

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-010431- -00008-0000

Fecha: 2014-03-13 16:41:41 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. _____

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Re: Expediente N° 12-010.431

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PREPARACIÓN DE (R) Y (S)-
N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-
METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL) CICLOPROPAN-1-
SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS"

Solicitante: ARDEA BIOSCIENCES, INC

Nuestra Ref.: P2012/000008

RESPUESTA AL OFICIO No. 20828 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA

No. 044 DE FECHA 05 DE NOVIEMBRE DE 2013

(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 presente solicitud.

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

- las Reivindicaciones 1 a 4 ahora se refieren a átomos de oxígeno y no a átomos de carbono para formar el grupo protector cíclico de 1,2-diol;

- las definiciones de los sustituyentes R^1 y R^2 han sido limitadas tal como se ilustra a continuación:
 - R^1 es H y R^2 es un grupo protector de alcohol; o
 - ambos R^1 y R^2 son grupos protectores de alcohol; o
 - R^1 y R^2 junto con los átomos de oxígeno a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol;
- la Reivindicación 5 es ahora dependiente de las Reivindicaciones 1 a 4;
- las Reivindicaciones 6 y 7 ahora son dependientes de las Reivindicaciones 5 y 6, respectivamente.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 11 a 4 no son claras ni concisas porque utilizan términos tales como “grupo protector de alcohol”, “un ácido”, “una base” y “un nucleófilo” los cuales corresponden a definiciones genéricas funcionales que no definen un componente como tal. Asimismo, el Examinador sostiene que las Reivindicaciones 5 a 7 no son claras pues hacen referencia a las Reivindicaciones 0-0 y a la Reivindicación 0.

b- Considero superada las anteriores objeciones en tanto que los términos objetados por el Examinador han sido eliminados y las dependencias de las Reivindicaciones 5 a 7 han sido corregidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Así entonces, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486.

3. a- El Examinador argumenta que las patentes US2008058340 (D1) y WO2007121269 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 divulga un método para obtener compuestos sulfonilamino derivados de fenil amino benceno mientras D2 divulga un proceso para obtener compuestos sulfonilamino derivados de fenil amino benceno utilizando grupos protectores.

Adicionalmente, el Examinador señala que D1 se diferencia de la presente solicitud en que el arte previo no divulga la reacción entre el compuesto 5,6-difluoro-N'-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de Fórmula II-a para obtener un compuesto de Fórmula I-a. Sin embargo, D1 anticipa la existencia de un compuesto que está comprendido en la Fórmula II-a, ante lo cual el Examinador sostiene que una persona medianamente versada en la materia, prepararía dicho compuesto de acuerdo al proceso sugerido para llegar al compuesto 1 de la presente solicitud (reclamado por la Reivindicación 1).

Adicionalmente, el Examinador señala que D2 divulga procesos para obtener compuestos sulfonilamino derivados a partir de compuestos de tipo difenilamino con compuestos derivados de cloruro de sulfonilo en donde los sustituyentes R^1 y R^2 forman un grupo cíclico protector de 1,2-diol junto con el átomo de carbono al que están unidos, por lo que una persona medianamente versada en la materia prepararía los compuestos divulgados en D1 mediante el proceso sugerido en D2 para obtener los compuestos de la Reivindicación 5 de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, el Examinador afirma que las Reivindicaciones 1 y 5, así como sus reivindicaciones dependientes son obvias a la luz de las enseñanzas del arte previo.

b- En respuesta a las observaciones planteadas por el Examinador, me permito afirmar lo siguiente:

i) En efecto, D1 revela en sus ejemplos 55 a 57 procesos de síntesis de (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida, donde el cloruro de (1-alil)ciclopropanosulfonilo reacciona con la correspondiente amina para formar un intermediario (1-alil)ciclopropano-1-sulfonamida, mientras que el grupo alilo se oxida subsecuentemente para dar un grupo dihidroxipropilo.

El proceso reclamado por la presente invención difiere de lo que ha sido divulgado en el arte previo, incluido D1, en que el cloruro de (2,3-dihidropropil)ciclopropanosulfonilo (opcionalmente O-protegido) reacciona con la amina y en que el cloruro de (2,3-dihidropropil)ciclopropanosulfonilo (opcionalmente O-protegido) reacciona para obtener (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida. De igual manera, los compuestos reclamados de la presente invención difieren también de los compuestos divulgados por D1 en tanto el intermediario reclamado comprende un grupo (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo en reemplazo del grupo

alilo (divulgado por D1), y en que comprende un grupo metilideno en reemplazo del grupo ciclopropilo (también divulgado por D1).

Adicionalmente, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en los pasos de los procesos aquí reclamados, así como los reemplazos efectuados sobre los compuestos intermediarios de reacción de la presente invención, pues no resultarían obvios para una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 únicamente. De hecho, la presente solicitud claramente se dirige a métodos de preparación y compuestos intermediarios alternativos a los que ya fueron divulgados en el arte previo.

Más aún, si bien D1 se refiere a que las sulfonamidas descritas pueden ser obtenidas al hacer reaccionar los haluros de sulfonilo con grupos aminas, D1 no revela ni sugiere los pasos de reacción ni los compuestos intermediarios que se reivindican en la presente solicitud. Es por ello que respetuosamente considero que la materia reclamada no debe ser modificada, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486.

ii) Ahora bien, D2 por su lado, se relaciona con la preparación de fenil-amidas de ácido sulfónico. Sin embargo, D2 no permitiría a una persona medianamente versada en la materia obtener y desarrollar de manera obvia los procesos y compuestos intermediarios reivindicados en la presente solicitud.

De esta manera, considero que la presente invención logra resolver un problema técnico objetivo que resulta en proporcionar procesos de preparación alternativos a los conocidos en el arte previo para la obtención de (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida.

Dado que D1 y D2 por sí solos o en combinación no revelan ni sugieren los métodos de preparación y compuestos intermediarios reivindicados, me permito concluir que el el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos por la Decisión 486.

De hecho, el arte previo citado no contiene referencias específicas a los procesos y compuestos de la presente invención, con lo cual, tal como podrá ser claramente apreciado a partir de la descripción de la presente solicitud, la misma ha resuelto un problema técnico de forma no obvia para una persona medianamente versada en la materia, al proveer los métodos y compuestos reivindicados.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Más aún, ahondado en los conceptos expuestos, la presente invención, tal como se plantea, se dirige a la síntesis de la molécula quiral (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, el centro quiral que se origina a partir del cloruro de (2,3-dihidroxipropil)ciclopropanosulfonilo quiral (pudiéndose encontrar uno o ambos de los grupos hidroxilo opcionalmente protegido por un grupo protector alcohol), el cual permanece intacto durante su reacción de condensación con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-iodofenil)3-metoxibenceno-1,2-diamina.

Dicho de otra manera, el centro quiral está “fijado” en la síntesis de la presente invención antes de la reacción de condensación. La ventaja técnica de esto es clara, ya que no es necesaria alguna separación quiral del (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, la cual no es sencilla (pudiéndose encontrar uno o ambos de los grupos hidroxilo opcionalmente protegido por un grupo protector alcohol).

Más aún, me permito señalar que ni D1 ni D2 abordan o solucionan el problema que representa dicha separación quiral. De hecho, D1 se relaciona con una síntesis, la cual no sólo usa tetróxido de osmio, extremadamente tóxico para introducir grupos hidroxilo a través de la unión olefínica de la cadena lateral, sino también necesita el uso de una separación quiral (complicada y dispendiosa) del diol obtenido para separar la mezcla racémica resultante. Así la ventaja técnica de la presente invención sobre D1 es clara.

A su vez, D2 no se relaciona con moléculas quirales. Particularmente, D2 no se relaciona con sulfonamidas sino con sulfamidas, que son muy diferentes de las sulfonamidas, las cuales son los productos obtenidos mediante la síntesis de la presente invención tal como se reivindica.

Adicionalmente, deseo enfatizar que no resulta obvio que el grupo protector presente en los materiales de partida cloruro de (2,3-dihidroxipropil)ciclopropanosulfonilo quiral, seguido por la subsiguiente remoción del mismo después de la reacción de condensación de la presente invención funcionara.

En vista de los resultados técnicos inesperados, me permito afirmar que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 4 resulta ser inventiva dado que todos los compuestos intermediarios de las Reivindicaciones 8 a 11 usados en la síntesis de la presente invención en la reacción de condensación, poseen el centro quiral.

OLARTEMOURE

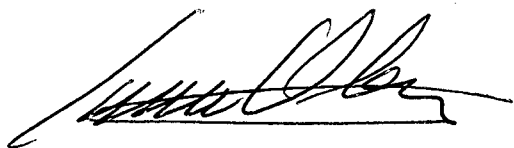
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por lo tanto, estimo necesario reconocer que los resultados obtenidos resultan ser sorprendentes para una persona medianamente versada en la materia y, por ello, la materia reivindicada reviste nivel inventivo en comparación con lo divulgado por el arte previo citado.

De esta manera, considero que estas evidencias apoyan la patentabilidad de la materia reivindicada por la presente solicitud, la cual, respetuosamente me permito afirmar, cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador 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

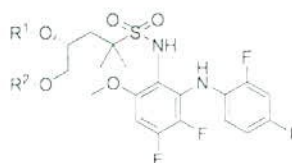
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado;

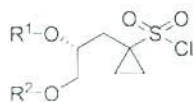
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a):



fórmula (I-a);

que comprende poner en contacto 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de fórmula (II-a):



fórmula (II-a),

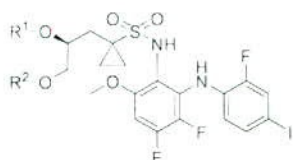
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

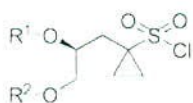
R¹ y R² junto con los átomos de oxígeno a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-b):



fórmula (I-b)

que comprende poner en contacto 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de fórmula (II-b):



fórmula (II-b),

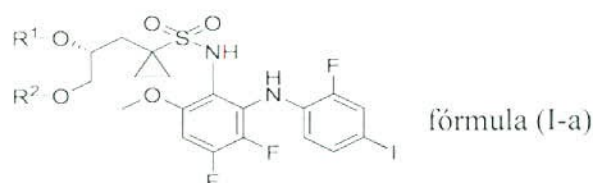
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de oxígeno a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

3. Un proceso para preparar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I-a) con un ácido, una base o un nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-a) a luz UV:



donde

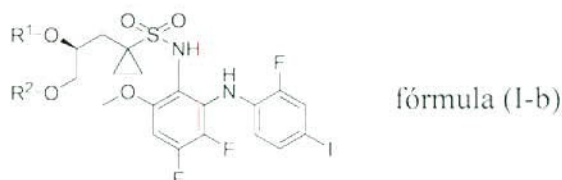
R^1 es H y R^2 es un grupo protector de alcohol; o

R^2 es H y R^1 es un grupo protector de alcohol; o

ambos R^1 y R^2 son grupos protectores de alcohol; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de oxígeno a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

4. Un proceso para preparar (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I-b) con un ácido, una base o un nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-b) a luz UV:



donde

R^1 es H y R^2 es un grupo protector de alcohol; o

R^2 es H y R^1 es un grupo protector de alcohol; o

ambos R^1 y R^2 son grupos protectores de alcohol; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de oxígeno a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

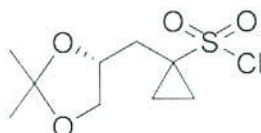
5. Un proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

9

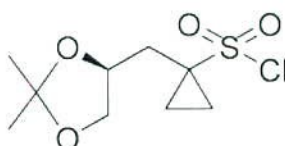
6. El proceso de la Reivindicación 0, en donde el grupo protector cíclico de 1,2-diol es un grupo protector cíclico de 1,2-diol de 5 miembros.

7. El proceso de la Reivindicación 6, en donde el grupo protector cíclico de 1,2-diol es 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo.

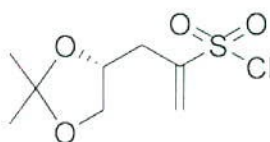
8. El compuesto que es cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



9. El compuesto que es cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



10. El compuesto que es cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo:



11. El compuesto que es cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo:

