



No. 08-067531- -00009-0000

Fecha: 2012-11-13 16:32:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19



TM TAMAYO
ROYALTIES · PATENTS · TRADEMARKS

Señor

JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 08-67531

TITULO: "SAL DE SULFATO DE HIDROGENO
NOVEDOSA DE (2-HIDROXI-ETOXI)-AMIDA
DEL ÁCIDO 6-...)"

ACTUACIÓN: RESPUESTA A EXAMEN DE PATENTABILIDAD

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades ARRAY BIOPHARMA, INC y AZTRASENECA AB. según poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No. 12511 del Examen de Patentabilidad dl cual **pedimos prórroga**, emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, damos respuesta en los siguientes términos.

4.- Excepción a la Patentabilidad (Art. 20 D. 486 Literal (d))

Con relación a la objeción formulada por el Sr. Examinador, en tanto la reivindicación anterior N° 16 no cumplía con el Artículo 20 de la Decisión 486, se ha eliminado dicha cláusula, del actual pliego reivindicatorio.

5.- Reivindicaciones relativas a usos o a un segundo uso (Art. 14 y 21 D 486)

**COLOMBIA:**

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



Con relación a la objeción formulada por el Sr. Examinador, en tanto la reivindicación anterior N° 15 no cumplía con el Artículo 21 de la Decisión 486, también se ha eliminado dicha cláusula del actual pliego reivindicatorio.

6.- De la solicitud de patente

Reivindicaciones

Para atender el requerimiento, según el Artículo 30 de la Decisión 486, atendiendo las objeciones y sugerencias; En tal sentido, adjuntamos un nuevo pliego reivindicatorio de siete (7) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

Con relación a la objeción formulada por el Sr. Examinador, en tanto la reivindicación anterior N° 1, y sus dependientes no cumplían con el Artículo 30 de la Decisión 486, porque el término “compuesto 1” no se encuentra definido, se destaca que dicha expresión ha sido reemplazada en el nuevo pliego reivindicatorio por el nombre químico del compuesto.

Por otra parte, el Sr. Examinador ha señalado que las reivindicaciones 4 a 7 no se encuentran adecuadamente caracterizadas por sus parámetros físico-químicos. Los Solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la observación del Sr. Examinador, sobre la falta de claridad de las cláusulas 4 y 5 originales. Sin embargo, y con la intención de acelerar la prosecución del trámite, la cláusula 4 se ha modificado, de manera que ahora incluye los picos de difracción de polvo de rayos X identificados como Muy Fuertes (VS) en la Tabla 3 de la solicitud original, y la cláusula 5 se ha modificado, de manera que ahora incluye los picos de difracción de polvo de rayos X identificados como Muy Fuertes (VS) y Fuertes (S) en la Tabla 3 de la solicitud original. La reivindicación 6 incluye todos los picos de difracción de polvo de rayos X enumerados en la Tabla 3 de la solicitud original. Es sabido por los expertos en el arte que la difracción de polvo de rayos X (XRPD) es una técnica utilizada para caracterizar e identificar una forma cristalina particular de un compuesto. EN función de ello, los Solicitantes consideran que las



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com
Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

actuales reivindicaciones 4 a 6, tal como han sido enmendadas, se encuentran caracterizadas de manera adecuada por sus parámetros físicos.

La anterior cláusula 7, que se refería a una figura, ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

La anterior cláusula 9 fue considerada poco clara, por los términos “recuperar”, “líquido orgánico” y “al menos una cantidad estequiométrica”. Los Solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la observación del Sr. Examinador, y consideran que dichos términos son claros y definidos, y que cualquier experto en la materia podría entender el significado de los mismos cuando se los lee a la luz de la memoria descriptiva. Sin embargo, y con la intención de acelerar la prosecución del trámite, se ha eliminado la anterior cláusula 9, y las dependientes de ella, 10 a 13.

Se ha eliminado también la anterior cláusula 14.

