

4/933

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMI
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009526- -00004-0000

Fecha: 2010-05-13 17:25:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: Expediente N°. 10-009.526

**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 DE PREPARACIÓN DE LOS
MISMOS"**

Solicitante: ARDEA BIOSCIENCES, INC.

Nuestra Re: P2010/000008

RESPUESTA AL OFICIO N° 4281 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 110, DE FECHA 26 DE MARZO DE 2010,
(EXAMEN DE FORMA)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho dentro del término legal previsto en el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito adjuntar un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado, del que han sido eliminadas las reivindicaciones 1 a 176 y se adicionan las nuevas Reivindicaciones 1 a 15, que se refieren exclusivamente al polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, así como composiciones farmacéuticas que lo contienen, métodos de obtención y usos, quedando un total de 15 reivindicaciones.

2. Adicionalmente, me permito informar al Despacho que dentro del Capítulo Descriptivo se presentan las siguientes modificaciones:

- Se corrigió el título del paso A del ejemplo 16, donde antes decía "2-d - bromociclopropil)etanol", ahora dice "2-(1-bromociclopropil)etanol".

934

- Se corrigió la primera frase del paso C del Ejemplo 50.
- Se adicionan al Capítulo Descriptivo las Figuras 21, 22, 23A, 23B y 24, que por un error no fueron presentadas en la solicitud internacional, y se encuentra soportadas y descritas en la Página 102, líneas 23 a 25, y la página 103, líneas 1 a 23.

Así las cosas junto un recibo de pago valor de \$114.000.00, que cubre el valor modificaciones para solicitudes en trámite y un recibo por valor de \$130.000.00 que cubre el valor adicional por 5 reivindicaciones por encima de 10.

3. Solicito al Despacho sea tenido en cuenta el nuevo pliego de Reivindicaciones y las modificaciones realizadas al Capítulo Descriptivo en el presente trámite.

Atentamente,



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

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Hojas sustituta al Capítulo Descriptivo
 Dibujos
 Recibos de pago

435
BZ

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 176.
- Se adicionan las nuevas Reivindicaciones 1 a 15, que se refieren exclusivamente al polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, así como composiciones farmacéuticas que lo contienen, métodos de obtención y usos.

436

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 50% de los picos identificados en el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en FIG. 5.
2. El polimorfo cristalino de forma A de la Reivindicación 1, en el cual el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende al menos 70%, particularmente al menos 90%, de los picos identificados en el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en FIG. 5.
3. El polimorfo cristalino de forma A de la Reivindicación 1, en el cual el patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en FIG. 5.
4. Un polimorfo cristalino de forma A de N-(-)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-l-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que exhibe un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al patrón de calorimetría diferencial de barrido que se muestra en FIG. 6.
5. El polimorfo cristalino de la Reivindicación 1, 2, 3 o 4, que tiene una temperatura del comienzo de la fusión según se determinó mediante calorimetría diferencial de barrido en aproximadamente 143°C.
6. El polimorfo cristalino de la Reivindicación 4 o 5, que se encuentra sustancialmente libre de agua.
7. El polimorfo cristalino de cualquiera de las Reivindicaciones 4, 5 o 6, que se encuentra sustancialmente libre de solvente.

937
5

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del polimorfo cristalino de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y al menos un excipiente o vehículo.
9. Una forma polimórfica de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que se obtiene mediante un método que comprende el paso de cristalizar N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida amorfa.
10. Uso de un compuesto o composición de acuerdo con cualquier de las Reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que sufre dicho trastorno.
11. El uso de la reivindicación 10, en el cual dicho trastorno mediado por MEK se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, accidente cerebrovascular, esquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fi-brogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcicomas, trastornos metabólicos y enfermedades malignas.
12. Uso de un compuesto o composición de acuerdo con cualquier de las Reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profiaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo.
13. El uso de la Reivindicación 12, en el cual dicha enfermedad proliferativa es cáncer, psoriasis, restenosis, enfermedad, o aterosclerosis.
14. El uso de la Reivindicación 13, en el cual dicho cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide, glioblastoma,

6938

linfoma folicular, leucemia aguda pre-B, leucemia linfocítica crónica de células B, cáncer de estómago, mesotelioma o cáncer de pulmón de célula pequeña.

15. Uso de cualquiera de las Reivindicaciones 12, 13 o 14, que comprende además administrar al menos un agente terapéutico o al menos una terapia de cáncer adicional, tal como: terapia de radiación, terapia sin inhibidor de MEK-quinasa, quimioterapia, cirugía, glucocorticoide, metotrexato, modificadores de la respuesta biológica, o cualquier combinación de los mismos.

