

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-274287- -9	FECHA: 2015-05-16 23:20:34
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 18
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 13-274287- -9
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 5294
 Folios: 18

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/059717				
Fecha de Presentación Internacional	24/05/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 13-274287-00000-0000	21/noviembre/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-274287-00000-0000	21/noviembre/2013
	Radicado No. 13-274287-00008-0000	6/marzo/2015
Prioridad:	EP 11167806.6	27/mayo/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas

El pliego reivindicatorio modificado presentado con el Radicado No. 13-274287-00008-0000, es aceptado debido a que no se amplía el objeto de la solicitud.

4. Objeto de la invención

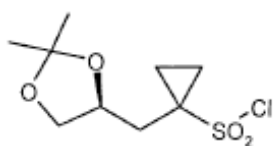
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en

cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-274287-00008-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: "SINTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPILO] CICLOPROPANO SULFONAMIDAS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un método enantioselectivo para preparar el compuesto (S)-14.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14 a partir del compuesto (S)-10 e intermediarios de los mismos.



(S)-10

+

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C303/38; C07C303/40; C07C309/82; C07C311/28.

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

El uso de la reivindicación 17 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 10 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

Grupo Inventivo 1: Compuestos (R)-10-Br, (S)-7', (R)-7', (R)-6, (R)-5, y (R)-4, (R)-3, (S)-9 a, (R)-9 a, (S)-9 b, (R)-9 b, (Reivindicación 1).

Grupo Inventivo 2: Método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14 reacción de (S)10 o (S)10-Br con un compuesto de formula 12 en presencia de una base como piridina para proporcionar (S)13 que junto con un ácido da lugar a (S)14 (Reivindicaciones 2 y 3)

Grupo Inventivo 3: Método para preparar un compuesto de fórmula (S)10 que consiste en la reacción de un compuesto de formula (S)7 con un agente de cloración en piridina para obtener (S)10 o un método para preparar (S)10-Br que consiste en la reacción de un compuesto de formula (S)7 con un agente de bromación en piridina para obtener (S)10-Br (Reivindicaciones 1 (parte), 4 y 5).

Grupo Inventivo 4: Un método para preparar (S)7 que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (S)6 con un alcóxido de sodio, para obtener (S)7 (Reivindicación 6).

Grupo Inventivo 5: Un método para preparar (S)6 que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (S)4 con trifluoruro de boro o con hidrato de ácido fosfomolibdico para obtener el compuesto de fórmula (S)-6 (Reivindicaciones 1(parte) y 7).

Grupo Inventivo 6: Un método para preparar (S)4 que consiste en reaccionar un compuesto de fórmula (S)3 con hidróxido de sodio para obtener (S)4, y el compuesto de fórmula (S)4 (Reivindicaciones 1(parte) y 8).

Grupo Inventivo 7: Un método para preparar (S)3 que consiste en reaccionar un compuesto de fórmula (S)2 con un compuesto de fórmula (S)1, y el compuesto de fórmula (S)3 (Reivindicaciones 1(parte) y 9).

Grupo Inventivo 8: Un método para preparar (S)6 que consiste en reaccionar el compuesto de fórmula (S)5 con 2,2 dimetoxipropano y opcionalmente un catalizador, y el compuesto de fórmula (S)6 (Reivindicaciones 1(parte) y 10).

Grupo Inventivo 9: Un método para preparar (S)5 que consiste en reaccionar el compuesto de fórmula (S)9 con un ácido, y el compuesto de fórmula (S)5 (Reivindicaciones 1(parte) y 11).

Grupo Inventivo 10: Un método para preparar (S)9 y los compuestos S-9a y R9a que consiste en reaccionar el compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula S-8. (Reivindicación 1(parte) y 12)

No se guarda un concepto común inventivo por cuanto parte de los compuestos de la reivindicación 1 no son esenciales para desarrollar los procesos de síntesis de las reivindicaciones 2 a 12, de igual forma los métodos descritos en dichas reivindicaciones no están relacionados con la obtención de los compuestos de la reivindicación 1. Tampoco existe una relación entre los métodos reivindicados ya que todos parten de intermediarios diferentes y no se requiere de los productos de un proceso para poder llevar a cabo los demás, es decir que cada proceso propuesto es una alternativa independiente para obtener compuestos individuales. Por otra parte la solicitante hizo caso omiso al requerimiento realizado mediante el Oficio 14966 y a pesar de las modificaciones conserva diversos grupos inventivos.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 27 de mayo de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011/009541	"PREPARATION OF (R)- AND (S)-N-(3, 4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-IODOPHENYLAMINO))-6-METHOXYPHENYL) -1- (2, 3-DIHYDROXYPROPYL)CYCLOPROPANE-1-SULFONAMIDE AND PROTECTED DERIVATIVES THEREOF"	27/enero/2011
D2	Libro	"Name reactions and reagents in organic synthesis" Segunda	2005

