

Señores  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009526- -00014-0000

Fecha: 2013-05-31 14:38:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

RE.: Expediente No. 10.9526  
Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE N-(ARILAMINO)SULFONAMIDAS QUE INCLUYEN POLIMORFOS COMO INHIBIDORES DE MEK ASI COMO COMPOSICIONES, MÉTODOS DE USO Y PREPARACION DE LOS MISMOS"  
Solicitante: ARDEA BIOSCIENCES, INC  
Nuestra Ref: P2010/000008"

RESPUESTA AL OFICIO 5583 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA  
(RESPUESTA ARTÍCULO 45)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., 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 periodo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. Con el ánimo de mejorar la claridad de la materia reivindicada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio modificado que remplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio actualmente vigente.

| Nueva Reivindicación | Antigua Reivindicación | Modificación                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 a 5                | N/A                    | Las nuevas Reivindicaciones 1 a 5 refieren específicamente al polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3dihidroxiopropil) ciclopropan-1-sulfonamida definido por sus propiedades |

|     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        | <p>características más relevantes, a saber: su patrón de rayos-x en polvo, su patrón de calorimetría diferencial de barrido y su inicio de punto de fusión (melting point onset).</p> <p>Adicionalmente, se han especificado los picos característicos para dichos patrones de rayos-x en polvo y de calorimetría diferencial de barrido. Con el fin de sustentar los picos mencionados para el patrón de rayos-x en polvo se adjunta figura y tabla con los picos (nótese que la figura se corresponde con la figura originalmente presentada con lo cual no se introduce materia nueva y se cumple con lo establecido por la Ley).</p> |
| 6   | N/A    | <p>La nueva Reivindicación 6 refiere a composiciones que comprenden el polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida y al menos un excipiente o vehículo, el cual se selecciona entre: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio.</p>                                                                                                                                                                                                                                                |
| N/A | 7 a 15 | Las Reivindicaciones 7 a 15 fueron eliminadas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Vale la pena anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, ya que estas no implican de ninguna manera una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a. El Examinador establece que las Reivindicaciones 10 a 15 no son patentables de acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486.

b. Las reivindicaciones indicadas fueron eliminadas. De esta forma queda superada la objeción del Examinador.

3. a. El Examinador establece que las Reivindicaciones 1 a 15 no son claras.

Teniendo en cuenta las objeciones de claridad hechas por el Examinador, se limitó el alcance de las reivindicaciones al polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida definido en la reivindicaciones por sus propiedades características más relevantes, a saber: su patrón de rayos-x en polvo (definiendo picos), su patrón de calorimetría diferencial de barrido (definiendo picos) y su inicio de punto de fusión (melting point onset).

Por lo tanto, teniendo en cuenta el nuevo alcance definido en las reivindicaciones, se da cumplimiento a lo establecido por la ley y de esta forma quedan superadas las objeciones del Examinador.

4. En relación con la novedad y el nivel inventivo, deseo destacar que en la búsqueda de antecedentes para la solicitud internacional equivalente a la presente solicitud (WO 2009/018233) se detectaron los documentos: US 6545030, US 7115632, US 2004/0176418, US 6780870.

Es importante resaltar que ninguno de estos documentos citados revelan ni sugieren el compuesto reivindicado en la presente solicitud, a saber: polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida. Más aún, al no ser anticipado, el arte previo citado falla en enseñar los parámetros característicos de dicha forma polimorfa y así, resulta inesperada y sorprendente su obtención.

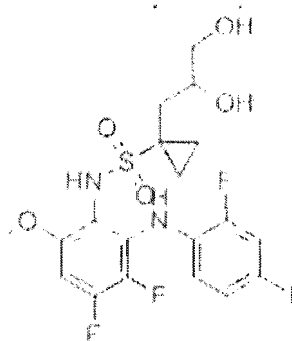
Por al menos esta razón, la presente solicitud no es anticipada ni resulta obvia para una persona de nivel medio versada en la materia, con lo cual se considera que el nuevo Capítulo Reivindicatorio cumple con el requisito de altura inventiva tal como exige la Decisión 486.

