanto a D1, me permito señalar que el Ejemplo P3 ilustra un método para producir N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida mediante la adición de 1.0M NaOH a una solución helada de metil éster clorhidrato del ácido 3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenoico y NH₂OH.

De la comparación de D1 y la presente invención se pueden relatar las siguientes diferencias principales:

- en la presente invención la secuencia de adición es diferente, ya que primero se mezcla la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-acrílico con NaOH a una temperatura de menos de -10°C, y luego se añade NH₂OH a la mezcla;
- D1 no proporciona enseñanzas o sugerencias conducentes a la utilización específica de una temperatura de -10 ° C o menos;
- el proceso de D1 produce mayores cantidades de subproductos resultantes a partir de la adición de NH₂OH a la posición beta del éster alfa beta insaturado;
- el proceso de D1 ofrece un rendimiento menor y un perfil de pureza menor, ya que el éster metílico del ácido acrílico se hidroliza antes de que pueda reaccionar con NH₂OH (ver Capítulo Descriptivo, página 2 y Ejemplo 1);
- el proceso de D1 no genera un producto final con una pureza suficientemente apta para fines farmacéuticos, por lo que requiere operaciones de purificación adicionales, consumiendo más tiempo y

A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

correspondiendo a un proceso que se limita a pequeña escala (ver Capítulo Descriptivo, página 2 y Ejemplo 1).

De acuerdo con el anterior análisis, una persona medianamente versada en la materia que tiene como tarea preparar N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida con una pureza superior, apta para la fabricación de medicamentos, no habría encontrado en D1 sugerencia o enseñanza alguna que lo motivara a desarrollar un método con una secuencia de adición y una condición de temperatura como las reclamadas en la presente invención.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D1 motivaría a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar un método de preparación como el reclamado, y que exhiba los efectos técnicos indicados.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un método para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) combinar el hidróxido de sodio y sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-metil]fenil)-acrílico para formar una mezcla a una temperatura de menos de -10°C; y subsecuentemente (b) agregar hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.
2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la temperatura del paso (a) es menor que -15°C.
3. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico se proporciona en forma de una suspensión en metanol.
4. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se proporciona en la forma de una solución en metanol.
5. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se agrega a una sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-metil]fenil)-acrílico durante aproximadamente 30 minutos.
6. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se utiliza en una cantidad que varía de 2.5 a 3.5 equivalentes.
7. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se suministra en la forma de una solución en agua.
8. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se utiliza en una cantidad que varía de 4 a 13 equivalentes.
9. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se agrega a la mezcla durante aproximadamente 30 minutos.

6

10. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, que además comprende el paso de agitar a la temperatura del paso (a).
11. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende además el paso (c) de cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.
12. El método de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el paso (c) comprende los sub-pasos de:
 - (c1) calentar la mezcla de reacción formada en el paso (b);
 - (c2) agitar la mezcla de reacción;
 - (c3) agregar agua a la mezcla de reacción;
 - (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado;
 - (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que varía de 10 a 11;
 - (c6) agregar cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado;
 - (c7) agitar el filtrado hasta que se presenta una suspensión;
 - (c8) ajusta el pH de la suspensión a un pH que varía de 8.5 a 9; y
 - (c9) agitar la suspensión.
13. El método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde todos los sub-pasos (c1) a (c9) se conducen a la temperatura obtenida por el calentamiento del sub-paso (c1).
14. El método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía de 0°C a 25°C.
15. El método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde los sub-pasos (c1) y (c2) se repiten para obtener un calentamiento gradual.
16. El método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el pH del filtrado se ajusta a un pH que varía de 10.3 a 10.7 en el sub-paso (c5).
17. El método de acuerdo con la Reivindicación 11, que además comprende el paso (d) de aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.
18. El método de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde el paso (d) comprende los sub-pasos de: (d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-

X

il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada del paso (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

19. El método de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde una torta de filtro obtenida en el sub-paso (d1) se lava.