		Edición. Wiley Interscience, New Jersey, 2005	
--	--	---	--

El documento D1¹ divulga un proceso para elaborar el compuesto S-14, donde dicho proceso involucra un intermediario tipo epoxi de la fórmula (S)10-Cl al igual que de la forma sódica (Pág. 12).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

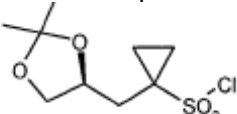
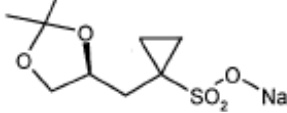
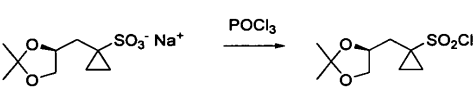
Novedad (Art 16 D486)

Análisis de novedad grupo 3.

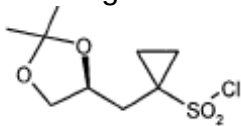
En el presente caso, el método reivindicado en la solicitud no tiene novedad, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 4 está(n) referida(s) a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-10....” (Ver radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 4 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

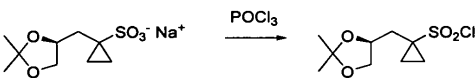
Tabla 1

Características esenciales	D1
Reiv. 4 El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-10:  (S)-10 se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-7:  (S)-7 reaccione con un agente de cloración, tal como por ejemplo P(O)Cl₃, PCl₃ o SOCl₂, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-10.	Ruta ii-d:  Pág. 20

Como se evidencia, el proceso de síntesis objeto de la reivindicación 4 había sido previamente divulgado en el documento D1, porque enseña la ruta de síntesis iid), que da lugar al compuesto:



Esta síntesis consiste en:



(Pág. 20).

1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2011009541A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20110127&DB=&locale=en_EP

En consecuencia, la reivindicación 4 no es nueva y la reivindicación 1 carece de novedad al reivindicar el agente (S)10.

Nivel inventivo (Art18 D486)

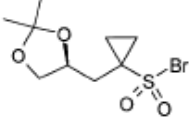
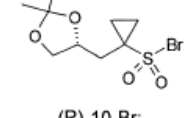
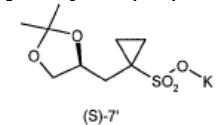
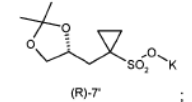
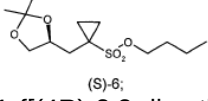
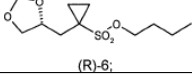
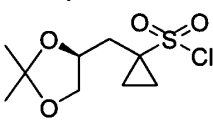
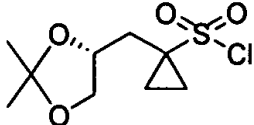
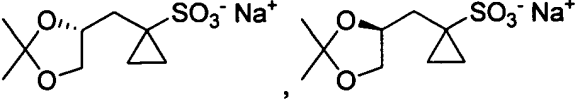
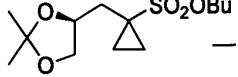
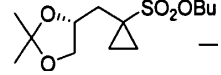
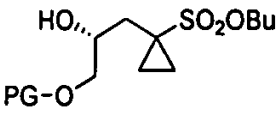
Grupo inventivo 1

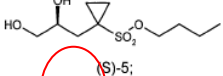
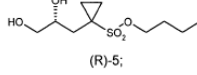
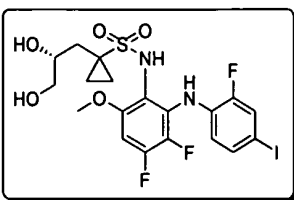
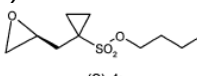
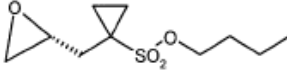
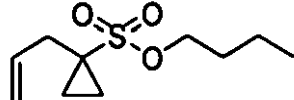
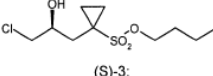
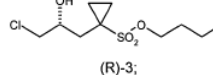
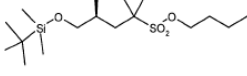
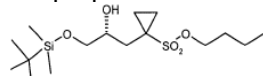
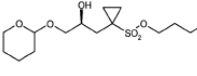
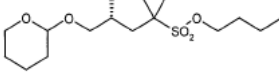
En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Un compuesto seleccionado de entre....”* (Ver radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

La reivindicación 1 enseña un grupo de compuestos.