939

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

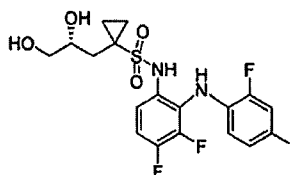
- Se corrigió el título del paso A del ejemplo 16, donde antes decía "2-d - bromociclopropil)etanol", ahora dice "2-(1-bromociclopropil)etanol".
- Se corrigió la primera frase del paso C del Ejemplo 50.
- Se adicionan al Capítulo descriptivo las Figuras 21, 22, 23A, 23B y 24, que por un error no fueron presentadas en la solicitud internacional, y se encuentra soportadas y descritas en la Página 102, líneas 23 a 25, y la página 103, líneas 1 a 23.

8940

Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 3,9$ & $11,1$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 6,6$ & $11,1$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 9,6$ & $15,9$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H); $m/z = 542$ $[M-1]^-$.

Ejemplo 15

(R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

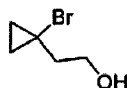


El isómero R puro se obtuvo mediante separación HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 13). ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): δ 7,38 (dd, $J = 1,8$ & $10,5$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 2,4$, $5,1$ & $9,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,0$ & $17,7$ Hz, 1H), 6,27 (dt, $J = 3,0$, $8,7$ & $17,4$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 3,9$ & $11,1$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 6,6$ & $11,1$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 9,6$ & $15,9$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H); $m/z = 542$ $[M-1]^-$.

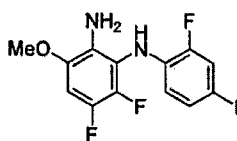
Ejemplo 16

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Paso A: 2-(1-bromociclopropil)etanol:

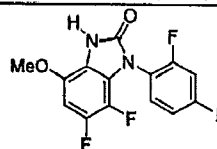


941



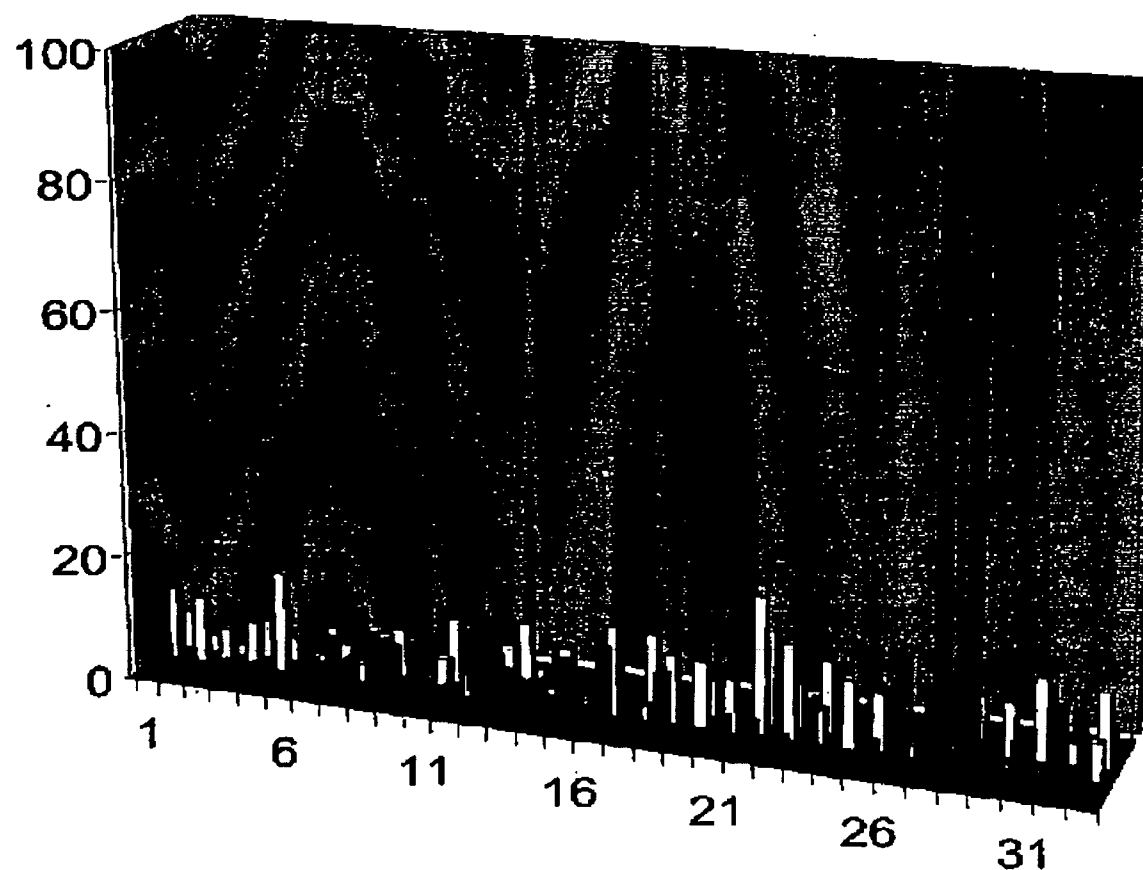
A la solución agitada de (2,3-difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-amina (0,57 gm, 1,34 mmol) en EtOH (20 ml), se agregó cloruro de amonio (1,18 gm, 20,16 mmol) y polvo de hierro (1,15 gm, 21,44 mmol). Esta mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró sobre celite y se concentró hasta secar. El residuo obtenido se colocó en EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio y se purificó adicionalmente mediante cristalización a partir de EtOH para dar un sólido blanco opaco (0,47 gm, rendimiento: 90,3%). $M-H^+$: 393,2. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz): 3,76 (s, 3H); 6,1 (t, 1H); 6,8 - 7,0 (m, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (d, 1H).

