



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
**“SÍNTESIS DEL (S)-6-HIDROXITRIPTÓFANO Y
DERIVADOS DEL MISMO”**

Asunto: Respuesta al oficio No. 19545 de 30 de noviembre de 2023

Expediente No. NC2021/0007237

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de **HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH** doy respuesta al Oficio No. 19545 de 30 de noviembre de 2023, bajo los siguientes términos:



1. Reivindicaciones relativas a un uso

En respuesta a lo mencionado por el Examinador, se han eliminado las reivindicaciones 11 a 15 por ese motivo.

2. De la solicitud de patente

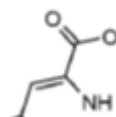
2.1. Reivindicaciones y descripción

Según la Oficina, la reivindicación 1 presenta un problema de claridad ya que reivindica un método que implica la síntesis de dos compuestos diferentes: (S)-6-Acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) y (S)- 6-hidroxitriptófano. Supuestamente la síntesis no es clara ya que no se establece una relación directa, ni se especifica que la síntesis de uno de estos compuestos se logra a partir del otro, y tampoco se indica que se utilicen como intermediarios mutuos. Supuestamente, según los ejemplos proporcionados en la descripción se evidencian dos rutas de síntesis (ver página 2 del OA), pero no se observa relación técnica entre los compuestos. El examinador sugiere presentar una “descripción más precisa, detallada y específica” del proceso de síntesis que se pretende proteger.

En respuesta a esta objeción se desea aclarar en primer lugar y teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas, que la reivindicación 1 define un procedimiento que se caracteriza esencialmente porque un compuesto aminoácido olefínico de partida (también llamado precursor) se somete a una etapa de hidrogenación enantioselectiva (es decir, que se introduce hidrógeno sobre el doble enlace presente en el compuesto aminoácido de partida de forma enantioselectiva, esto es de forma que se obtiene una forma enantiómera de las dos posibles) catalizada por un catalizador quiral.



Lo esencial del procedimiento es conseguir la adición enantioselectiva de hidrógeno sobre un compuesto que contiene la estructura de un aminoácido olefínico.



Este procedimiento reivindicado que comprende esta etapa se emplea para obtener uno u otro de los compuestos que se definen en la reivindicación 1

(S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550)

(S)-6-hidroxitriptófano

En este punto y en respuesta a esta objeción el solicitante desea argumentar que en nuestra opinión el experto entiende, a partir del contexto de la descripción, que la etapa de hidrogenación selectiva de enantiómeros de un compuesto de partida aminoácido olefínico, catalizada por un catalizador quiral, es compartida y común a ambos compuestos:

(S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) y (S)-6-hidroxitriptófano.

El experto entiende además que ambos compuestos sintetizados mediante hidrogenación selectiva de enantiómeros de un compuesto de partida aminoácido olefínico representan bloques de construcción para la síntesis de amatoxinas y, además, de conjugados anticuerpo-amatoxina.

Por lo tanto, ambos compuestos mencionados en la reivindicación 1 comparten el concepto inventivo de dicho paso de hidrogenación enantioselectiva catalizada por un catalizador quiral en el método de síntesis definido en la reivindicación 1. Por estas razones, el solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la conclusión de que la reivindicación 1 se considera poco clara.



Además el examinador considera que la reivindicación 1 no es concisa porque los términos “un compuesto precursor olefínico” y “un catalizador quiral” comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, y el examinador sugiere agruparlos alternativas.

Con todo el respeto el solicitante ha limitada el precursor a aminoácido olefínico y desea remitir al examinador al soporte respectivo en la descripción, por ejemplo, en particular, a la página 17, Tabla 1 y las reivindicaciones 3 y 4 en la solicitud presentada originalmente (texto en español) para catalizadores quirales para hidrogenación; y a las páginas 8/9 de la descripción de los precursores olefínicos.

El examinador observa que las reivindicaciones 1, 5, 6 y 7 indican un “uso”, que podría interpretarse como el uso de los compuestos reivindicados, y aclara que los “usos” no constituyen características técnicas que definan la invención y, en general, no están sujetos a patentabilidad. El examinador sugiere “suprimirlo o realizar las modificaciones correspondientes”.

Para superar esta objeción, se ha eliminado el aspecto de "uso" de las reivindicaciones 1, 5 y 6. Además se ha eliminado la reivindicación 7.

Las reivindicaciones 1, 8 y 9 supuestamente utilizan el término “al menos”, que se considera impreciso y se sugiere reemplazarlo por un término preciso.

Se ha eliminado la frase “al menos” en dichas reivindicaciones.



La reivindicación 2 supuestamente utiliza la expresión "preferiblemente", que precede a una característica no es limitativa, porque hace que la característica sea opcional y no limita el alcance de la reivindicación.

El término "preferiblemente" en la reivindicación 2 se ha eliminado porque quedó obsoleto en el conjunto de reivindicaciones modificado.

Supuestamente, las reivindicaciones 3, 4 y 5 no son claras porque mencionan una lista de compuestos mediante numeración y nomenclatura que, si bien es conocida en el campo técnico, requiere de una descripción completa y transparente para identificar con precisión a qué tipo de compuestos se refiere.

Las listas de compuestos en las reivindicaciones 3 y 4 anteriores (ahora nuevas reivindicaciones 4 a 5 modificadas) se relacionan con catalizadores quirales y son claras en nuestra opinión: ahora se han añadido las respectivas fórmulas estructurales que especifican de forma precisa y clara los compuestos individuales.

Supuestamente, las reivindicaciones 5 y 6 reivindican la síntesis del precursor olefínico como parte de la invención, lo que no puede aceptarse como una característica técnica esencial, ya que la invención se centra en la síntesis de dos compuestos específicos. Ahora bien, la inclusión de la síntesis de un tercer compuesto podría implicar falta de un concepto común de invención.

En respuesta el solicitante desea argumentar que las reivindicaciones 5 y 6 son reivindicaciones dependientes, que directa o indirectamente se refieren a la reivindicación principal y que incluyen por tanto las características técnicas de la que dependen. Estas reivindicaciones 5 y 6 representan una limitación de la enseñanza técnica de la reivindicación principal. La redacción actualmente modificada ("la



síntesis de dicho precursor de aminoácido olefínico comprende el compuesto...”) deja claro que el objeto de las reivindicaciones 5 y 6 no es un “tercer compuesto”, sino una especificación adicional de cómo el compuesto de partida (o precursor) aminoácido olefínico se proporciona para el método de síntesis de (S)-6-Acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) y (S)-6-hidroxitriptófano. Por tanto, no hay razón para que ello implique una falta de concepto común de la invención.