Tabla 2

Características esenciales	D1
Un compuesto seleccionado entre: Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10- Br:  (S)-10-Br: Bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:  (R)-10-Br: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (S)-7':  (S)-7' ; 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (R)-7':  (R)-7' ; 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6:  (S)-6; 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6:  (R)-6;	Compuestos de fórmula: cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo (Párr. 0007)  Cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropano-1-sulfonilo (Párr. 0004)  (R), y (S) 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio (Párr. 0016)  (R)-7' ;  (R)-7' ;  (S)-6 ; (Pág. 12, Ruta iii)  PG-O

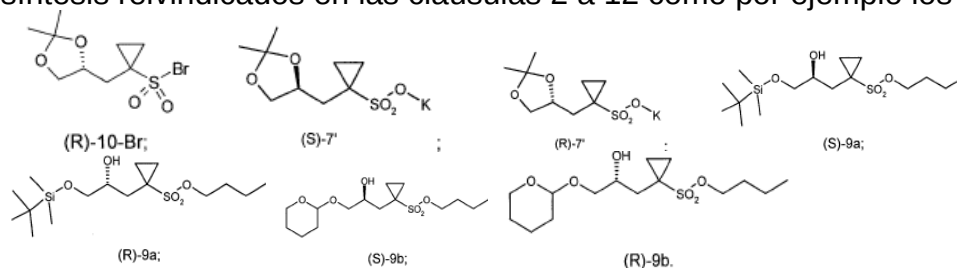
1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:  (S)-5;	de	Donde PG es un grupo protector que al retirarlo corresponde a H. (Pág. 13, Método B, Ruta III)
1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:  (R)-5;	de	
1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:  (S)-4;		
1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:  (R)-4;		 (Pág. 8, esquema 1)
1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxiopropil] ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:  (S)-3;		
1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxiopropil] ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3:  (R)-3;		
1-[(2S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil] ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9a:  (S)-9a;		
1-[(2R)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil] ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a:  (R)-9a;		
1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9b:  (S)-9b;		
1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9b:  (R)-9b.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña los intermediarios necesarios para el proceso de síntesis del compuesto (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil) ciclopropano-1-sulfonamida (Pág. 27 ejemplo 2). De hecho, los compuestos denominados (S)-6 y (R)-6 se

encuentran expresamente divulgados en la presente solicitud (Pág. 12, Ruta iii).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que se reclaman un número adicional de intermediarios. Adicionalmente, los compuestos (R) y (S)-10-Br de la presente solicitud, consisten en el reemplazo del cloro de los compuestos divulgados en D1 (Párrs. 0004 y 0007).

Esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados a través de la reivindicación independiente 1, toda vez que como se evidencia en la tabla comparativa, estos agentes se derivan de manera evidente de los intermediarios divulgados en D1. De igual forma, muchos de estos compuestos no están relacionados con ninguno de los procesos de síntesis reivindicados en las cláusulas 2 a 12 como por ejemplo los siguientes:



El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en proveer intermediarios alternativos a los divulgados en el D1 para la síntesis de (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba los intermediarios requeridos para la elaboración del agente mencionado y que los compuestos reivindicados en la cláusula 1 de la presente solicitud se derivan de manera evidente de las enseñanzas de D1, esta Oficina considera que la persona versada en la materia se encuentra en capacidad de desarrollar análogos a los agentes divulgados en el arte previo mediante el reemplazo de sustituyentes análogos como lo es sustituir Cl por Br para formar el compuesto (S)-10- Br, .

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 2 y en las reivindicaciones dependientes 4 y 6 a 12 son alternativas obvias y no tiene nivel inventivo.