Paso C: 6,7-Difluoro-1-(4-fluoro-2-yodofenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:



A la solución agitada de 3,4,6-trifluoro-N2-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-bencen-1,2- diamina 3 (0,285gm, 0,74mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), se agregó 1,1'-Carbonildiimidazol (0,125 gm, 0,75 mmol). Esta mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 16 horas luego de las

FIGURA 21

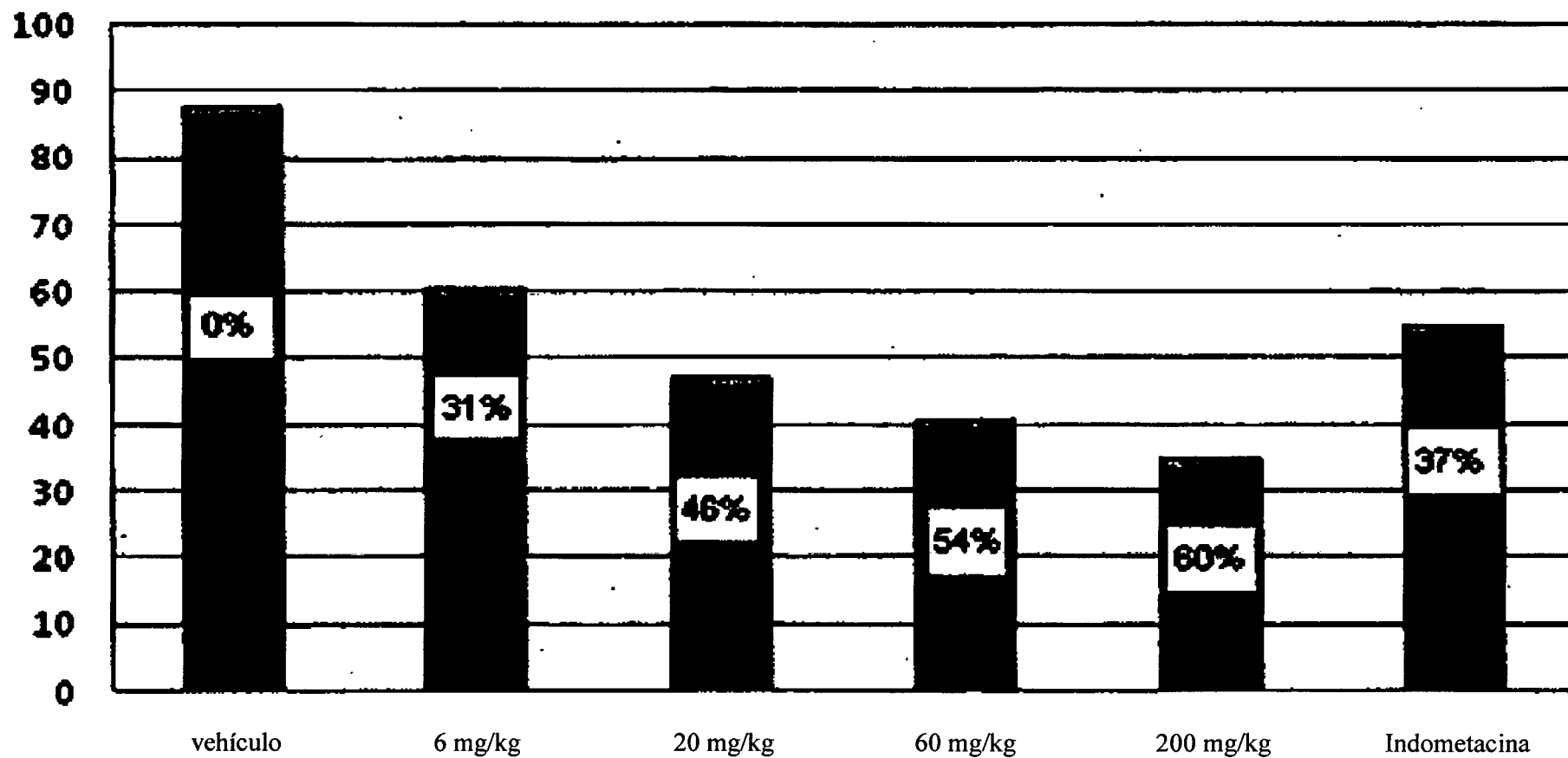


* Líneas celulares: Colo205, A375, A431, HT-29

[Handwritten signature]
942

FIGURA 22

eje vertical = incremento de volumen de la pata



[Handwritten signature]
9/8/3

Figura 23

eje vertical = reducción de hinchazón

Figura 23A
fase aguda

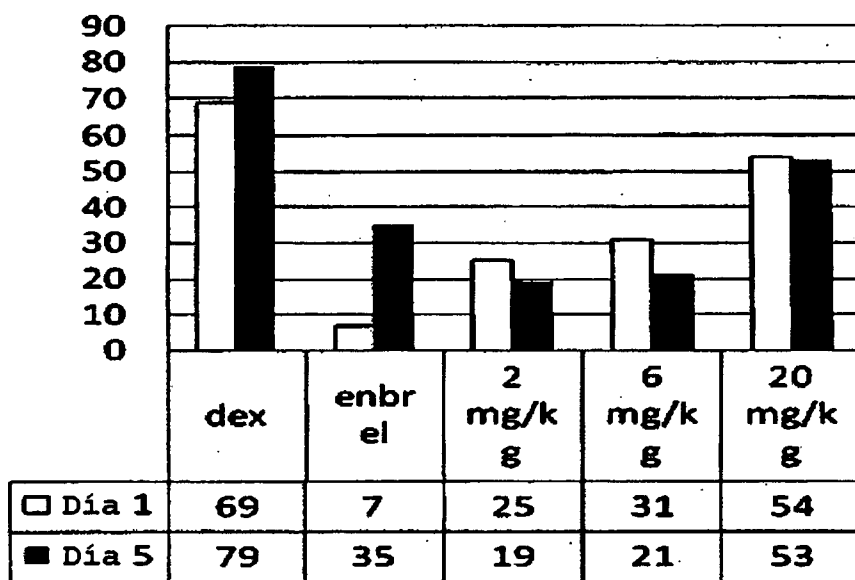
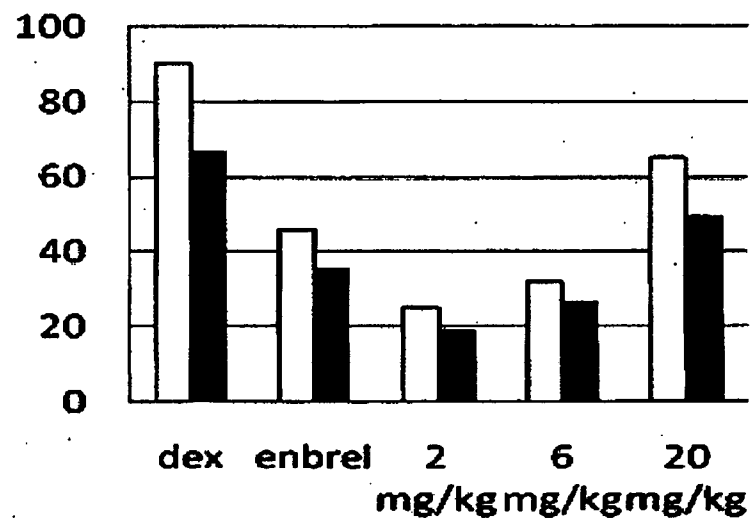


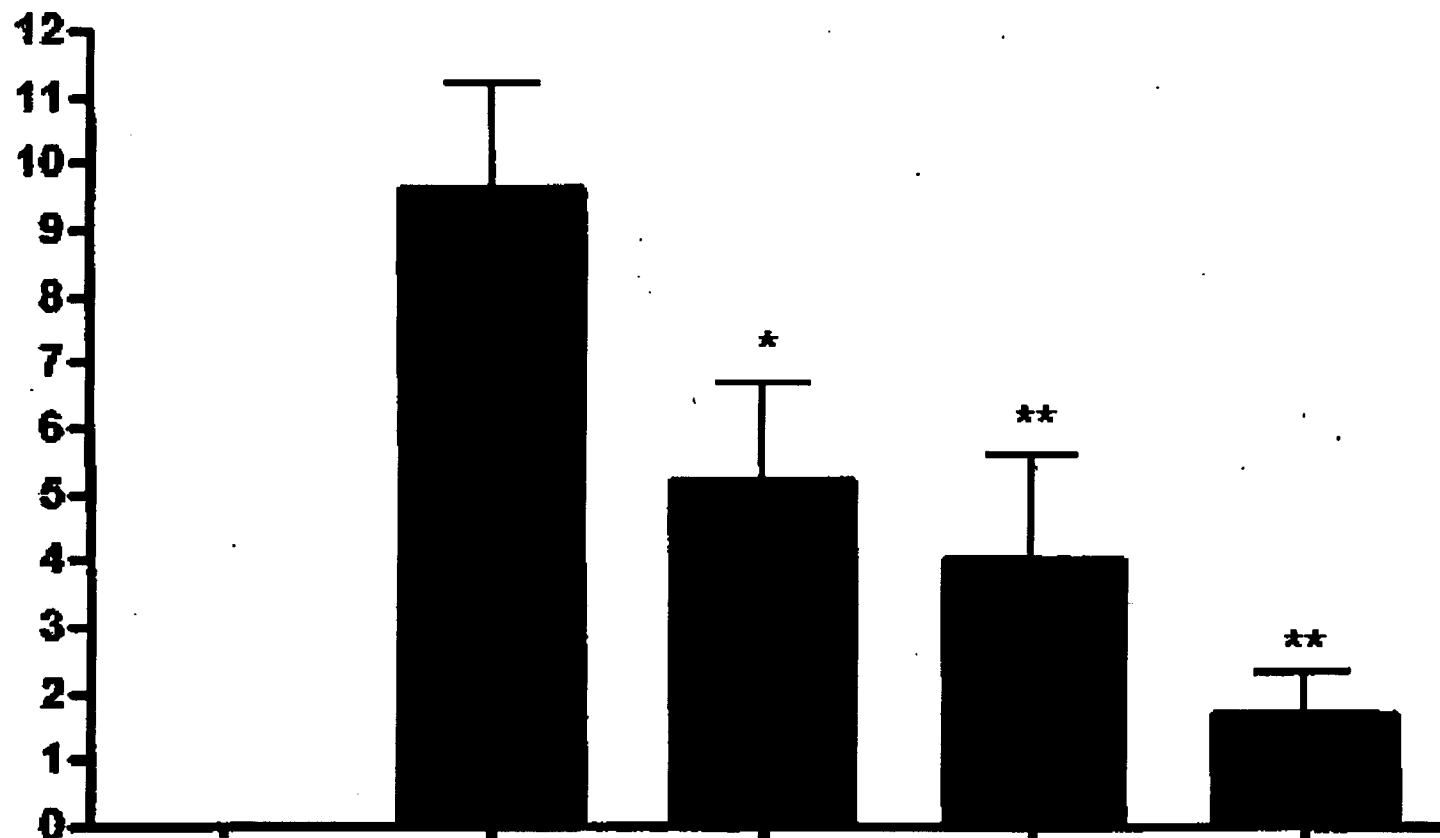
Figura 23A
fase tardía



Handwritten signature and date: 12/14

FIGURA 24

eje horizontal = Grupo de Tratamiento (mg/kg QD); eje vertical = puntaje promedio de artritis +SEM



[Handwritten signature]
9/4/17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 38,098
FECHA : MAYO 11 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009526- -00004-0000

Fecha: 2010-05-13 17:25:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

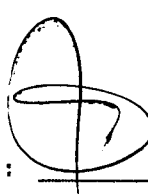
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238761	11/05/2010	4,122,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 130,000.00

SDN: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

13947

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 38,095
FECHA : MAYO 11 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009526- -00004-0000

Fecha: 2010-05-13 17:25:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238761	11/05/2010	4,122,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES
			114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____