La reivindicación 10 supuestamente reivindica numerosos derivados que no están relacionados por un concepto común, lo que genera falta de claridad y dificulta la interpretación de la invención, al parecer reivindicar múltiples invenciones sin un objeto particular en común.

En respuesta a esta objeción se ha eliminado la reivindicación 10.

3. Examen de Patentabilidad

3.1. Novedad

El examinador plantea una objeción por falta de novedad en vista del D1 (= NC2020/0001259 = **WO2019030173**), que tiene fecha anterior, pero cuya publicación es posterior (fecha de prioridad: 07.08.2017; publicado: 18.02.2020).

Para demostrar la falta de novedad, el examinador se refiere a la Tabla comparativa bajo el punto **7.1 Novedad** (página 5 de 8) en la Acción Oficial con respecto a la materia objeto de la reivindicación 1 de la presente invención (procedimiento de síntesis), y se refiere a la Tabla comparativa en la página 6 de 8 con respecto a la materia objeto de la reivindicación 10 de la presente invención (compuesto HDP30.2550).



Sin embargo, discrepamos respetuosamente y consideramos que D1 no anticipa el objeto de la presente invención en su versión de reivindicaciones modificada.

En primer lugar, en relación con la reivindicación 1, el objeto que se muestra en la Tabla comparativa bajo el punto 7.1 Novedad (página 5 de 8) de D1 es un método de síntesis de un compuesto de 7'-hidroxitriptófano, y no un método de síntesis de un (S) -6-Acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o un compuesto de (S)-6-hidroxitriptófano. Más importante aún, el método de síntesis que se muestra en dicha Tabla en el punto 7.1 Novedad (página 6 de 8) no se refiere a un método de síntesis que comprende una hidrogenación selectiva de enantiómeros como en la reivindicación 1 de la presente invención.

En segundo lugar, en relación con la reivindicación 10, en referencia a lo mostrado en la Tabla comparativa en el punto 7.1 Novedad (página 6 de 8) de D1, si bien el compuesto divulgado de D1 es HDP30.2550, este último no anticipa el método particular de síntesis de HDP30.2550 mostrado en la presente invención como se reivindica actualmente. Además, cualquier reivindicación relacionada con el compuesto HDP30.2550 **per se**, se ha eliminado del conjunto presente de reivindicaciones.

En conclusión, consideramos que la presente invención tal como está actualmente modificada no está anticipada ni prevista en D1.

Conclusiones

Con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado



las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

Chemical structures of three indole derivatives:

I: Indole ring with a benzyl ether group at position 6, an NR_3 group at position 1, and a side chain at position 3 consisting of a vinyl group attached to a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with an OR_1 group and an NHR_2 group.

II: Indole ring with a benzyl ether group at position 6, an NR_3 group at position 1, and a side chain at position 3 consisting of a vinyl group attached to a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with an NHR_4 group and an NHR_2 group.

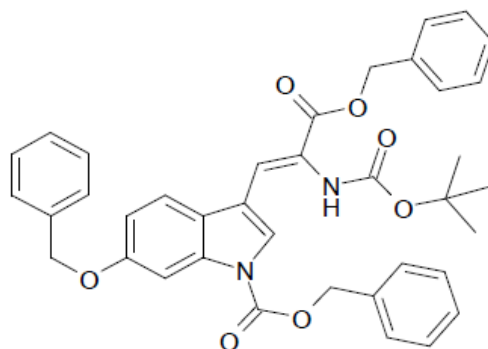
III: Indole ring with a benzyl ether group at position 6, a Cbz group at position 1, and a side chain at position 3 consisting of a vinyl group attached to a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a CO_2Bn group and an NHBoc group.

R1 se selecciona entre: H, alquiler, alquenoilo, arilalquiler opcionalmente
sustituido.

R3 se selecciona entre: los grupos N-protectores Boc, Cbz,

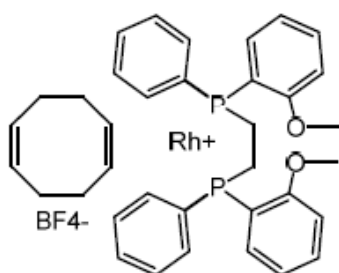
R4 es un residuo aminoácido.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho precursor olefínico es un precursor aminoácido olefínico, preferentemente en el que dicho precursor olefínico es el compuesto HDP 30.2824.

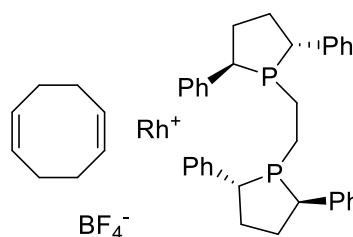


HDP 30.2824

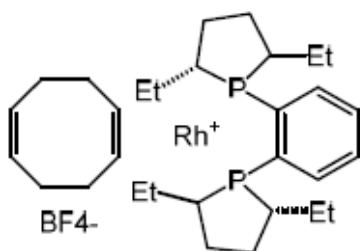
43. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que dicho catalizador quiral es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto HDP 30.2758, (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-alquilo (CF_3SO_3^-) y (R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-)



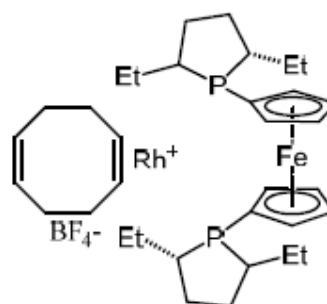
HDP 30.2758



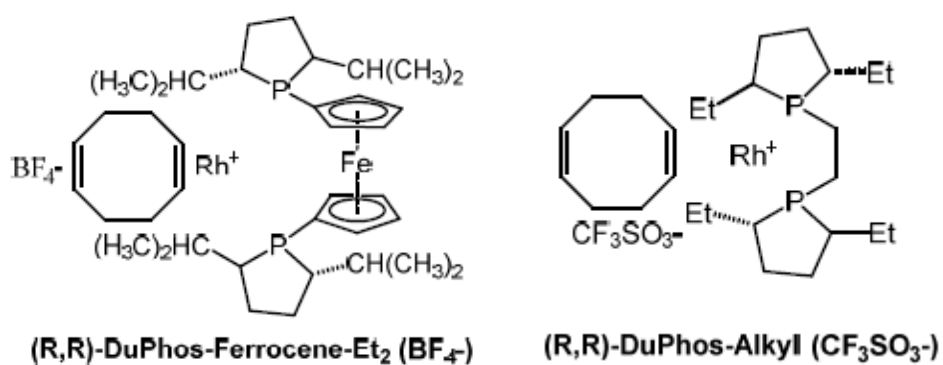
(R,R)-Phenyl-DuPhos-Alkyl (BF_4^-)