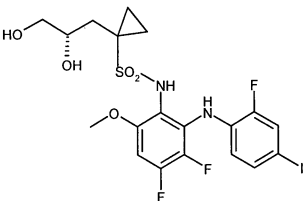
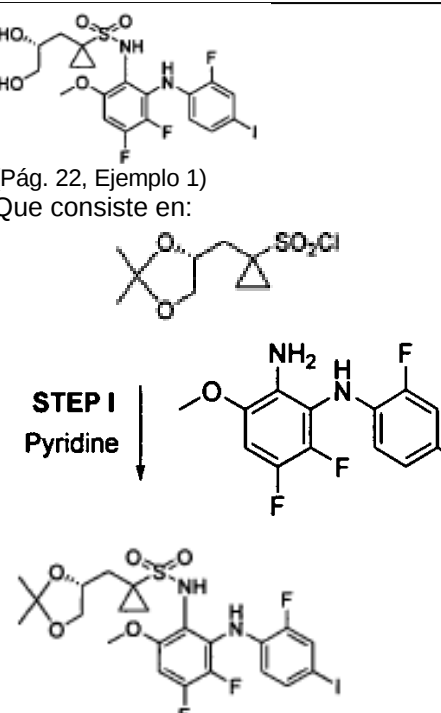
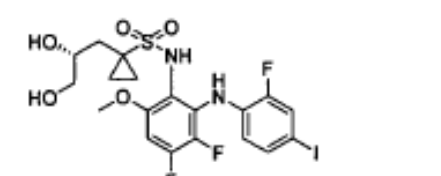
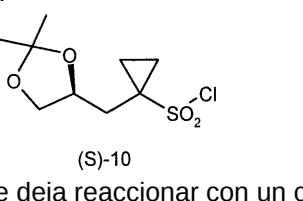
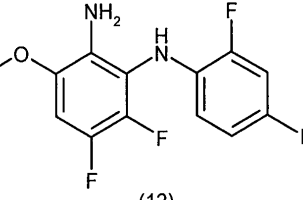
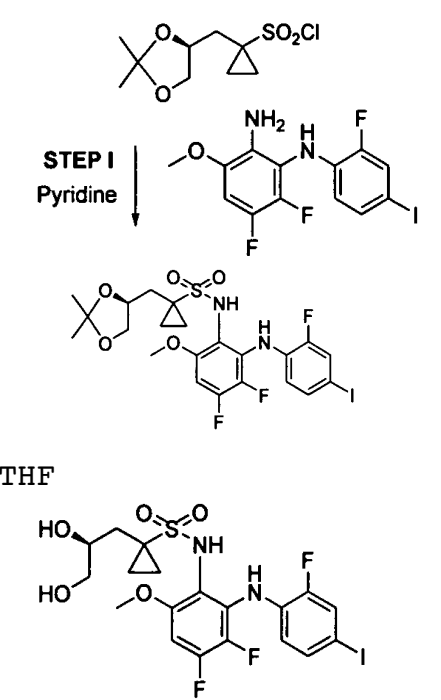
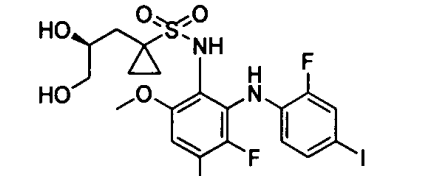
Análisis del nivel inventivo del grupo 2.

En el presente caso, el método reivindicado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 2 está(n) referida(s) a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14...” (Radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 2, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 3

Características esenciales	D1	D2
Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14	Un método para preparar un compuesto de fórmula:	Señala una gran variedad de reacciones entre compuestos organohalogenados en donde es intercambiable el uso de Cl, Br o I, sin que esto afecte el proceso de las reacciones.

(S)-14; que comprende: 	(Pág. 22, Ejemplo 1) Que consiste en:  HC1 / THF 	(Págs. 58 a 59)
i) El siguiente paso J: Donde un compuesto de la fórmula (S)-10:  (S)-10 se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):  (12) En presencia de un bromuro, tal como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo sulfolano, para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (S)-13:	Que consiste en:  HC1 / THF 	

((S)-13) Y luego, ii) El siguiente paso K: Donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (S)-13, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-14		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque enseña un proceso para la síntesis del compuesto (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, a partir de cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo (Pág. 27 ejemplo 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el proceso de D1 consiste en que se especifica la adición de un bromuro tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio en la reacción entre los compuestos (S)-10 con el compuesto (12).

Esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado en esta solicitud porque la descripción carece de resultados técnicos que evidencien que las modificaciones realizadas ofrezcan un avance significativo frente a la solución propuesta en el arte previo. Del mismo modo, la solicitud carece de información que evidencie un efecto técnico real, ya que la mención hecha por la solicitante en la descripción indicando que la síntesis de la presente invención reduce significativamente las cantidades de intermediarios y de residuos así como los costos de producción de (S)-14, carece de sustento técnico ya que no se evidencia de manera técnica la reducción de los intermediarios que señala la solicitante ni la manera como se logra mejorar el proceso, toda vez que como se evidencia en la tabla comparativa las etapas del proceso propuesto son esencialmente las mismas que se divulgan en D1 en la etapa I (pág. 25) y se parte de los mismos reactivos, siendo la única diferencia la adición de un bromuro en el proceso de la presente solicitud, sin embargo no se demostró el aporte técnico de esta actividad.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en proveer un proceso de síntesis alternativo al ya conocido en el documento D1.