En cuanto a las objeciones formuladas por el Sr. Examinador a la anterior cláusula 3 (no la 2, como se indica en el informe), considerada no concisa porque la formación de solvatos no se encuentra debidamente sustentada en la descripción, los Solicitantes desean manifestar respetuosamente lo siguiente:

De acuerdo a la descripción original, el compuesto 1 puede estar presente en la forma de solvato (párrafo 23 de la solicitud). Como se indica en el párrafo 28 de la solicitud (pág. 13):

“Los solvatos adecuados de la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 se forman a partir de una amplia gama de solventes, en particular los solventes orgánicos tales como tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), etanol (EtOH) y metanol (MeOH). Los solvatos orgánicos adecuados incluyen ésteres tales como ésteres de alquilo de C1-6, por ejemplo acetato de etilo y cetonas tales como alquil cetonas de C1-6, por ejemplo metil etil cetona (2-butanona).”

Con base a lo anterior, se sostiene que un experto en la materia sabría cómo hacer o usar la sal de sulfato de hidrógeno del compuesto 1 en la forma de un solvato, en base a la descripción escrita y el conocimiento



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



4

TMTAMAYO
ROYALTIES · PATENTS · TRADEMARKS

común general en el momento de la presentación de la solicitud, sin necesidad de una experimentación. Por ello, la solicitud tal como fue presentada, contiene una divulgación clara y completa del término "solvato", y por lo tanto, la cláusula 3 es clara y definida.

7.- Determinación del Estado de la Técnica.

Nivel Inventivo (art. 18 D 486)

En cuanto a las objeciones formuladas por el señor Examinador con respecto a la falta de Nivel Inventivo, según los documentos D1 y D2 se manifiesta respetuosamente lo siguiente:

El Sr. Examinador ha señalado que las reivindicaciones carecen de mérito inventivo en vista de lo divulgado en el documento WO 03/077914 A1 (D1), y J. Pharma Sci., vol. 66(I), 1977, p1-19 (D2). Los Solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con el Sr. Examinador, y sustentan su posición en los siguientes argumentos:

El actual pliego reivindicatorio presenta nivel inventivo frente a D1 y D2 por las siguientes razones:

Las reivindicaciones se refieren a un inhibidor de la enzima MEK, específicamente una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (también denominada Compuesto 1). Se encontró que la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 de la presente invención tiene propiedades inesperadas, como se describe en detalle en los párrafos [0023]-[0027] de la solicitud original, y el Ejemplo 3. Por ejemplo: la memoria, en el párrafo [0024] dice:

En ciertas realizaciones, las sales del Compuesto 1 son cristalinas. Se ha descubierto que las sales cristalinas son mejores que la base libre en



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

términos de sus propiedades de manipulación desde un punto de la fabricación, en particular sus propiedades estáticas y de flujo. La formación de las sales puede proporcionar un medio de purificación, ya que impurezas del proceso pueden separarse y las sales son generalmente más fáciles de aislar que la base libre.

Se encontró que la sal cristalina de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 presenta propiedades farmacéuticas mejoradas cuando se las compara con la base libre del compuesto 1. En particular, se encontró que la velocidad de disolución de la sal cristalina de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 y su biodisponibilidad eran particularmente altas en comparación con la base libre. Ver por ejemplo el párrafo [0025], que dice:

En una realización de la invención la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 es una sal cristalina, que sorpresivamente se ha descubierto que posee propiedades farmacéuticas mejoradas cuando se la compara con la base libre del Compuesto 1 y otras ciertas formas del Compuesto 1. En particular, se ha descubierto que la velocidad de disolución de esta sal cristalina, así como su biodisponibilidad son particularmente altas comparadas con la base libre y otras sales, como se ilustra en los ejemplos más adelante.

Los resultados de la investigación dentro de las propiedades físicas de la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 se describen en el Ejemplo 2.

El Ejemplo 3 describe la investigación in vivo de las propiedades físicas únicas de la forma cristalina de la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1 de la presente invención. En particular, el estudio se llevó a cabo en perros para comparar los niveles en plasma del Compuesto 1, en perros en ayunas tras la administración de dosis orales de formulaciones de dispersiones que contienen el compuesto 1, ya sea como la forma libre o la sal de sulfato de hidrógeno. Los perfiles de concentración promedio en plasma para el Compuesto 1 observados





TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

después de la dosis oral se muestran en la Figura 3. Cuando el compuesto 1 se dosificó como la sal de sulfato de hidrógeno, se produjo un incremento sustancial de aproximadamente 4 a 8 veces.

El grado de biodisponibilidad ofrecido por la sal de sulfato de hidrógeno es sorprendente y es particularmente útil, ya que la base libre del Compuesto 1 se ha clasificado como un compuesto BCS de Clase 4. Los compuestos de la Clase 4 de BCS normalmente tienen menor biodisponibilidad debido a la baja velocidad de disolución y permeabilidad, y la limitación de la permeabilidad sobre la absorción significa que habitualmente no se esperaría que esas sales ejerzan un impacto sustancial sobre la absorción. (Ver página 12 de la memoria). La forma de un compuesto farmacéuticamente activo que se utiliza en medicamentos es adecuadamente una que proporciona propiedades de manipulación razonables, que le permiten ser procesado y formulado. Sin embargo, también es necesario garantizar que las propiedades biológicas de la formulación final, tal como la velocidad de disolución de tabletas y la biodisponibilidad del ingrediente activo se optimicen y con frecuencia se deben hacer compromisos en la selección de una forma particular que cumpla mejor con todos estos diferentes requerimientos. Sin embargo, en algunos casos, las sales no se forman fácilmente y/o no son estables, lo cual probablemente se debe a los bajos valores de pKa. El valor de pKa expresa la fuerza de ácidos y bases, es decir, la tendencia de un ácido a perder un protón, o de una base a sumar un protón (Bronsted J.N., Rec. Trav. Chim. (1923) 47:718). Esto es particularmente cierto para el Compuesto 1. (ver páginas 6-7 de la memoria). EN consecuencia, la velocidad de disolución mejorada de la sal de sulfato de hidrógeno cristalino del compuesto 1 y su biodisponibilidad mejorada fue sorprendente e inesperada.

A diferencia de esto, D1 revela un amplio género de bencimidazoles que tiene la fórmula I:



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

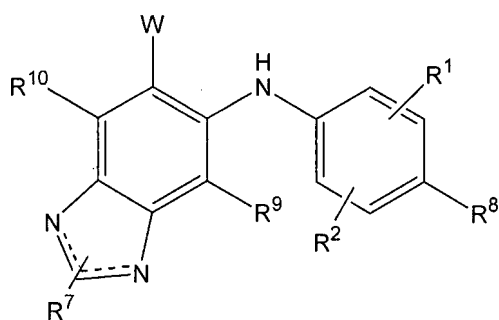
E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS



en donde:

R1, R2, R9 y R10 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR3, -C(O)R3, -C(O)OR3, NR4C(O)OR6, -CO(O)R3, -NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -NR4C(O)R3, -C(O)NR3R4, -NR5C(O)NR3R4, -NR5C(NCN)NR3R4, -NR3R4, alquilo de C1-C10, alquenilo de C2-C10, alquinilo de C2-C10, cicloalquilo de C3-C10, cicloalquilalquilo de C3-C10, -S(O)j(alquilo de C1-C6), -S(O)j(CR4R5)m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR4R5)m-arilo, -NR4(CR4R5)m-arilo, -O(CR4R5)m-heteroarilo, -NR4(CR4R5)m-heteroarilo, -O(CR4R5)m-heterociclilo, y -NR4(CR4R5)m-heterociclilo, donde cada porción alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es optativamente sustituida con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -C(O)R3, -C(O)OR3, -OC(O)R3, -NR4C(O)OR6, -NR4C(O)R3, -C(O)NR3R4, -NR3R4, -NR5C(O)NR3R4, -NR5C(NCN)NR3R4, -OR3, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

R3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometio, alquilo de C1-C10, alquenilo de C2-c10, alquinilo de C2-C10, (CH2)n cicloalquilo de C3-C10, cicloalquilalquilo de C3-C10, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo es optativamente sustituida con uno a cinco grupos seleccionados



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R'''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$,

$-NR'C(O)OR'''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'''$, $-S(O)R'''$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R'''$,

$-NR'C(NCN)NR'R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

R' , R'' , y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

R''' se selecciona de alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo; o dos cualquiera de R' , R'' , R''' , o R''' se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico, de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está optativamente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o

R_3 y R_4 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico, de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está optativamente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R'''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR'''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R'''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R'''$, $-NR'C(NCN)NR'R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; o

R_4 y R_5 independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ; o

R_4 y R_5 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo, o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está optativamente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R'''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR'''$, $-NR'C(O)R''$, $-$



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

C(O)NR'R", -SO₂R'", -NR'R", -NR'C(O)NR'R"', -NR'C(NCN)NR'R"', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

R₆ se selecciona de trifluorometilo, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, donde cada porción alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está optativamente sustituida con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R'", -SO₂NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"', -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO₂R'", -NR'R', -NR'C(O)NR'R"', -NR'C(NCN)NR'R"', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alqueno de C₂-C₁₀, alquino de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo de C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, donde cada porción alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo está optativamente sustituida con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR₄SO₂R₆, -SO₂NR₃R₄, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -OC(O)R₃, -NR₄C(O)OR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -SO₂R₆, -NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -OR₃, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C(O)NR₄OR₃, -C(O)R₄OR₃, -C(O) (cicloalquilo de C₃-C₁₀), -C(O) (alquilo de C₁-C₁₀), -C(O) (arilo), -C(O) (heteroarilo) y -C(O) (heterociclilo), cada uno de los cuales está optativamente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de -NR₃R₄, -OR₃, -R₂, y alquilo de C₁-C₁₀, alqueno de C₂-C₁₀ y alquino de C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está optativamente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de -NR₃R₄, -OR₃,



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

R8 se selecciona de hidrógeno, -SCF₃, -Cl, -Br, -F, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR₃, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄SO₂R₆, -SO₂NR₃R₄, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₃R₄, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo de C₃-C₁₀, -S(O)j(alquilo de C₁-C₆), -S(O)j(CR₄R₅)m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -O(CR₄R₅)m-arilo, -NR₄(CR₄R₅)m-arilo, -O(CR₄R₅)m-heteroarilo, -NR₄(CR₄R₅)m-heteroarilo, -O(CR₄R₅)m-heterociclilo, y -NR₄(CR₄R₅)m-heterociclilo, donde cada porción alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo está optativamente sustituida con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR₄SO₂R₆, -SO₂NR₃R₄, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -OC(O)R₃, -NR₄C(O)OR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -OR₃, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y j es 1 o 2.

Por consiguiente, debería ser inmediatamente evidente para un experto en la materia, que la fórmula I de D1, que contiene al menos 7 variables primarias (R₁, R₂, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y W) teniendo cada una muchos valores posibles, en el rango de 2 a más de 100 valores, revela un amplio género de bencimidazoles que incluyen, entre muchos otros, al Compuesto 1. Por otra parte, D1 revela más de 160 ejemplos específicos que incluyen, entre muchos otros, al Compuesto 1.

D1 revela además, en la páginas 16-17, que los compuestos podrían estar en forma salina. Sin embargo, sólo dos de los más de 160 compuestos revelados específicamente por D1 son revelados como formas salinas, a saber, el compuesto de ejemplo 14 (compuesto 29jjj), que se preparó como una sal de ácido trifluoracético (TFA), y el



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

compuesto del Ejemplo 58 (compuesto (29000)) que se preparó como la sal de hidrocloreto (HCl).

D1 revela en la página 37 un ensayo para determinar la capacidad de los compuestos de la invención, de inhibir la enzima MEK1, y dice que “los compuestos de la invención presentaron una IC50 inferior a 50 micromolar” cuando se probaron en este ensayo. D1 proporciona en las páginas 37-38 una tabla de 12 compuestos representativos que se “revelaron como activos”, es decir, compuestos representativos que tienen una IC50 inferior a 50 micromolar cuando se probaron en el ensayo descrito en la página 37. Sin embargo, la tabla de las páginas 37-38 de D1 solamente indica que los 12 compuestos enumerados en la tabla fueron evaluados en el ensayo descrito en la página 37 y se encontró que eran activos, y no proporciona valores específicos de IC50 para ninguno de los compuestos revelados en la solicitud. Por lo tanto, D1 no proporciona ninguna base para seleccionar cualquiera de los compuestos revelados en D1 como un compuesto principal. En consecuencia, D1 no enseña, ni siquiera sugiere, que alguno de los compuestos enumerados en la página 16 resulte preferido o el “mejor” compuesto, sino que apenas menciona que estos 12 compuestos se evaluaron y se descubrió que eran activos, es decir, presentaron valores de IC50 inferiores a 50 micromolar cuando se probaron en el ensayo descrito en la página 37.

Además, mientras D1 señala en general que las sales clorhidrato y sulfato son sales “preferidas”, D1 no enseña ni sugiere cuál de los muchos compuestos cubiertos por la Fórmula I general o los más de 160 compuestos específicamente descritos podría ser preparado como una sal de sulfato de hidrógeno, con propiedades mejoradas respecto de la forma base libre, como se revela en la presente solicitud. Es más, los únicos dos ejemplos de formas salinas específicas revelados en D1 se encuentran en el Ejemplo 14 (una sal de ácido trifluoroacético del compuesto 29jjj) y el Ejemplo 58 (una sal del cloruro de hidrógeno del compuesto 29000), ninguno de los cuales en uno de los compuestos enumerados en la Tabla de la página 15 de D1, ni es una sal de sulfato de hidrógeno. Por consiguiente, se puede concluir en que los Ejemplos



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

14 y 58 de D1 realmente están muy lejos de resultar una selección de uno de los compuestos que aparecen en la tabla de las páginas 37 y 38 como un punto de partida para preparar formas salinas de cualquiera de los compuestos revelados en D1. Más bien, un experto en la materia probablemente comenzaría con los compuestos de los ejemplos 14 o 58 como un punto de partida para preparar otras formas salinas.

El Solicitante manifiesta que el Sr. Examinador no ha proporcionado argumentos suficientes para sustentar su objeción, con relación a la falta de actividad inventiva de las actuales reivindicaciones frente a D1. En particular, el Sr. Examinador no ha proporcionado razones o motivaciones que hubieran llevado a un experto en la materia a:

Seleccionar un compuesto, es decir, el Compuesto 1, (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, de entre más de 160 compuestos específicos;

Elegir modificar el Compuesto 1 formando una sal; y

Preparar específicamente la sal de sulfato de hidrógeno del Compuesto 1;

con una expectativa razonable de identificar una forma salina única que tenga propiedades inesperadas como las que se describen en la presente solicitud. El Solicitante, por lo tanto, sostiene que la presente solicitud es inventiva frente a D1.

El Solicitante sostiene que las reivindicaciones también son inventivas frente a D2. D2 es un artículo de revisión general de sales farmacéuticas. D2 dice en su página 2, primera columna, segundo párrafo, que:

“...el número de formas salinas disponible para un químico es grande; el estudio de la literatura de patentes muestra un enorme cantidad de sales nuevas que son sintetizadas anualmente. Muchas sales del mismo compuesto se comportan a menudo de manera muy distinta debido a las propiedades físicas, químicas y termodinámicas que ellas imparten al compuesto base...”



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tél (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

D2 señala además en la página 1, segunda columna, primer párrafo, que:
“... desafortunadamente, no hay una forma confiable de predecir la influencia de una especie salina particular en el comportamiento del compuesto base. Además, aún después de que muchas sales del mismo agente básico han sido preparadas, no existen técnicas de detección precoz eficaces que faciliten la selección de la sal más propensa a exhibir los perfiles deseados de farmacocinética, solubilidad y formulación (el énfasis es nuestro).

Está claro, al menos en base a estas dos citas, que D2 no proporciona una guía confiable y predecible para la selección de una sal para cualquier compuesto en general, y mucho menos del compuesto 1. Antes que eso, D2 subraya que no es posible predecir ni la sal específica que proporcionará las propiedades mejoradas (si las hubiere), ni las propiedades mejoradas resultantes (si las hubiere). De hecho, el Sr. Examinador confirma esta incertidumbre al decir que “El documento D2 enseña que la formación de sales farmacéuticamente aceptables incluye gran número de alternativas de aniones y cationes, en donde diferentes sales del mismo compuesto pueden mostrar diferencias respecto a la biodisponibilidad, solubilidad, y toxicidad de compuesto.”

D2 incluye además en el primer párrafo de la primer columna de la página 5 una cita de una revisión de Miller y Holland, que dice que mientras sales distintas del mismo fármaco raramente difieren farmacológicamente, las diferencias se basan generalmente en las propiedades físicas, subrayando que:

aunque la naturaleza de las respuestas biológicas obtenidas por una serie de sales del mismo compuesto original pueden no diferir apreciablemente, las intensidades de respuestas pueden diferir marcadamente.

En consecuencia, D2 subraya que no hay un método para predecir qué forma salina, si la hubiere, de las muchas formas salinas enumeradas en



COLOMBIA:

Carrerá 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

la página 3 de D2 conferirá las propiedades deseadas en un compuesto original. Por ello, no puede decirse que D2 proporcione alguna enseñanza o motivación para seleccionar el sulfato de hidrógeno como la forma salina particular para el compuesto 1 con alguna expectativa de que la sal impartirá propiedades mejoradas con respecto al compuesto base original, así como D2 tampoco enseña ni sugiere las propiedades particulares mejoradas que resultarán de hecho por preparar cualquiera de las formas salinas particulares.

Más bien, el Solicitante afirma que con el objeto de llegar a la forma salina de sulfato de hidrógeno reivindicada actualmente, un experto en la materia habría tenido que modificar numerosos parámetros, como por ejemplo, el agente formador de la sal, temperatura y perfiles de temperatura, tiempo de reacción, y material de partida, en un intento por encontrar los correctos para producir la forma salina reivindicada. Estos parámetros, y quizás otros, habrían sido cambiados independientemente, y sin una guía específica a partir del arte previo. Es aparente que el número de permutaciones de estos parámetros podría ser enorme, sin ninguna guía de D2 para reducir las posibilidades.

Además, mientras D1 menciona en general que las sales de cloruro de hidrógeno y sulfato son sales "preferidas", no se enseña ni se sugiere cuál de los muchos compuestos podría prepararse como una sal de sulfato de hidrógeno, con propiedades mejoradas frente a la forma básica.

De acuerdo a esto, el Solicitante afirma que ni D1 ni D2 pueden invocarse para proporcionar una enseñanza o motivación para hacer una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

El Sr. Examinador considera además que D2 es el arte previo más cercano a la invención definida en la cláusula 9, ya que D2 revela un



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TMTAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

proceso para preparar un compuesto, haciendo reaccionar el compuesto 1 con di-terc-butil diisopropil fosforamidita, formando así la sal fosfato, y destaca el uso de ácidos inorgánicos, dentro de los cuales están el ácido fosfórico y el sulfúrico. El Sr. Examinador concluye en que dado que el uso de un ácido para producir la sal ácida del compuesto ya está revelado en D2, la reivindicación 9 no resulta inventiva.

El Solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con la opinión del Sr. Examinador, en cuanto a que la diferencia entre la invención como se la define en la cláusula 9 y el procedimiento de D2 radica en la producción de una sal de fosfato no-ácida del compuesto (I). D2 fue publicado en 1977, mucho antes de la fecha de prioridad de D1, que revela el compuesto 1 entre muchos otros compuestos. Como el compuesto 1 fue revelado por primera vez en D1, D2 no podía revelar una sal de fosfato del compuesto 1. Además, la reivindicación 1 se dirige a métodos para preparar una sal de sulfato de hidrógeno del compuesto 1, no una sal de fosfato. Por las mismas razones discutidas anteriormente, el Solicitante afirma que D2 no puede ser invocada para proporcionar cualquier enseñanza o motivación para hacer que una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como se expone en la reivindicación 9. En consecuencia, la reivindicación 9 es inventiva en vista de D2.

En vista de lo anterior, el Solicitante manifiesta respetuosamente que la invención reivindicada en la actualidad, en su versión modificada, es claramente patentable sobre las publicaciones citadas.

De acuerdo con el nuevo pliego reivindicatorio anexo, la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial; por lo que ruego a su Despacho dar por subsanado dicho requerimiento, ordenando lo pertinente para que el trámite siga su curso normal, hasta su concesión.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ

No.17.117.818 expedida en Bogotá,

T.P No. 17.402 del C.S.J.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com

REIVINDICACIONES

1. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

2. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque está en forma anhidra.

3. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque está en la forma de un solvato.

4. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque es cristalina y tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a 2 theta a 24,59° y 20,97°.

5. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-

amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque dicha sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a 2 theta a 24,59°, 20,97°, 23,99°, 27,65°, 12,24°, 23,49°, 24,30°, 17,02° y 25,91°.

6. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque dicha sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a 2 theta iguales a 24,59°, 20,97°, 23,99°, 27,65°, 12,24°, 23,49°, 24,30°, 17,02°, 25,91° y 22,50°.

7. Una sal de sulfato de hidrógeno de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizada porque

está en forma amorfa.