(R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-)

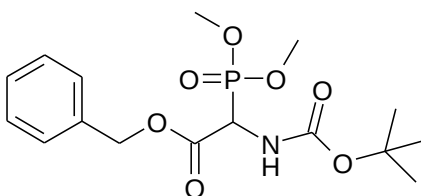


(R,R)-DuPhos-Ferrocene (BF_4^-)



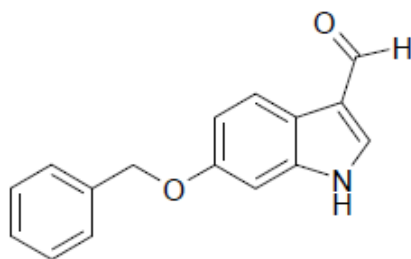
[54.](#) El procedimiento de acuerdo con la reivindicación [43](#), en el que dicho catalizador quiral es el compuesto HDP 30.2758 o (R,R)-Et-DUPHOS (BF₄⁻).

[65.](#) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-[54](#), en el que [la síntesis de](#) dicho precursor [aminoácido](#) olefínico [comprende se sintetiza mediante el uso de](#) del compuesto HDP 30.2822



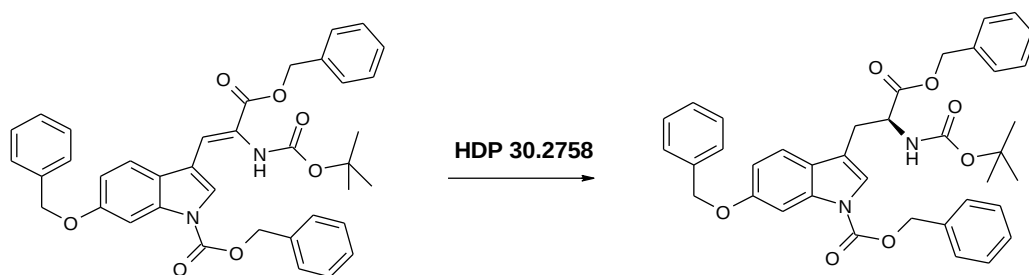
[HDP 30.2822.](#)

[76.](#) El procedimiento de acuerdo con la reivindicación [65](#), en el que [la síntesis de](#) dicho precursor [aminoácido](#) olefínico [comprende se sintetiza adicionalmente mediante el uso de](#) del compuesto B



Compuesto B

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la etapa de hidrogenación enantioselectiva

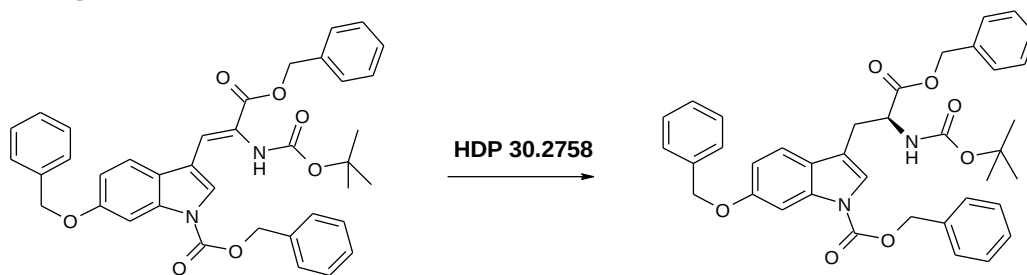


HDP 30.2824

HDP 30.2826

es catalizada por un catalizar quiral seleccionado del grupo que consiste en HDP 30.2758, (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-alquilo (CF_3SO_3^-) y (R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-).

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la etapa de hidrogenación enantioselectiva

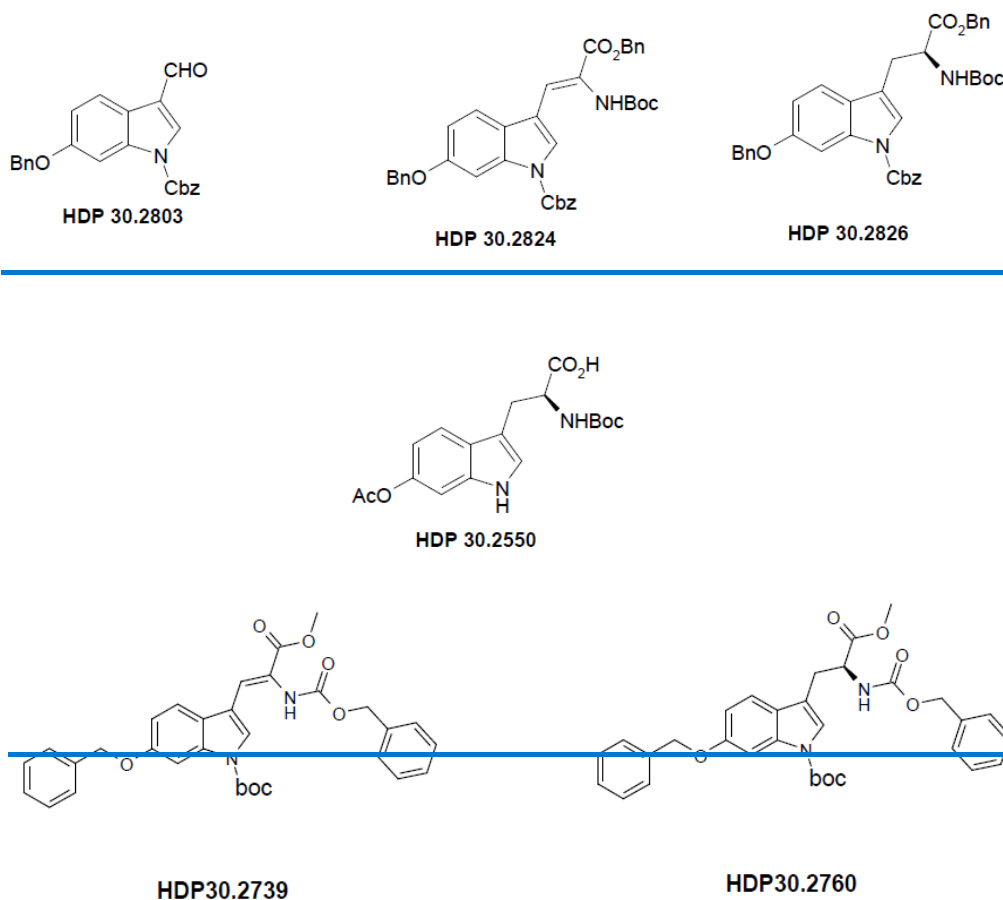


HDP 30.2824

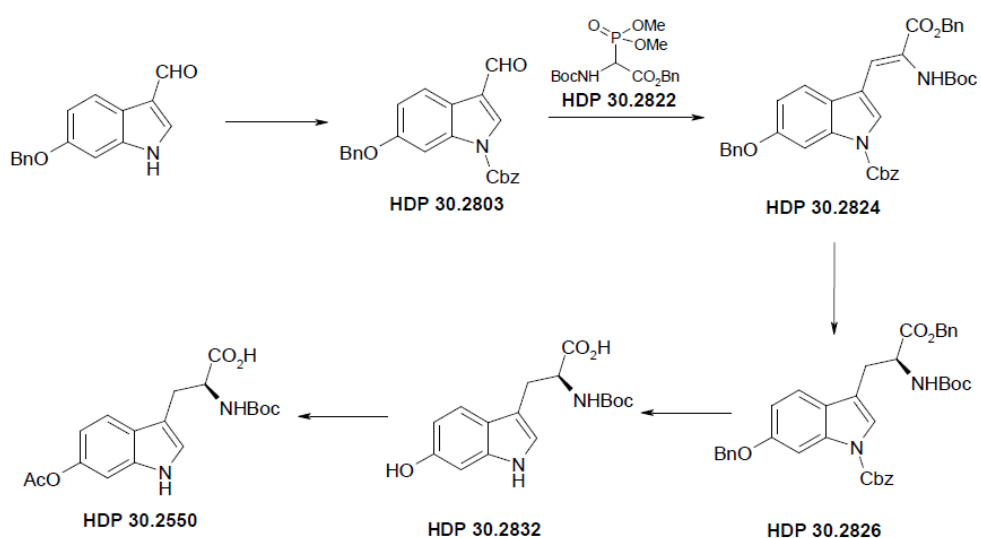
HDP 30.2826

es catalizada por un catalizar quiral tetrafluoroborato de ciclooctadieno-1,5 [(R,R)-DIPAMP] rodio (HDP 30.2758).

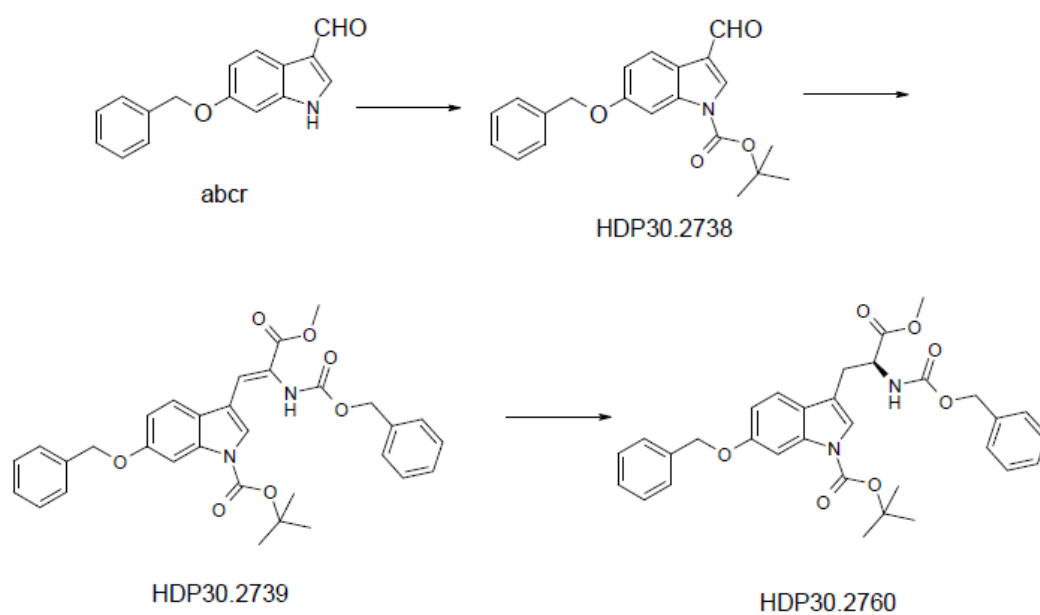
~~7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho procedimiento comprende el uso de al menos un compuesto de partida o un compuesto intermedio seleccionado entre el grupo que consiste en~~

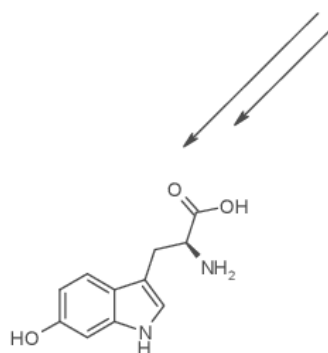


108. El procedimiento para la síntesis del (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~97~~, en el que dicho procedimiento comprende ~~al menos~~ las siguientes etapas:



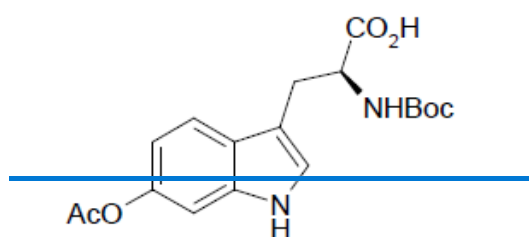
[119](#). El procedimiento para la síntesis del (S)-6-hidroxitriptófano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-[97](#), en el que dicho procedimiento comprende ~~al menos~~ las siguientes etapas:





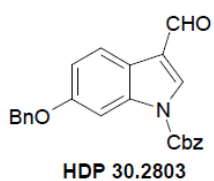
(S)-6-hidroxi-triptófano

10. ~~El (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-N-triptófano (HDP 30.2550),~~

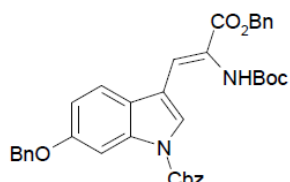


HDP 30.2550

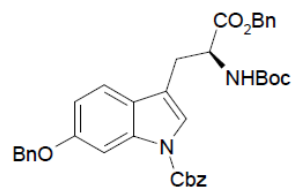
~~o cualquiera de los compuestos precursores o derivados seleccionados entre el grupo que consiste en~~