Por su parte, el documento D2 enseña los esquemas esenciales de reacción en síntesis orgánica, y da a conocer una gran variedad de reacciones entre y compuestos organohalogenados en donde los halógenos I, Br y Cl, pueden intercambiarse entre sí sin que ello afecte el resultado de la reacción (Págs. 58 a 59).

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para producir el compuesto (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, y que D2 enseña la intercambiabilidad entre halógenos por lo cual es evidente la sustitución de Cl por bromuro al precursor (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo. Adicionalmente, estas modificaciones no evidencia un efecto técnico real del método propuesto, se considera que el proceso reivindicado por la solicitante no tiene nivel inventivo.

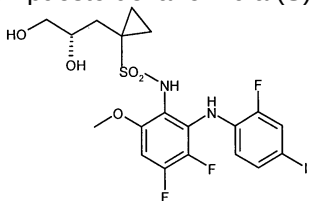
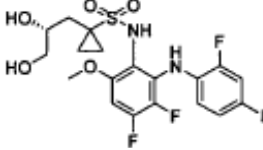
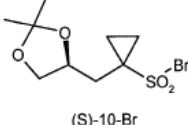
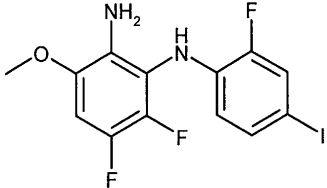
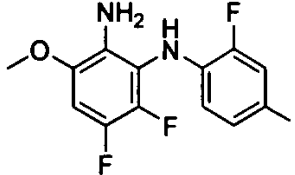
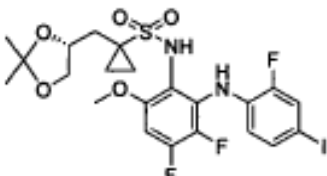
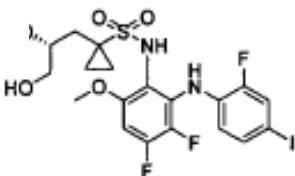
De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 2 es una alternativa obvia y no tiene nivel inventivo.

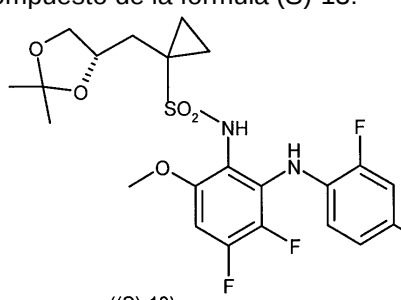
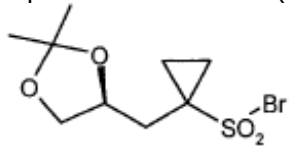
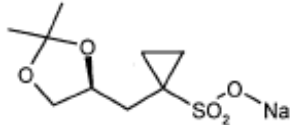
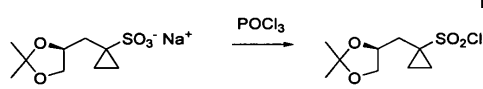
Análisis del nivel inventivo del grupo 2.

En el presente caso, el método reivindicado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 3 está(n) referida(s) a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14....” (Ver radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 3 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 4

Características esenciales	D1	D2
Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14  (S)-14; que comprende:	Un método para preparar un compuesto de fórmula:  (Pág. 22, Ejemplo 1)	Señala una gran variedad de reacciones entre compuestos organohalogenados en donde es intercambiable el uso de Cl, Br o I, sin que esto afecte el proceso de las reacciones. (Págs. 58 a 59)
iii) El siguiente paso J: Donde un compuesto de la fórmula (S)-10-Br:  (S)-10-Br se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):  (12) opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo sulfolano, para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un	Que consiste en:  STEP I Pyridine   	

compuesto de la fórmula (S)-13:  ((S)-13) Y luego, iv) El siguiente paso K: Donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (S)-13, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-14		
Reiv. 5 El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-10-Br:  (S)-10-Br se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-7:  (S)-7 reaccione con un agente de bromación, tal como por ejemplo P(O)Br₃, PBr₃ o SOBr₂, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-10.	Ruta ii-d:  Pág. 20	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque enseña un proceso para la síntesis del compuesto (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, a partir de cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo (Pág. 22 ejemplo 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el proceso de D1 consiste en las reacciones reivindicadas utiliza la sal bromuro en lugar de cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo como agente de partida de la síntesis.

Esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado en esta solicitud porque la descripción carece de resultados técnicos que evidencien que las modificaciones realizadas (cambiar la sal cloruro por

bromuro (S)-10-Br) ofrezca un avance significativo frente a la solución propuesta en el arte previo. Del mismo modo, la solicitud carece de información que evidencie un efecto técnico real, ya que no se realiza una evaluación comparativa de algún efecto del método reivindicado con respecto al método conocido en el arte previo que resolvía el mismo problema técnico. En consecuencia, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en proveer un proceso de síntesis alternativo al ya conocido en el documento D1.

Por su parte, el documento D2 enseña los esquemas esenciales de reacción en síntesis orgánica, y da a conocer una gran variedad de reacciones entre y compuestos organohalogenados en donde los halógenos I, Br y Cl, pueden intercambiarse entre sí sin que ello afecte el resultado de la reacción (Págs. 58 a 59), tal como sucede en la presente solicitud.

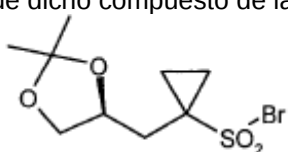
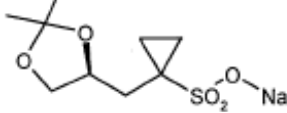
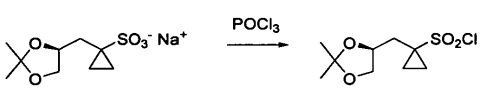
Por su parte, el documento D2 enseña los esquemas esenciales de reacción en síntesis orgánica, y da a conocer una gran variedad de reacciones entre y compuestos organohalogenados en donde los halógenos I, Br y Cl, pueden intercambiarse entre sí sin que ello afecte el resultado de la reacción (Págs. 58 a 59), tal como sucede en la presente solicitud.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para producir el compuesto (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, y que la sustitución del grupo cloro por un bromo en el precursor (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropano-1-sulfonilo consiste en la sustitución de un halógeno cloruro por una alternativa igualmente probable como lo es el halógeno bromo, según las enseñanzas de D2 se considera que el proceso propuesto en la reivindicación 3 no tiene nivel inventivo.

Grupo inventivo 3

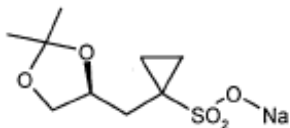
En el presente caso, el método reivindicado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 4 y 5 está(n) referida(s) a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-10....” (Ver radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 4 y 5 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Reiv. 5 El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-10-Br:  (S)-10-Br se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-7:  (S)-7 reaccione con un agente de bromación, tal como por	Ruta ii-d:  Pág. 20

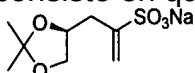
ejemplo $P(O)Br_3$, PBr_3 o $SOBr_2$, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-10.	
--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque enseña un proceso para la síntesis del compuesto:



a partir del proceso presentado en la tabla comparativa (Pág. 12, Ruta ii).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el proceso de D1 consiste en que el agente de partida para la síntesis corresponde a:



Esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado en esta solicitud porque la descripción carece de resultados técnicos que evidencien que el proceso reclamado ofrezca un avance significativo frente a la solución propuesta en el arte previo. Del mismo modo, la solicitud carece de información que evidencie un efecto técnico real, ya que no se realiza una evaluación comparativa de algún efecto del método reivindicado con respecto al método conocido en el arte previo que resolvía el mismo problema técnico y permitía obtener el mismo compuesto. En consecuencia, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en proveer un proceso de síntesis alternativo al ya conocido en el documento D1.

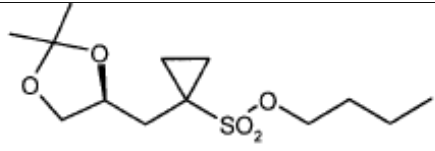
Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para producir el compuesto cloruro de 1-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)etanosulfonilo, y que el proceso de reacción no ofrece ninguna ventaja frente a las enseñanzas de D2, se considera que el proceso propuesto por la solicitante no tiene nivel inventivo.

Grupo inventivo 4

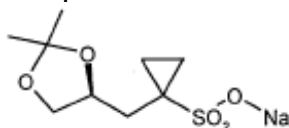
En el presente caso, el método reivindicado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 6 está(n) referida(s) a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-7...” (Ver radicado N° 13-274287-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 6 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

Reiv. 6 El método de la reivindicación 4, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-7 (S)-7 Se prepara dejando que el compuesto de la fórmula (S)-6	$\xrightarrow[\text{ii) } SO_2Cl_2]{\text{i) } ^tBuLi}$ Me_3SOI NaH
---	--

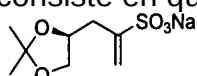
 (S)-6 Reaccione con un alcóxido de sodio tal como metóxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-7	(Pág. 12, Ruta ii)
--	---------------------------