Como se mencionó anteriormente, los documentos del arte previo citados no revelan ni sugieren el compuesto reivindicado en la presente solicitud, a saber: polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida. Asimismo, el arte previo citado falla en enseñar los parámetros característicos de dicha forma polimorfa y así, resulta inesperada y sorprendente su obtención. Adicionalmente, se adjunta la respuesta presentada en la solicitud US 8,044,240 mediante la cual la Oficina de Patentes Americana (USPTO) ha concedido la patente con número US 8,044,240 B2.

Por un lado, con referencia a US 6,545,030 y US 7,115,632 cabe destacar que estas referencias del arte previo no enseñan la forma cristalina de la presente invención. Ni US 6,545,030 ni US 7,115,632 enseñan una forma cristalina del compuesto de la presente invención ni muestran un patrón de difracción de rayos X en polvo.

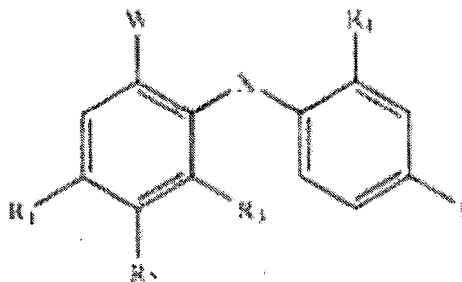
Por otro lado, US2004/0176418 – Thiruvengadam- muestra una forma cristalina del compuesto (\*) que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo, aunque el porcentaje de picos identificados no se describen específicamente en este documento. Además, este documento revela una composición farmacéutica que comprende dicho polimorfo cristalino junto con excipientes y vehículos. Además, US2004/0176418 muestra el patrón de calorimetría de barrido diferencial del compuesto cristalino (\*).

De esta forma, ninguno de los documentos patente US 6,545,030, US 7,115,632 y US2004/0176418 revelan el compuesto N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida de la invención ni su patrón de difracción de rayos X en polvo, tal como sigue:



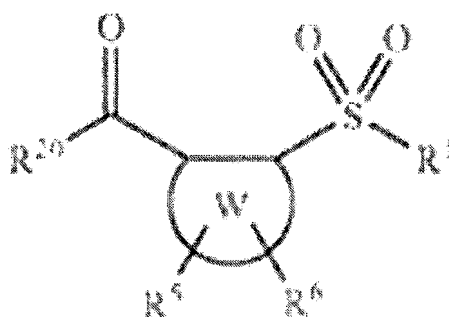
(Compuesto RDEA119)

US 6,545,030 no describe este compuesto. US 6,545,030 describe diarilaminas sustituidas con 1-heterociclo, donde W es un heterociclo de anillo de 5 miembros. El compuesto de la presente invención no tiene un heterociclo en la posición de W. US 6,545,030 tampoco proporciona enseñanza alguna para un sustituyente en la posición alfa de W, mientras que el compuesto de la presente invención tiene un grupo metoxi en esa posición.

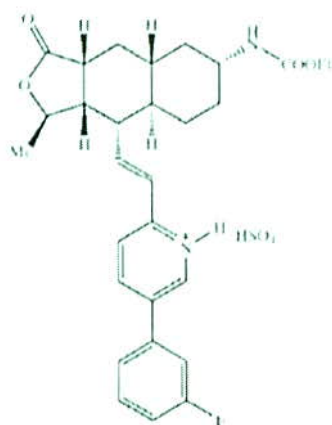


US 7,115,632 no describe el compuesto de la presente invención. US 7,115,632 da a conocer un anillo aromático o heteroaromático W flanqueado por al menos 2 sustituyentes, siendo uno de ellos un grupo acilo. El compuesto de la presente invención no incorpora un grupo acilo. Además, en US 7,115,632, el sustituyente sulfonilo está unido directamente al anillo W, lo que no es el caso para el compuesto de la presente invención.

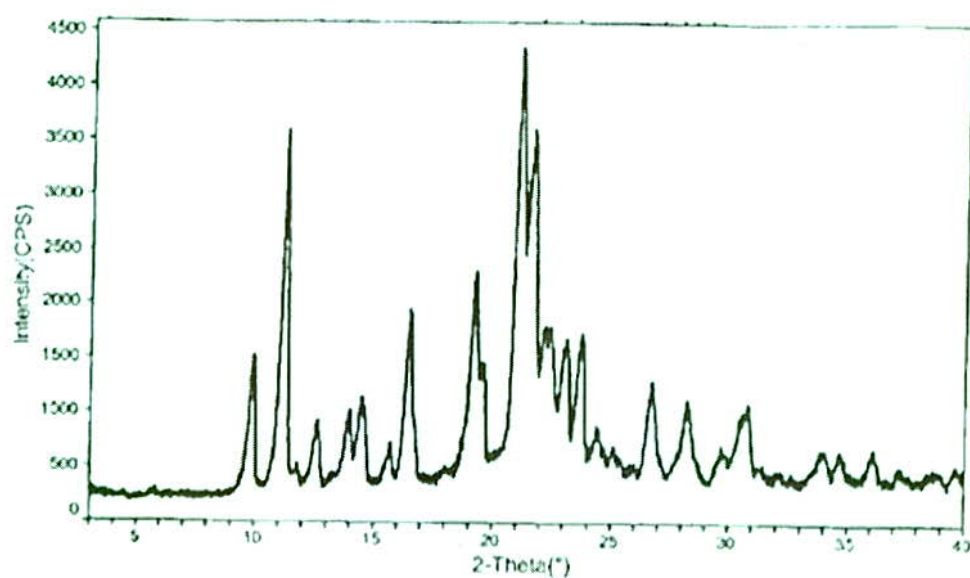
US2004/0176418 no describe el compuesto de la presente invención. US2004/0176418 da a conocer la forma cristalina de sal de bisulfato de un antagonista del receptor de trombina representado por la estructura mostrada a continuación. El patrón de difracción de rayos X en polvo de este compuesto es diferente del aquel obtenido para el compuesto de la presente invención.



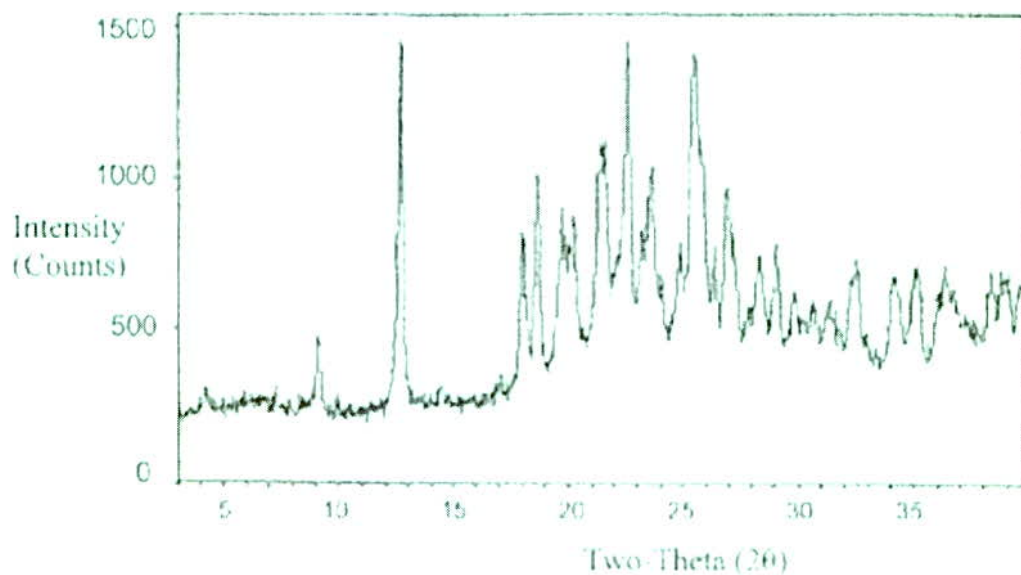
Compuesto revelado en US2004/0176418:



Patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de US2004/0176418:



Patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de la presente invención:



Por lo tanto, la solicitante concluye que la forma cristalina de la presente invención no sólo es novedosa, sino también inventiva por sobre las enseñanzas de los documentos del arte previo citado.

5. a. El Examinador cita los siguientes documentos que afectarían el nivel inventivo de la presente invención: WO 2007/014011 (D1) y la Farmacia Práctica Remington (D2).

b. Respetuosamente difiero del análisis del Examinador, ya que D1 no revela ni sugiere el compuesto reivindicado en la presente solicitud, a saber: polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida. Más aún, al no ser anticipado, el arte previo citado falla en enseñar los parámetros característicos de dicha forma polimorfa y, así, resulta inesperada y sorprendente su obtención.

Asimismo, D2 no revela enseñanza adicional que, tomada por si sola o en combinación con D1, pueda hacer que la presente invención resulte obvia para una persona versada en la materia.

En este punto es importante resaltar que existen diversos factores impredecibles asociados con el polimorfismo, como es bien conocido en la técnica. La persona versada en la materia no sabe o no tiene una base para esperar que un compuesto dado sería capaz de formar un cristal, o incluso si de alguna manera sería esperable, no podría predecir como dicho cristal se vería, dado que no hay forma de saber cómo sería formada la estructura cristalina, por ejemplo: qué disolvente(s) debería(n) ser utilizados, etc. Bajo estas circunstancias, un experto en la técnica no podría encontrar una forma cristalina dada de un compuesto conocido como obvia.

En general, el arte previo no permite a una persona versada en la materia predecir la estructura particular o forma de un compuesto o composición, o predecir métodos de obtención de dichas estructuras o formas. De esta manera, el arte previo no enseña a una persona versada en la materia a predecir de forma razonable la existencia de una forma polimórfica, ni como dicha persona podría preparar dicha forma sin experimentación ulterior indebida.

Por lo tanto, dado que el arte previo no revela ni la forma polimórfica de la invención ni un método para obtenerla, la presente invención cumple con el requisito de altura inventiva exigido por la Decisión 486.

3. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito se proceda a conceder la patente de invención. En caso de subsistir cualquier objeción, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirla.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK  
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.  
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Respuesta presentada en la solicitud US8,044,240 mediante la cual la Oficina de Patentes Americana (USPTO)
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Figura y tabla con picos.

## REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, caracterizado porque presenta al menos una de las siguientes propiedades:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene substancialmente los picos a ángulos de difracción  $2-\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768, 20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378, 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino,
- b. un patrón de calorimetría diferencial de barrido que tiene substancialmente los picos a 146,82°C y 252.43°C mostrados en el patrón de calorimetría diferencial de barrido de dicho polimorfo cristalino, o
- c. un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a alrededor de 143°C, para dicho polimorfo cristalino.

2. Un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, **caracterizado** porque

presenta al menos una de las siguientes propiedades:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos a ángulos de difracción  $2-\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768, 20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378, 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino,
- b. un patrón de calorimetría diferencial de barrido que tiene los picos a 146,82°C y 252.43°C mostrados en el patrón de calorimetría diferencial de barrido de dicho polimorfo cristalino, o
- c. un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a alrededor de 143°C, para dicho polimorfo cristalino.

3. Un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropan-1-sulfonamida, **caracterizado** porque presenta al menos dos de las siguientes propiedades:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos a ángulos de difracción  $2-\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768, 20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378,

- 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino,
- b. un patrón de calorimetría diferencial de barrido que tiene los picos a 146,82°C y 252.43°C mostrados en el patrón de calorimetría diferencial de barrido de dicho polimorfo cristalino, o
- c. un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a alrededor de 143°C, para dicho polimorfo cristalino.

4. Un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidro-xipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, **caracterizado** porque presenta las siguientes propiedades:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos a ángulos de difracción 2- $\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768, 20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378, 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino,
- b. un patrón de calorimetría diferencial de barrido que tiene los picos a 146,82°C y 252.43°C mostrados en el patrón de

calorimetría diferencial de barrido de dicho polimorfo cristalino, o

- c. un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a alrededor de 143°C, para dicho polimorfo cristalino.

5. Un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropan-1-sulfonamida, **caracterizado** porque presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos a ángulos de difracción 2- $\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768, 20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378, 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino.

6. Una composición farmacéutica, **caracterizado** porque comprende un polimorfo cristalino de N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropan-1-sulfonamida que presenta al menos una de las siguientes propiedades:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene substancialmente los picos a ángulos de difracción 2- $\theta$  iguales a 4.236, 9.116, 12.687, 18.032, 18.665, 19.768,

20.250, 21.478, 22.619, 23.217, 23.665, 24.869, 25.500, 26.372, 26.968, 28.378, 29.067, 29.795, 30.633, 31.321, 32.548, 34.168, 35.158, 36.331, 38.343 y 38.970 mostrados en el patrón de difracción de rayos X de dicho polimorfo cristalino,

b. un patrón de calorimetría diferencial de barrido que tiene substancialmente los picos a 146,82°C y 252.43°C mostrados en el patrón de calorimetría diferencial de barrido de dicho polimorfo cristalino, o

c. un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a alrededor de 143°C, para dicho polimorfo cristalino, y

al menos un excipiente o vehículo, donde dicho el menos un excipiente o vehículo es: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio o estearato de magnesio.

14

## REMARKS

### Claim Objection

The figures are inserted into the claims, although applicants do not see any issues why reference to the figures would not have been adequate.

### Claim Rejections Under 35 USC § 112

The Office Action alleges that the term "substantially" in claims 1 and 2 are indefinite. Applicants assume claims 1 and 5 were intended.

However, one of ordinary skill in the art knows the metes and bounds of this term in the context of the claims in this art and in view of the guidance provided by the disclosure, and thus, would not find the claims indefinite.

The disclosure provides in paragraph 21 that

The term "substantially the same as" as used herein, refers to a powder x-ray diffraction pattern or differential scanning calorimetry pattern that is non-identical to those depicted herein, but that falls within the limits of experimental error, when considered by one of ordinary skill in the art.

One of ordinary skill in the art known that, for example, it is common in X-ray powder diffraction studies that slight differences of individual bands may occur if different instruments or recording methods, such as reflection or transmission, or capillary or window, are utilized, or if different recording conditions (e.g., atmospheric humidity or temperature) prevail. One of ordinary skill in the art is very familiar with such slight differences and would readily be capable of identifying a given material by a close match to a given X-ray powder diffraction pattern in consideration of the methodology used. The term substantially addresses this issue of possible slight differences among X-ray powder diffraction studies, and does not interject indefiniteness into the claims.

The same type of considerations also apply to differential scanning calorimetry where certain factors can lead to slight variations that are easily and routinely recognized by those of skill in the art. For example, a transition event at 92°C could be seen at a slightly different temperature of, for example,  $\pm 2$  deg, which depends on the sample, e.g., quality, etc. Melting events could also be within a small degree difference, for example, in the range of  $\pm 3$  deg. There is an exception to the above that is known by those of skill in the art, that is if melting happens at a temperature close to the decomposition temperature or even at the same temp, then more variations may be seen in the curve. One of ordinary skill in the art is familiar with

15

the types of factors and the variations that they can cause, and as such, would readily be capable of identifying a given material by a close match.

Claim Rejections Under 35 USC § 102

A declaration is filed herewith establishing that the products of Maderna et al. are amorphous and are not the same as the claimed crystalline forms. As such, the withdrawal of the anticipation rejection is respectfully and courteously requested.

Claim Rejections Under 35 USC § 103

The Office Action alleges that Maderna et al. teaches the "instantly claimed crystalline polymorph of sulfonamide compound."

Maderna et al. teaches the amorphous forms of the claimed compounds as demonstrated in the declaration filed herewith and generically mentions crystalline forms. Maderna et al. does not teach whether the instantly claimed crystalline compounds even exist, and the specific forms thereof, e.g., by x-ray powder diffraction studies or otherwise, and also does not teach how to achieve the claimed crystalline forms.

It is well known in the art that there are various unpredictable factors associated with polymorphism. One does not know or have a basis to expect that a given compound would even be capable of forming a crystal, or even if such somehow would be expected, what said crystal would look like, and there is no way of knowing how such crystalline form would be capable of being formed, e.g., what solvent(s) to use, etc. Under these circumstances, one of ordinary skill in the art would not find a given crystalline form of a known compound obvious, and nor does the law.

The only CCPA/Federal Circuit level decision dealing directly with this issue is *In re Cofer*, 354 F.2d 664, 148 USPQ 268 (CCPA 1966), where a known compound was claimed in the form of "free-flowing crystals." Such free-flowing crystals were advantageous in terms of handling convenience, as well as superiority as starting materials to make epoxy resins. The Court recognized that the novelty of the claim was due solely to the form of the old chemical compound and that the utility of the new form was the same as that of the old form. Nevertheless it held:

To be sure, whether a given chemical compound or composition has the same usefulness as closely related materials may be an important consideration in determining

16

obviousness under 35 U.S.C. § 103. But it is only one consideration. We think the board failed to address itself to other factors which must be given weight in determining whether the subject matter as a whole would have been obvious, namely, whether the prior art suggests the particular structure or form of the compound or composition as well as suitable methods of obtaining that structure or form. The new form of the compound set forth in the claims is as much a part of the 'subject matter as a whole' to be compared with the prior art as are other properties of the material which make it useful.  
(at 354 F.2d 668) (Emphasis added.)

As can be seen, the language of this decision reflects quite well the fundamental nature of polymorphs, i.e., in general the prior art does not enable one to predict the particular structure or form of the compound or composition at issue or to predict suitable methods of obtaining that structure or form.

In fact, two non-precedential decisions of the USPTO Board of Patent Appeals and Interferences have found claims to polymorphs to be patentable in reliance on the *Cofer* decision. (*Ex parte Polniaszek et al.*, Appeal No. 2001-1805 (Bd. Pat. App. and Interf. 2001); *Ex parte Portmann*, Appeal No. 2003-1199 (2003 WL25284218 Bd. Pat. App. and Interf.))

Thus, the patentability of polymorphs can be established in general based on the prior art's typical inability to permit one to reasonably predict the existence of the polymorphic form claimed, or, in the rare case where such a prediction might be possible, how a skilled worker could prepare such form without undue experimentation. See *In re Hoeksema*, 399 F.2d 269, 158 USPQ 596 (CCPA 1968.)

*Hoeksema* pertained to a compound claim of an N-psicofuranoside. This claimed compound was rejected over a compound disclosed in a patent to De Boer. The De Boer compound was the same as the claimed compound except the prior art compound contained a primary amino group, which was not present in the claimed compound. Appellant submitted an affidavit stating that the claimed compound was unavailable to the public for preparing the claimed alkylamino and di-alkylamino compounds.

The court held that the Patent Office citation of the De Boer patent rendered Appellant's claimed compounds *prima facie* obvious. Thus, the burden was shifted to the Appellant to demonstrate that its claimed compounds were patentable. The court held that the affidavit demonstrating that prior to Appellants' invention, it was not possible to produce Appellants' compound, established the patentability of the claimed compounds. Particularly,

17

the absence of a known or obvious process for making the claimed compounds overcomes the presumption that the compounds are obvious, based on the close relationships between their structures and those of the prior art compounds. As stated by the court "Since we are of the view that the method for making the compounds is an integral part of the 'invention as a whole' which we must consider under section 103, we conclude that the burden of going forward with proofs to support its position as to obviousness of the claimed invention shifted to the Patent Office." (Emphasis added.)

See also the following cases on the same issue relying and following the holding in *In re Hoeksema*, i.e., *In re Kumar*, 76 USPQ2d 1048 (Fed. Cir. 2005) holding that

Although published subject matter is "prior art" for all that it discloses, in order to render an invention unpatentable for obviousness, the prior art must enable a person of ordinary skill to make and use the invention. *Beckman Instruments*, 892 F.2d at 1551. Thus when a prima facie case of obviousness is deemed made based on similarity to a known composition or device, rebuttal may take the form of evidence that the prior art does not enable the claimed subject matter. See *Payne*, 606 F.2d at 314-15 ("the presumption of obviousness based on close structural similarity is overcome where the prior art does not disclose or render obvious a method for making the claimed compound"); *In re Hoeksema*, 399 F.2d 269, 274 [158 USPQ 596] (CCPA 1968) ("the absence of a known or obvious process for making the claimed compounds overcomes a presumption that the compounds are obvious, based on close relationships between their structures and those of prior art compounds").

*Ashland Oil, Inc. v. Delta Resins & Refractories, Inc., et al.*, 227 USPQ 657 (Fed. Cir. 1985) holding that

The test of whether a particular compound described in the prior art may have been relied upon to show that the claimed subject matter at issue would have been obvious is whether the prior art provided an enabling disclosure with respect to the disclosed prior art compound. Cf. *In re Donohue*, 766 F.2d 531, 533, 226 USPQ 615, 621 (Fed. Cir. 1985); *Hoeksema*, 359 F.2d at 273-74, 158 USPQ at 598-99.

and also see *In re Payne, Durden, and Weiden*, 203 USPQ 245 (C.C.P.A. 1979), *In re Grose and Flanigen*, 201 USPQ 57 (C.C.P.A. 1979), *In re Samour*, 197 USPQ 1 (C.C.P.A. 1978), and numerous more cases that are easily obtainable by a search on this topic, all consistent with the above.

18

In the present case, applicants have submitted in the record, a declaration demonstrating that one following the teachings of Maderna et al. could not achieve the presently claimed invention, but rather achieves the amorphous form of the compound. As such, applicants respectfully submit that they have established that the cited prior art does not render the claimed invention obvious. Following the holdings in *Cofer* and *Hoeksema* and numerous cases in line with said decisions, applicants respectfully submit the claim rejections should be withdrawn.

Reconsideration is respectfully and courteously requested.

The Commissioner is hereby authorized to charge any fees associated with this response or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,

/Csaba Henter/

Csaba Henter, Reg. No. 50,908  
Attorney for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO  
& BRANIGAN, P.C.  
Arlington Courthouse Plaza I  
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400  
Arlington, Virginia 22201  
Direct Dial: 703-812-5331  
Facsimile: 703-243-6410

Filed: March 29, 2011

K:\BAYARDEA\REPLY MAR 11.DOC

19

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: STUART DIMOCK

Serial No.: 12/399,848

Group Art Unit: 1621

Filed: 3/6/2009

Examiner: NWAONICHA, CHUKWUMA

For: POLYMORPHIC FORM OF N-(S)-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-  
IODOPHENYLAMINO)-6-METHOXYPHENYL)-1-(2,3-  
DIHYDROXYPROPYL)CYCLOPROPANE-1-SULFONAMIDE  
AND USES THEREOF

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.132

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

SIR:

I, Dr. Jean-Luc Girardet, being duly warned, declare that:

My CV is attached demonstrating my qualification to make this declaration.

I am employed by Ardea Biosciences, Inc. (the assignee of the present application). My position is Vice President, Research Operations.

I am familiar with the present application, with the Office Action issued on December 29, 2010, and with the references cited therein.

I have either performed or supervised the following experiments.

The present application reproduces Examples 55-57 of Maderna et al., US 7,759,518 in Examples 1-3 of the specification, with Example 1 directed to the racemic mixture of the compound, Example 2 directed to the S form of the compound, and Example 3 directed to the R form of the compound. The products of these examples were checked after the preparation thereof and they were all amorphous. As such, the compounds of Examples 55-57 of Maderna et al. are not the same as the crystalline polymorph products of the claims of the present application.

19

20

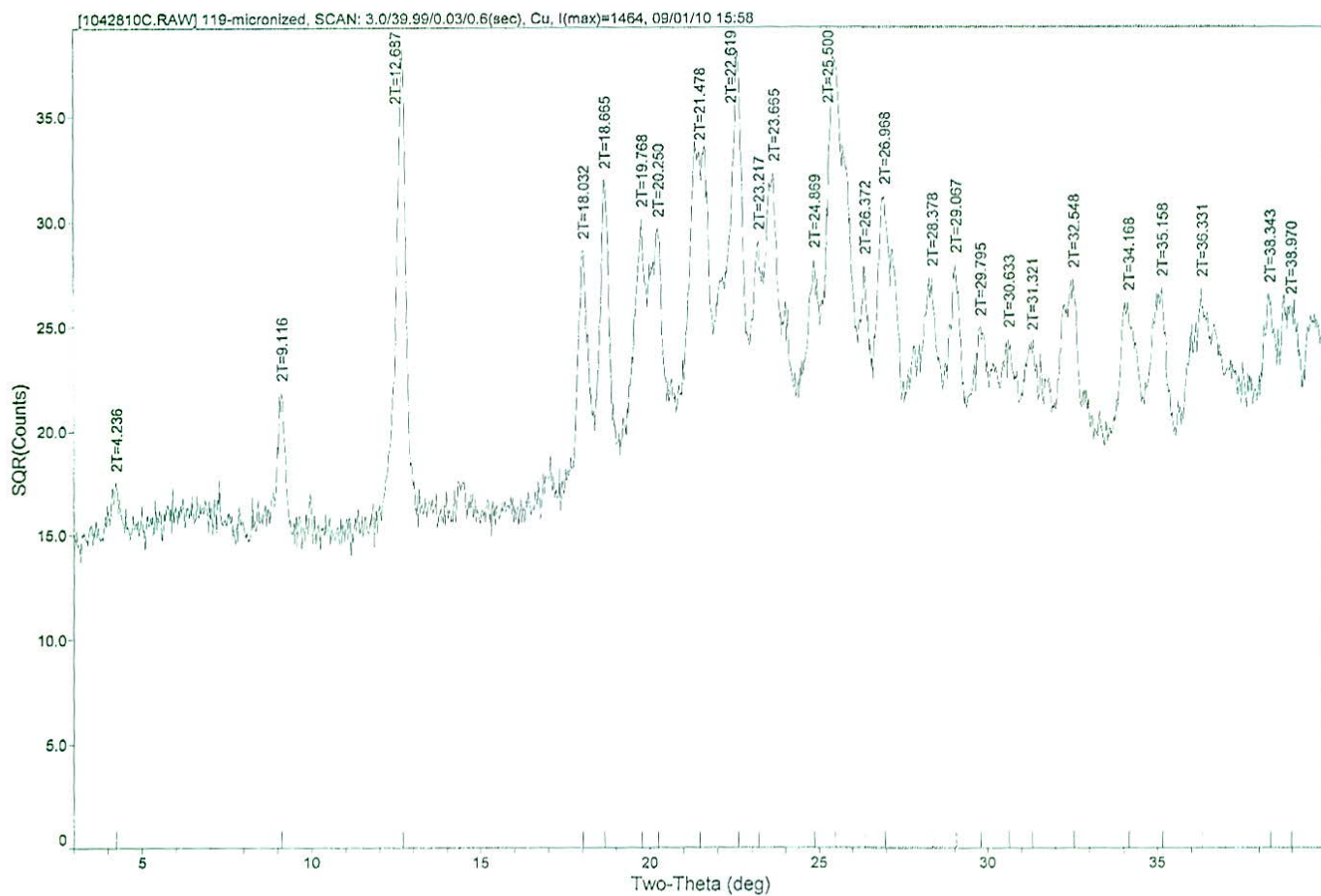
Additionally, characterization and stress studies were performed on crystalline polymorph Form A of N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the powder x-ray diffraction pattern shown in FIG. 1 of the application and on the amorphous form of said compound. The results of said studies also all confirm that the claimed crystalline form A is not the same as the amorphous N-(S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide prepared in accord with the disclosure of Maderna et al.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

29 March 2011  
Date

  
Dr. Jean-Luc Girardet

21



Materials Data, Inc.

[RIGAKU]analytic<C:\Windmax\Data\Data before 090110> Wednesday, Feb 06, 2013 02:41p (MDI/JADE6)