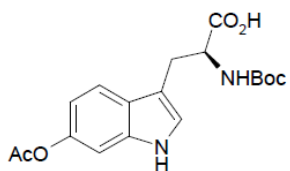
HDP 30.2803



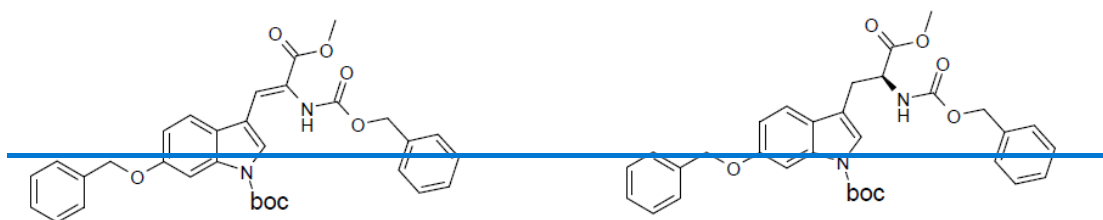
HDP 30.2824



HDP 30.2826

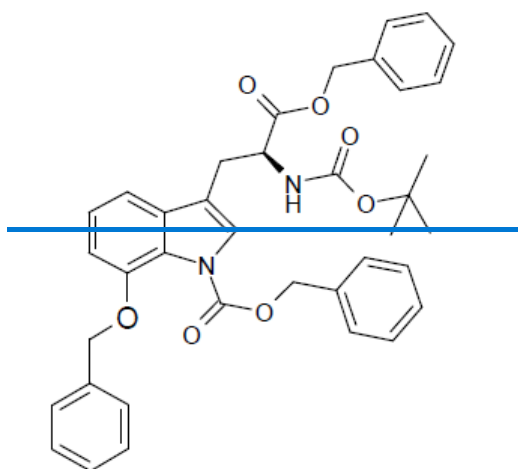
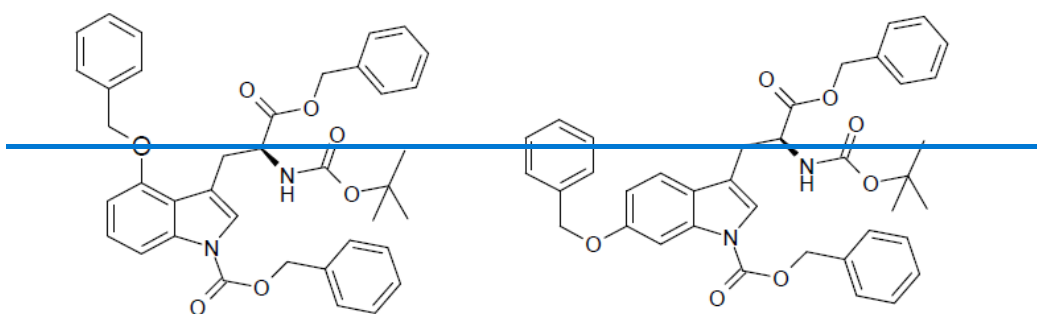


HDP 30.2550



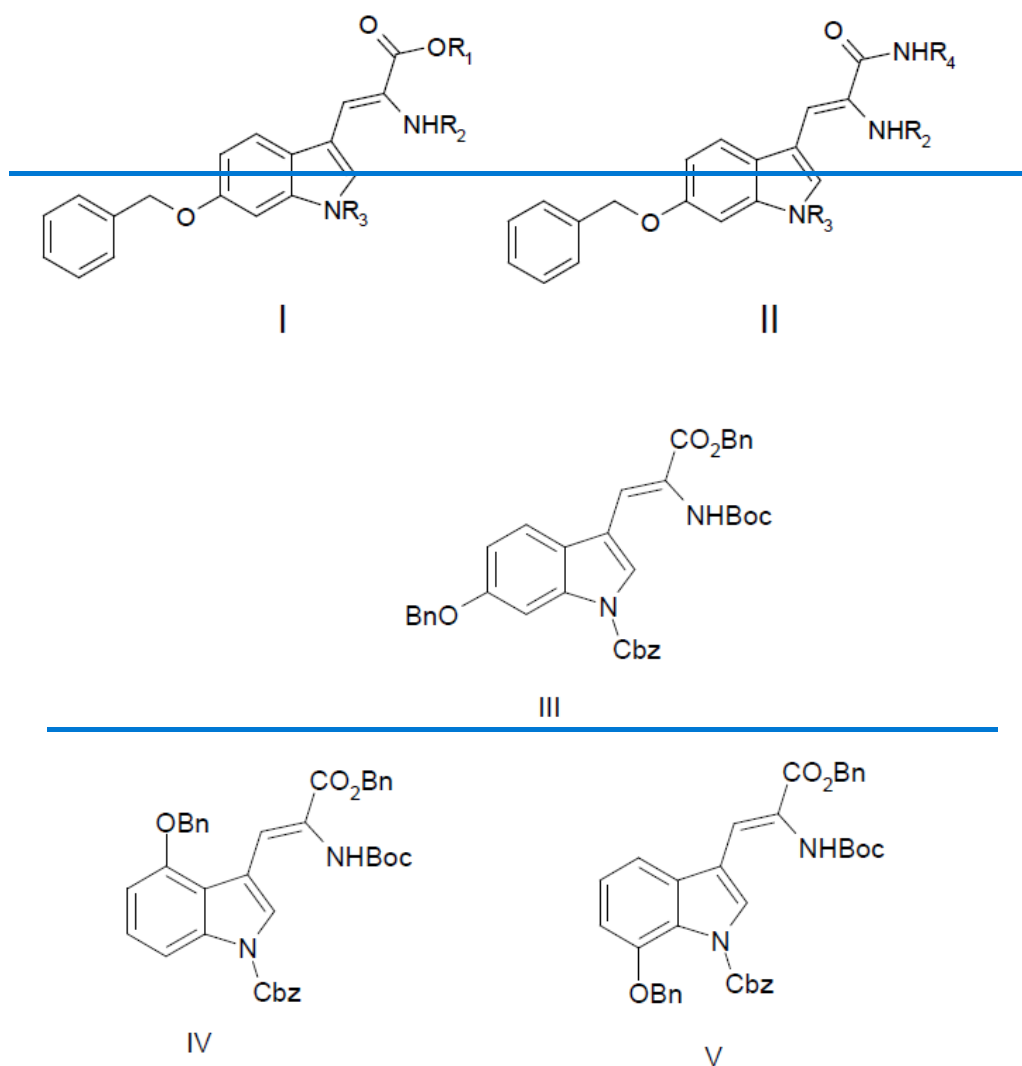
HDP30.2739

HDP30.2760



11. — El (s)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550), el (s)-6-hidroxitriptófano o cualquiera de los compuestos precursores de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8 y 9, respectivamente, para su uso en la síntesis de amanitina o derivados de amanitina o conjugados amatoxina-fármaco, comprendiendo dicho conjugado amatoxina-fármaco opcionalmente un conector.

12. ~~Un compuesto deshidroaminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos I, II, III, IV y V~~



~~en los que~~

~~R1 se selecciona entre: H, alquilo, alquenoilo, arilalquilo opcionalmente sustituido,~~

~~R2 se selecciona entre: los grupos N-protectores Boc, Cbz,~~

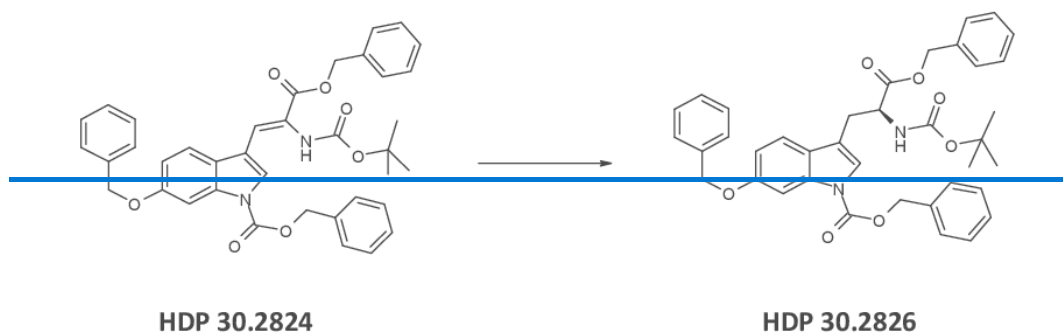
~~R3 se selecciona entre: los grupos N-protectores Boc, Cbz,~~

~~R4 es un residuo aminoácido,~~

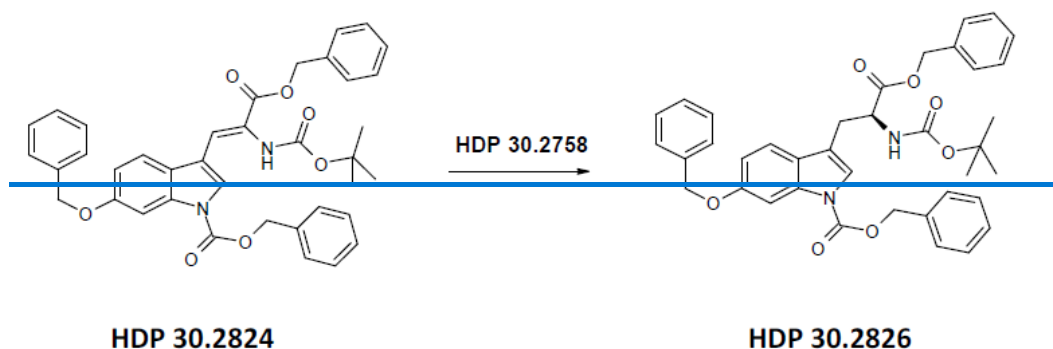
~~para su uso en la síntesis de amanitina o derivados de amanitina o conjugados amatoxina-fármaco.~~

13. ~~Uso del (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o del (S)-6-hidroxitriptófano para la síntesis de amanitina o derivados de amanitina o conjugados amatoxina-fármaco, preferentemente comprendiendo dicho conjugado amatoxina-fármaco un conector.~~

14. ~~Uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto HDP 30.2758, (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-alquilo (CF_3SO_3^-) y (R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-) como catalizador para la hidrogenación en la siguiente reacción:~~

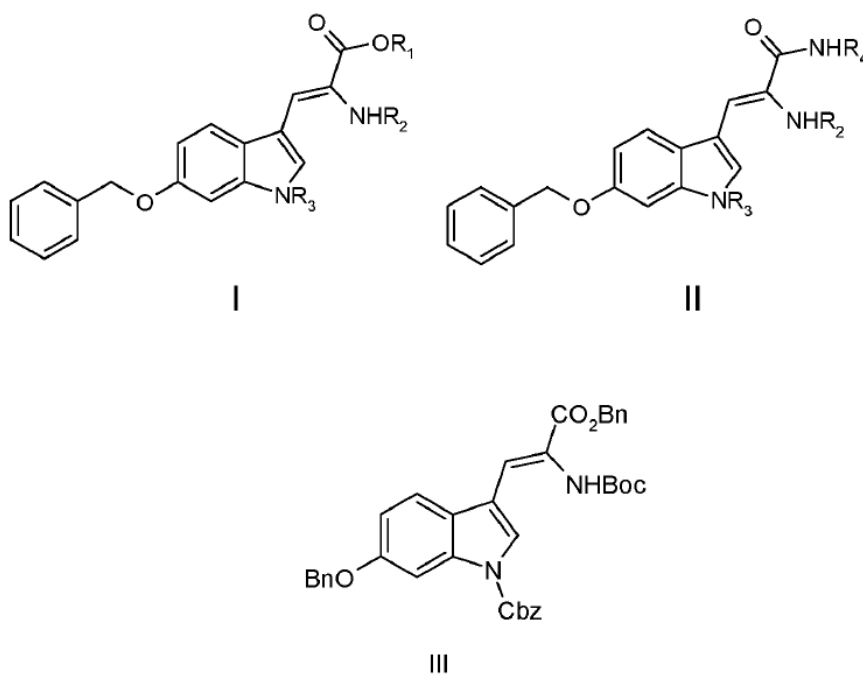


15. ~~Uso del tetrafluoroborato de ciclooctadieno-1,5 [(R,R)-DIPAMP] rodio (HDP 30.2758) como catalizador para la hidrogenación en la siguiente reacción:~~



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis del (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o del (S)-6-hidroxitriptófano, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de hidrogenación enantioselectiva de un compuesto precursor aminoácido olefínico donde dicha etapa de hidrogenación enantioselectiva es catalizada por un catalizador quiral.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho precursor aminoácido olefínico es un compuesto deshidroaminoácido seleccionado del grupo que consiste en los compuestos I, II y III:



en los que

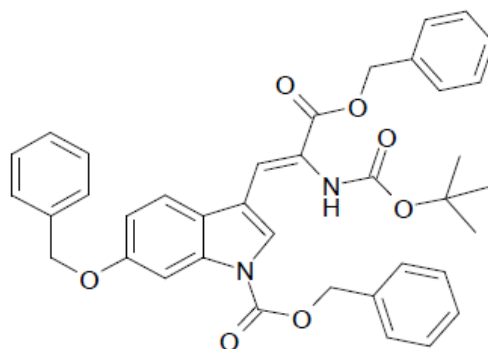
R1 se selecciona entre: H, alquilo, alquenilo, arilalquilo opcionalmente sustituido.

R2 se selecciona entre: los grupos N-protectores Boc, Cbz,

R3 se selecciona entre: los grupos N-protectores Boc, Cbz,

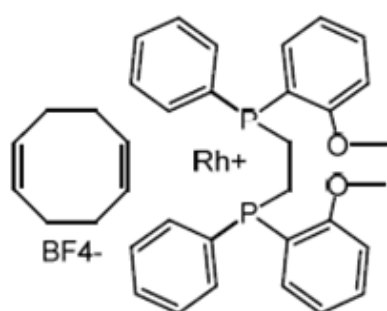
R4 es un residuo aminoácido.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho precursor aminoácido olefínico es el compuesto HDP 30.2824

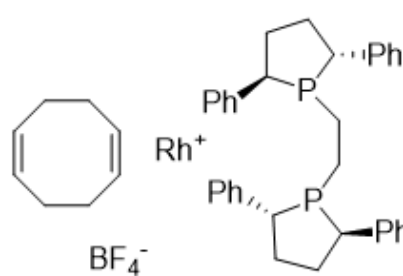


HDP 30.2824

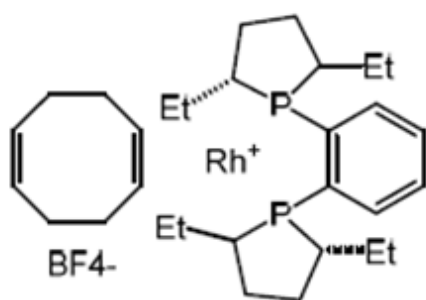
4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho catalizador quiral es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto HDP 30.2758, (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-alquilo (CF_3SO_3^-) y (R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-)



HDP 30.2758



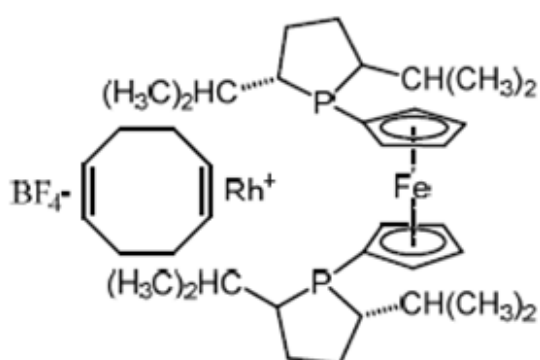
(R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-)



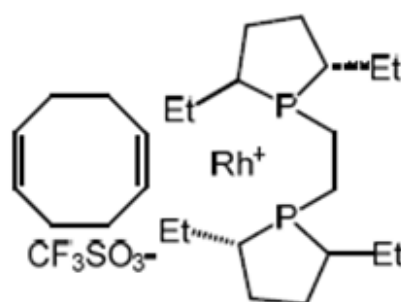
(R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-)



(R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-)

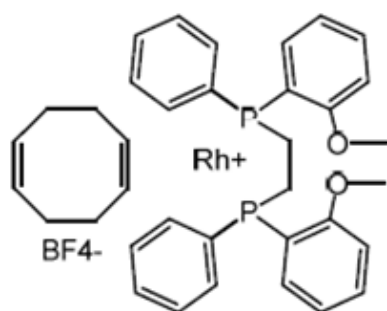


(R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-)

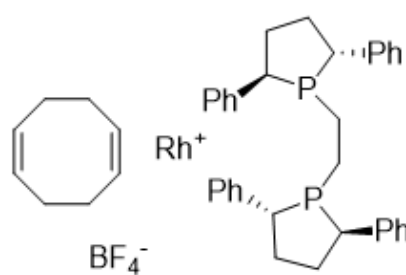


(R,R)-DuPhos-alkilo (CF_3SO_3^-)

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho catalizador quiral es el compuesto HDP 30.2758 o (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-)

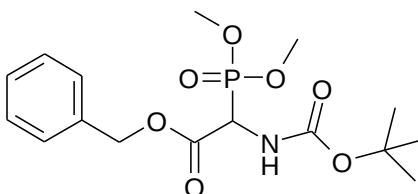


HDP 30.2758



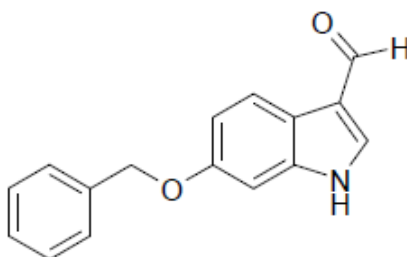
(R,R)-fenil-DuPhos-alkilo (BF_4^-)

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la síntesis de dicho precursor aminoácido olefínico comprende el compuesto HDP 30.2822



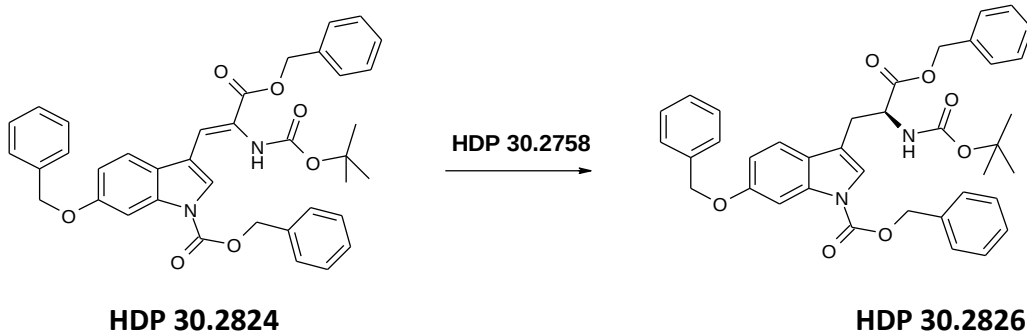
HDP 30.2822.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la síntesis de dicho precursor aminoácido olefínico comprende el compuesto B



Compuesto B

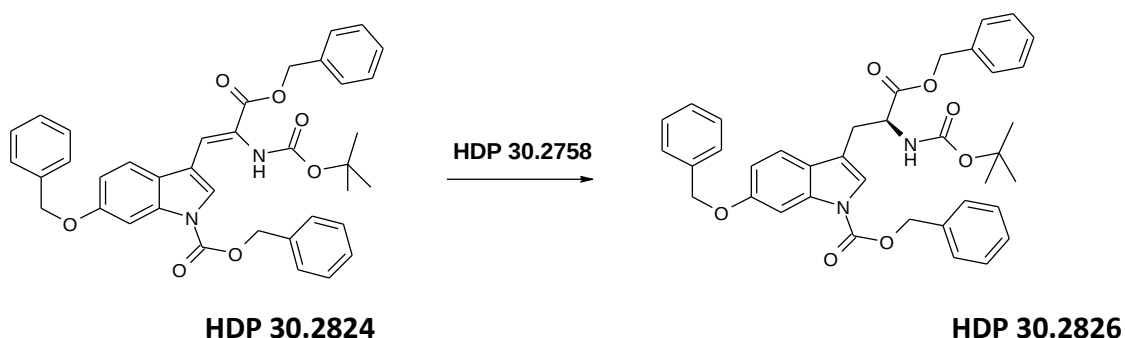
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la etapa de hidrogenación enantioselectiva



es catalizada por un catalizador quiral seleccionado del grupo que consiste en HDP

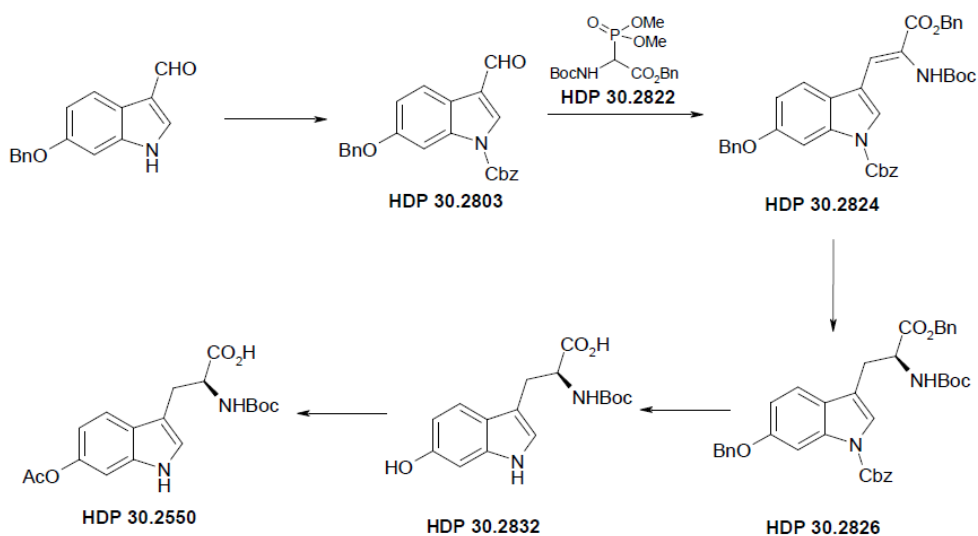
30.2758, (R,R)-Et-DUPHOS (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-ferroceno- Et_2 (BF_4^-), (R,R)-DuPhos-alquilo (CF_3SO_3^-) y (R,R)-fenil-DuPhos-alquilo (BF_4^-).

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la etapa de hidrogenación enantioselectiva

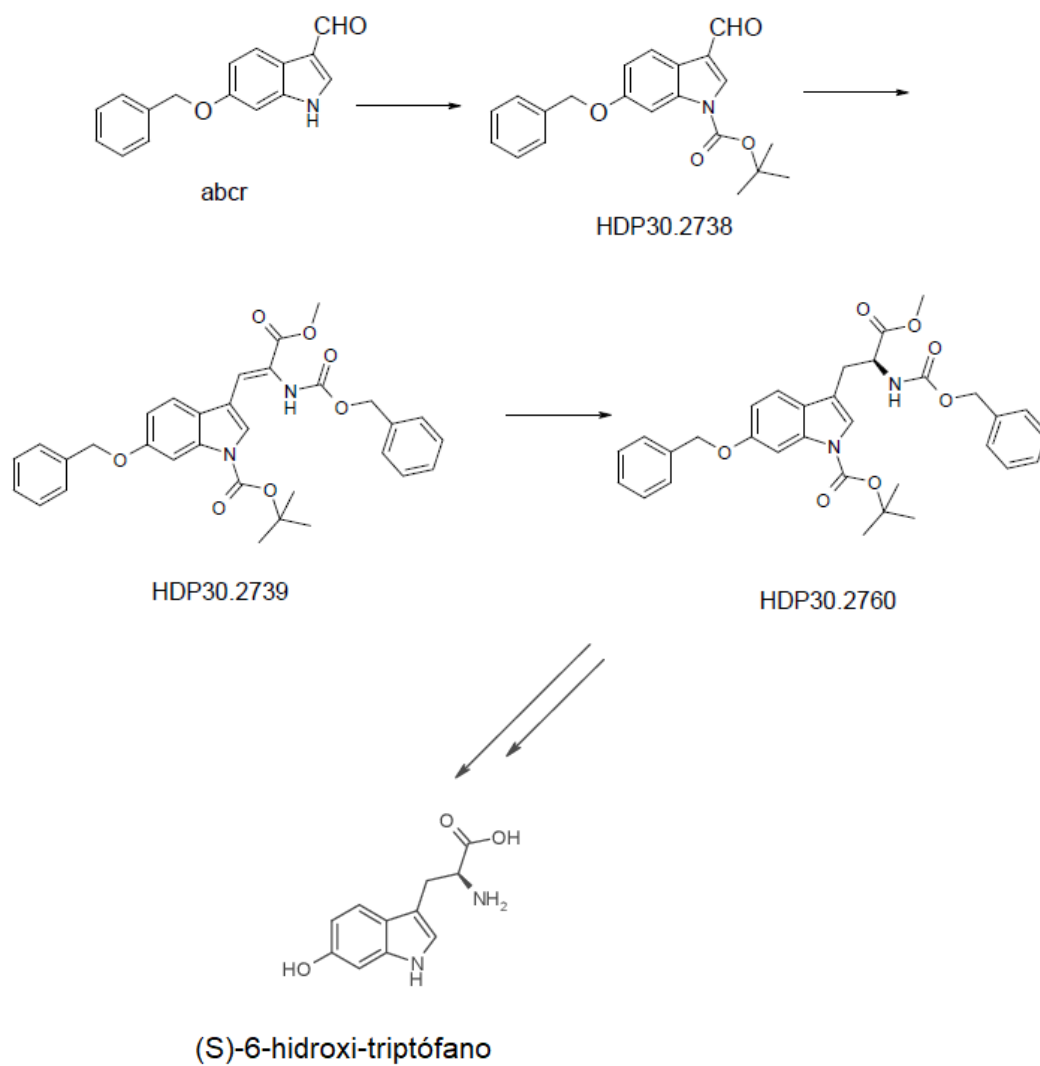


es catalizada por un catalizar quiral tetrafluoroborato de ciclooctadieno-1,5 [(R,R)-DIPAMP] rodio (HDP 30.2758).

10. El procedimiento para la síntesis del (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:



11. El procedimiento para la síntesis del (S)-6-hidroxitriptófano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0002280
Recibo: 24-13600
Fecha: 27/02/2024

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 935053
CUS: 478116448

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2021/0007237

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 215,000	\$ 215,000
TOTAL					\$ 215,000