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque enseña un proceso para la síntesis del compuesto:



a partir del proceso presentado en la tabla comparativa (Pág. 12, Ruta ii).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el proceso de D1 consiste en que el agente de partida para la síntesis corresponde a:



Esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado en esta solicitud porque la descripción carece de resultados técnicos que evidencien que el proceso reclamado ofrezca un avance significativo frente a la solución propuesta en el arte previo. Del mismo modo, la solicitud carece de información que evidencie un efecto técnico real, ya que no se realiza una evaluación comparativa de algún efecto del método reivindicado con respecto al método conocido en el arte previo que resolvía el mismo problema técnico y permitía obtener el mismo compuesto. En consecuencia, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en proveer un proceso de síntesis alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para producir el compuesto cloruro de 1-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)etanosulfonilo, y que el proceso de reacción no ofrece ninguna ventaja frente a las enseñanzas de D2, se considera que el proceso propuesto por la solicitante no tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011/009541	1 y 4 1 a 12	Novedad Nivel inventivo
D2	Libro	2 y 3	Nivel inventivo

Respuesta a los argumentos de la solicitante

En referencia al nivel inventivo la solicitante indica que la presente invención da el compuesto 14 que contiene 79-58% del enantiómero (S)-14 que se desea, por lo que solo es necesario eliminar por cromatografía el 15-21% del isómero que no se

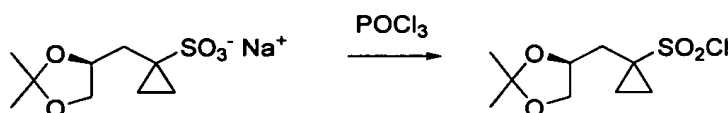
desea. Al usar la síntesis de la presente invención se reducen significativamente las cantidades de intermediarios y de residuos así como los costos de producción de (S)-14 y se evita el uso de tetraóxido de osmio tóxico. Sorprendentemente, el método promovido por bromuro de la presente invención según se muestra en el esquema 2, pasos J y K da el producto (S)-14 puro con muy buen rendimiento, así mismo el compuesto 12 en presencia de bromuro de tetrabutylamonio en piridina y sulfolano, dieron en las condiciones descritas un rendimiento porcentual del 92.2% del compuesto (S)-13, representando de esa manera un aumento del rendimiento porcentual del producto mayor del 50% cuando se compara directamente el método del ejemplo 9a con el método del ejemplo 9b.

Al respecto de los anteriores argumentos es necesario aclarar a la solicitante que la descripción carece de datos comparativos que permitan evidenciar las ventajas que señala la solicitante con respecto al arte previo que igualmente resolvía el problema técnico de la obtención del compuesto (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida, por lo tanto al no existir datos comparativos que confirmen las purezas señaladas por la solicitante no es posible verificar un efecto técnico relacionado con las ventajas de la adición de bromuros en el proceso de síntesis a partir de los precursores (S)-10 y (12) de la reivindicación 1. De igual forma, la solicitante manifiesta que las mejoras que genera la presente síntesis se deben a la presencia de bromuro de tetrabutylamonio en piridina y sulfolano, sin embargo tanto la piridina como el sulfolano son opcionales dentro de las reivindicaciones 2 y 3, por lo cual no es claro cómo se va a lograr el supuesto efecto señalado por la solicitante cuando no se utilizan estos dos agentes en la síntesis o cuando son sustituidos por otra base u otro solvente.

Por otra parte, se debe señalar que contrario a lo afirmado por la solicitante la síntesis objeto de la reivindicación 3 no contempla la presencia de un bromuro, lo cual según la misma es la condición que da lugar a una mayor pureza de la forma enantiomérica (S), así que el proceso reclamado se fundamenta en las mismas condiciones dispuestas en D1 como se evidenció en el examen de patentabilidad y no es posible atribuir un efecto técnico inesperado o sorprendente, por lo cual se considera una alternativa.

En cuanto a la nueva reivindicación 4 la solicitante manifiesta que la misma es inventiva por ser dependiente de la reivindicación 2, y que el compuesto (S)-10 se preparó a partir del compuesto sulfonato de Na (S)-7 con tricloruro fosfórico (POCl_3) y era notable que este compuesto que posee una funcionalidad dioloxano inestable al ácido era estable en las condiciones de reacción y tratamiento.

En cuanto a la reivindicación 4 esta Oficina encuentra que la misma no tiene novedad ya que consiste en un proceso para la síntesis del intermediario (S)-10, este método se encuentra expresamente señalado en el documento D1, como se evidenció en la tabla comparativa de la presente solicitud donde el compuesto reacciona de manera específica con POCl_3 dando lugar al mismo compuesto que se denomina (S)-10 en la presente solicitud, por lo cual la reivindicación no aporta ninguna condición o característica técnica que la haga inventiva. Es importante señalar que la dependencia creada por la solicitante no le otorga nivel inventivo a la síntesis propuesta la cual ya se había divulgado y es totalmente obvia frente al arte previo:



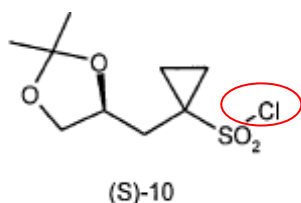
(Documento D1, pág. 20)

En cuanto tiene que ver con la nueva reivindicación 5 la solicitante manifiesta que es inventiva por ser dependiente de la reivindicación 3 y el bromuro de sulfonilo se preparó por analogía a la preparación del cloruro de sulfonilo con POBr₃ obteniéndose un buen rendimiento.

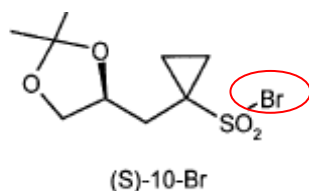
En respuesta a los argumentos de la solicitante, esta Superintendencia reitera que el proceso comprendido en la reivindicación 5 tampoco es inventivo ya que se fundamenta en el proceso descrito en D1 para elaborar el compuesto cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo, la única diferencia consiste en que la solicitante reemplaza los cloruros reactantes por agentes de bromación análogos, y el proceso de síntesis se fundamenta en lo divulgado en D1 sin que se aporte alguna modificación o condición que imprima una mejora sustancial al mismo. En cuanto a la afirmación de la solicitante según la cual se obtuvo un buen rendimiento, esta Oficina considera que la misma es subjetiva, y que la solicitud carece de datos técnicos que evidencien un efecto sorprendente de este método de síntesis con respecto a D1, por lo cual para una persona versada en la materia sería evidente realizar la sustitución de un halógeno por otro análogo como lo indica D2 con la expectativa razonable de obtener el producto alternativo que se presenta.

Con respecto a la falta de unidad de invención la solicitante indica que en este caso el concepto inventivo común a la invención 1 independiente de producto y las reivindicaciones 2 y 3 independientes de procedimiento incluye el compuesto (S)-10-Br.

En relación con los anteriores argumentos, esta Superintendencia mantiene su objeción por falta de unidad de invención ya que el compuesto (S)-10-Br no le confiere un único concepto inventivo a las reivindicaciones independientes, toda vez que los procesos de síntesis de las reivindicaciones 2 y 3 parten de intermediarios diferentes y no se requiere de los productos de un proceso para poder llevar a cabo los demás, es decir que cada proceso propuesto es una alternativa independiente para obtener el compuesto de fórmula S-(14). Como se puede observar el proceso de la reivindicación 2 requiere del siguiente precursor:



Mientras que el proceso de la reivindicación 3 parte del siguiente precursor:



Por otra parte los procedimientos no se fundamentan en las mismas condiciones y actividades ya que en la reivindicación 2 se indica que la reacción de (S)-10 con el compuesto (12) se realiza en presencia de un bromuro, mientras que en la reivindicación 3 este agente no es requerido. Por lo tanto, no existe un concepto común entre estas reivindicaciones y no hay unidad de invención ya que se trata de procesos diferentes tanto en sus condiciones como en sus reactantes.

Por otra parte, la reivindicación 1 corresponde a un grupo de agentes, muchos de

los cuales no son requeridos en los procesos de síntesis de las reivindicaciones 2 y 3 y sus dependientes, por lo tanto un porcentaje de estos corresponde a una selección aleatoria de derivados de 1-(dioxolan-4-il)-metil-ciclopropanosulfonilo que no poseen un efecto particular y mucho de ellos no están relacionados con la solución propuesta al problema técnico ni son necesarios para llevar a cabo la invención reivindicada en las clausulas 2 a 12. También debe resaltarse el hecho de que los compuestos (S)-6 y (R)-6 se encuentran divulgados de manera explícita en D1 (pág. 12, ruta iii) y los demás se derivan de manera evidente a partir de lo descrito en el mismo documento, como se evidenció en la tabla comparativa. En consecuencia, la solicitud no está relacionada con una sola invención y el grupo de invenciones no están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo general.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, esta Superintendencia mantiene sus objeciones frente a la falta de nivel inventivo y unidad de invención de la solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-05-19

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo