

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093468- -00007-0000

Fecha: 2015-08-05 14:36:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Re.: Expediente No. 14 093468

Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:

“MÉTODO PARA LA CRISTALIZACIÓN SELECTIVA DE 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(ISOPROPOXICARBONIL)ETIL)AMINO}FENOXIFOSFINIL)METOXI] PROPIL}ADENINA” (Nuevo título)

Solicitante: GILEAD SCIENCES, INC.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **4579** notificado el **12 de mayo de 2015**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, y con el fin que el título de la presente solicitud refleje el objeto reclamado, el nuevo título es:

“MÉTODO PARA LA CRISTALIZACIÓN SELECTIVA DE 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(ISOPROPOXICARBONIL)ETIL)AMINO}FENOXIFOSFINIL)METOXI] PROPIL}ADENINA”

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación, en donde no se incluyen las antiguas reivindicaciones 2 a 21.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

3. Unidad de Invención

El examinador ha objetado la unidad de invención de la presente solicitud. Por lo tanto, con el fin de superar esta objeción y siguiendo las amables recomendaciones del examinador, se presenta junto con este memorial, dos (2) solicitudes divisionales. Estas solicitudes están dirigidas a:

1. Solicitud divisional 1: Preparación del compuesto 13a con pureza diastereomérica elevada (antiguas reivindicaciones 9 a 14).
2. Solicitud divisional 2: Preparación compuestos intermedios sintéticos del 9- $\{(R)-2-[(S)-\{(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil\}amino\}fenoxyfinsil)metoxi\}$ propil}adenina con pureza diastereomérica elevada (antiguas reivindicaciones 15 a 21).

Por favor tener en cuenta que la antigua reivindicación 18 ha sido incluida por el examinador como parte del compuesto 13a. Sin embargo, teniendo en cuenta el antiguo pliego reivindicatorio, la reivindicación 18 dependía y requería todas las limitaciones de la reivindicación 15. En consecuencia, dicha reivindicación hace parte del nuevo pliego reivindicatorio de la solicitud divisional 2.

Agradecemos tener en cuenta estas solicitudes divisionales, las cuales hacen parte de grupos inventivos diferentes y permiten superar la objeción del examinador por unidad de invención..

4. Claridad de los pliegos reivindicatorios

El pliego reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado con el fin que este sea claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

A continuación se hacen las aclaraciones pertinentes en este aspecto tanto para la presente solicitud, como para las solicitudes divisionales.

4.1. Claridad del pliego reivindicatorio de la presente solicitud

Tal como se indica en el numeral 2, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta que la nueva reivindicación se especifica con mayor detalle los pasos del método.

Esta nueva reivindicación se refiere a las condiciones específicas en las que el procedimiento reivindicado se lleva a cabo, incluyendo los reactivos necesarios, la temperatura y resolución dinámica inducida por cristalización. Por consiguiente, se puede afirmar que una persona

normalmente versada en la materia entenderá los pasos precisos requeridos para llevar a cabo el método reivindicado modificado basado en la reivindicación 1. Adicionalmente, el preámbulo de la reivindicación en mención establece para qué es el método reclamado.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4.2. Claridad del pliego reivindicatorio de la solicitud Divisional 1

La reivindicación 1 de la solicitud divisional 1 (antigua reivindicación 9) ha sido modificada con el fin de indicar los pasos técnicos de la reacción del compuesto 12 con cloruro de tionilo en tolueno.

El examinador reconoce que existe soporte para el uso de cloruro de tionilo como agente de halogenación con tolueno como disolvente. De acuerdo con esto, se puede afirmar que una persona normalmente versada en la materia entendería los pasos y reactivos necesarios para llevar a cabo el método de la reivindicación 1 de la solicitud divisional 1. Además, como los materiales de partida y condiciones de reacción se especifican, el alcance de la reacción que se lleva a cabo es evidente para una persona normalmente versada en la materia.

Por ultimo se aclara que este pliego reivindicatorio no incuye expresiones ambiguas tal como "aproximadamente".

En consecuencia, es posible determinar que el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional 1 es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4.3. Claridad del pliego reivindicatorio de la solicitud Divisional 2

La reivindicación 1 (antigua reivindicación 15) de la solicitud Divisional 2 ha sido modificada para indicar las condiciones específicas en las que el método reclamado se lleva a cabo. En particular, dicha reivindicación se ha modificado para especificar la identidad del disolvente y la base. Adicionalmente, se indican las condiciones específicas en las que el método reivindicado se lleva a cabo, incluyendo los reactivos y temperaturas requeridas.

La reivindicación 3 de este pliego reivindicatorio (antigua reivindicación 18) ha sido modificada para especificar que el agente halogenante es cloruro de tionilo y que el disolvente es tolueno y para especificar las condiciones de la reacción.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Así mismo la nueva reivindicación 4 de la solicitud divisional 2 (antigua reivindicación 19) ha sido modificada para incluir las condiciones específicas en las que el método se lleva a cabo incluyendo los reactivos utilizados.

Por otra parte, es importante mencionar que la antigua reivindicación 20 no se incluye en este pliego.

La reivindicación 5 de este pliego reivindicatorio (antigua reivindicación 21) se ha modificado para que indicar que PMPA se trata con trifenilfosfito en acetonitrilo a una temperatura de 80 °C durante ≥ 48 horas.

Por ultimo se aclara que este pliego reivindicatorio no incluye expresiones ambiguas tal como "aproximadamente".

En consecuencia, es posible determinar que el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional 2 es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Análisis de patentabilidad

Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: US7390791, así como el documento D2: US7803788, y el documento D3: Single Chirality through Crystal Grinding.

5.1 Novedad

El examinador no ha objetada la falta de novedad de la presente solicitud (antigua reivindicación 1). Sin embargo, el examinador objetó la novedad de las antiguas reivindicaciones 9 a 18, es decir de las nuevas reivindicaciones de la solicitud divisional 1 y la solicitud divisional 2, por lo cual es necesario tener en cuenta lo siguiente:

5.1.1 Novedad de la solicitud Divisional 1

Afirma el examinador la carencia de novedad de las reivindicaciones que ahora se incluyen en esta solicitud divisional 1, en vista de los documentos D1 y D2. Sin embargo, teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en la reivindicación 1 de esta divisional (antigua reivindicación 9) es posible afirmar lo contrario.

La nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 1 está dirigida a un método para preparar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro. El método reivindicado requiere reaccionar el compuesto 12 con un agente de

halogenación hasta enriquecimiento diastereomérico del compuesto 13a a por lo menos 90% de pureza diastereomérica para que se considere completa.

Por su parte, ni D1 ni D2 dan a conocer la reacción de estos compuestos hasta el enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13a a por lo menos 90% de pureza diastereomérica para que se considere completa la reacción.

Es decir, ni D1 ni D2 dan a conocer todas las limitaciones de la nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 1, por lo cual esta reivindicación es novedosa sobre el arte previo.

5.1.2 Novedad de la solicitud Divisional 2

Afirma el examinador que las antiguas reivindicaciones 15 a 18 (reivindicación 1 y dependientes de la solicitud divisional 2) carecen de novedad sobre el arte previo D1 y D2.

La reivindicación 2 de esta solicitud divisional (antigua reivindicación 15) hace alusión a un método para hacer reaccionar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro con éster isopropílico de L-alanina (compuesto 11) para obtener el compuesto 15 que es al menos 90% diastereoméricamente compuesto puro 16.

Por su parte, ni D1 ni D2 dan a conocer cualquier reacción en la que el material de partida es el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro.

Es decir, ni D1 ni D2 dan a conocer todas las limitaciones de la nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 2, por lo cual esta reivindicación y sus dependientes son novedosas sobre el arte previo.

5.2 Nivel inventivo

El examinador ha objetado la falta de nivel inventivo del antiguo pliego reivindicatorio, es decir el nivel inventivo relacionado con la presente solicitud, la solicitud divisional 1, y la solicitud divisional 2.

5.2.1 Nivel inventivo de la presente solicitud

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, es posible establecer que el nuevo objeto reivindicado es inventivo sobre el estado de la técnica.

El problema a ser resuelto en la presente solicitud es desarrollar un método mejorado para la preparación del compuesto 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil) amino) fenoxifosfinil) metoxi] propil}adenina en alta pureza diastereomérica. Tal método mejorado puede proporcionar rendimientos más altos, es más fácil de realizar y/o utilizar reactivos menos costosos o tóxicos que los métodos previamente disponibles. Los métodos anteriores, tales como los descritos en D1, requerían la síntesis de una mezcla diastereomérica de compuesto 13a, y posterior reacción de compuesto 13a diastereoméricamente mezclado para proporcionar una mezcla diastereomérica de compuesto 15. La mezcla diastereomérica de compuesto 15 se sometía a luego un procedimiento de separación para proporcionar un compuesto 16 diastereoméricamente puro.

Hay varias desventajas asociadas con el método anterior, en el que una mezcla de diastereoisómeros se prepara seguida por un procedimiento de separación independiente. En primer lugar, si el producto deseado es un diastereómero individual, una fracción sustancial del producto de reacción total no es el producto deseado. Por lo tanto, incluso si el rendimiento global de la reacción es alto, el rendimiento del diastereoisómero deseado es sustancialmente más bajo que el rendimiento de la reacción global. Por otra parte, el diastereómero no deseado recogido durante el método de separación es potencialmente un producto de desecho, o por lo menos tendría que ser sometido a un procesamiento adicional, si es posible, para transformarlo en el diastereómero deseado. En segundo lugar, la necesidad de separar una mezcla de diastereoisómeros de los productos después de una reacción es potencialmente costoso y consume mucho tiempo, y no todos los procedimientos de separación son susceptibles a una escala comercial.

La presente solicitud resuelve estos problemas proporcionando procedimientos sintéticos que resultan directamente en productos de reacción diastereoméricamente puros, sin la necesidad de un procedimiento de separación posterior. La presente solicitud también resuelve estos problemas proporcionando un método relativamente simple y barato para el enriquecimiento de una mezcla de diastereómeros del compuesto 15 con el diastereómero deseado, aumentando así el rendimiento del producto deseado.

Una solución al problema descrito anteriormente es el desarrollo de un método para enriquecer una mezcla de diastereómeros del compuesto 15 con el diastereómero deseado, aumentando así el rendimiento del producto deseado 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil) etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenina. Los inventores de esta solicitud han descubierto sorprendentemente que el rendimiento del compuesto 16 se puede mejorar mediante un método de resolución dinámica inducida por cristalización (CIDR). El CIDR es un método por el cual una mezcla de diastereómeros se somete a condiciones que proporcionan tanto para la epimerización de un estereocentro y la selectiva precipitación de cristales del diastereómero deseado. El método resulta en el enriquecimiento y la cristalización del diastereómero deseado.

Específicamente, la presente reivindicación 1 se dirige a un método para la cristalización selectiva del compuesto 16, en el que diastereoméricamente compuesto mezclado 15 se somete al disolvente y la base a una temperatura particular, en presencia de un cristal preexistente de compuesto 16, para dar el compuesto adicional 16.

El examinador afirma que D1 describe un procedimiento de cristalización similar, pero sin el uso de la base, y que esta diferencia no tiene un efecto técnico sorprendente. Sin embargo, respetuosamente se hace notar que el examinador no tiene en cuenta la mejora significativa sobre el método descrito en D1 resulta del método actualmente reivindicado, que es el logro de enriquecimiento diastereomérico en presencia de una base. La cristalización que se describe en D1 (ver la columna 24, líneas 10-35) resulta en una separación de la mezcla de diastereómeros presentes en el compuesto III de la referencia citada para dar cristales del compuesto 16. Sin embargo, no hay ninguna indicación en D1 que el procedimiento de cristalización descrito en la misma, que se realiza en ausencia de base, resulte en algo más que una simple separación de los diastereómeros existentes presentes en la solución inicial. No hay ninguna indicación de que la epimerización del centro de fósforo ocurra, lo que resulta en un aumento en el rendimiento total del diastereómero deseado (compuesto 16).

En contraste, la adición de base como se indica en la presente reivindicación 1 representa una mejora significativa, resultando en epimerización del centro de fósforo y un aumento sustancial en el rendimiento total de compuesto 16. Esta mejora significativa se demuestra en el ejemplo 2 de la presente solicitud. El compuesto 15 diastereoméricamente mezclado se sometió al método de la presente reivindicación 1, incluyendo la adición de la base. Después de que el método se completa y se recogen los sólidos resultantes, el rendimiento del compuesto 16 fue del 80%, en

comparación con aproximadamente 50% de presencia del compuesto 16 diastereómero en compuesto de partida 15. Esto representa una mejora del 60% en el rendimiento del diastereoisómero deseado con el compuesto 16. La capacidad de generar compuesto 16 adicional en esta manera da como resultado un rendimiento global más alto del producto deseado y menos desperdicio causado por la presencia del diastereoisómero no deseado, ya que gran parte de la diastereómero no deseado se convierte en el diastereómero deseado.

Por otra parte, es posible determinar que el documento D3 no enseña las características que no se divulgan en D1. El examinador afirma que D3 enseña la adición de una base, tal como DBU, que cataliza la racemización y acorta considerablemente los tiempos de de-racemización. No hay enseñanza o sugerencia en D1 o D3 acerca que DBU catalice la racemización del compuesto descrito en la presente reivindicación 1. El documento D3 describe reacciones de epimerización que se producen en los estereocentros carbono (ver, por ejemplo, la página 35 de D3). Por el contrario, la presente reivindicación 1 requiere epimerización en un estereocentro fósforo. D3 no enseña o sugiere que las reacciones de epimerización allí descritos, que se producen en un estereocentro carbono, del mismo modo se producirían en un estereocentro fósforo. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia no habría sido motivada, basada en la divulgación de D3, para utilizar una base tal como DBU para alcanzar epimerización en un estereocentro fósforo.

Además, los sustituyentes en los estereocentros sometidos a epimerización en la anterioridad D3 citada son bastante diferentes de los de la presente solicitud. Por ejemplo, D3 describe una estructura con un carbono en el estereocentro que está unido a otros dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, y un átomo de hidrógeno. En contraste, la presente reivindicación 1 implica la epimerización de un estereocentro fósforo, en el que el fósforo está conectado a cuatro átomos distintos de hidrógeno, dos de los cuales son átomos de oxígeno. Un experto en el tema no habría sido capaz de predecir, con base en las enseñanzas de D3, que una base particular tendría el mismo efecto químico en una estructura que contiene un carbono terciario en su estereocentro como en una estructura que contiene un fósforo cuaternario en su estereocentro, y mucho menos un fósforo cuaternario unido a dos átomos de oxígeno.

Adicionalmente, en el compuesto que experimenta la epimerización en la presente reivindicación 1, uno de los átomos de oxígeno a los que el fósforo está unido está unido a través de un doble enlace. D3 no describe ningún método de epimerización o reactivos dirigidos a cualquier estructura que contienen un estereocentro de fósforo

con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Por lo tanto, no sólo las estructuras de D3 difieren de los de la presente solicitud en que ese átomo en el estereocentro es diferente, y los sustituyentes y la naturaleza de los enlaces entre el átomo en el estereocentro y los sustituyentes unidos a la misma también son distintos. Por lo tanto, un experto en la técnica no habría tenido ninguna razón para predecir que una base que es adecuado para la epimerización de las estructuras descritas en D3 también sería adecuada para la epimerización de las estructuras descritas en la presente solicitud.

Por las razones descritas en el presente documento, una persona normalmente versada en la materia no podría haber predicho basado en las enseñanzas de D3 que DBU catalizaría epimerización del compuesto descrito en la presente reivindicación 1, y mucho menos que DBU aumentaría la tasa de epimerización, según lo alegado por examinador. Por consiguiente, un experto de la lectura del arte D1 y D3 no habría sido motivado para practicar el método actualmente reivindicado.

En conclusión, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

5.2.2 Nivel inventivo de la solicitud Divisional 1

Afirma el examinador que las antiguas reivindicaciones 9 a 14 carecen de nivel inventivo sobre el arte previo D1. Sin embargo, el solicitante afirma lo contrario con base en las siguientes razones:

Otra solución para el problema de desarrollar métodos mejorados para la preparación de compuestos 13a, 15, y 16 en alta pureza diastereomérica es el desarrollo de procedimientos sintéticos que resulten directamente en productos de reacción diastereoméricamente puros, sin la necesidad de un procedimiento de separación posterior. Para ello, la nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 1 (antigua reivindicación 9) está dirigida a un método para sintetizar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro y además hacer reaccionar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro para proporcionar el compuesto 15 que es al menos 90% diastereoméricamente compuesto puro 16, sin la necesidad de un proceso de purificación adicional.

La reivindicación en mención está dirigida a un método para sintetizar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro. Se indica que este método se necesita hacer reaccionar el compuesto 12 con un agente de halogenación hasta

enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13a a por lo menos 90% de pureza diastereomérica para que se considere completa. Los inventores de esta solicitud han encontrado sorprendentemente que llevar a cabo la reacción de halogenación del compuesto 12 por un período suficientemente largo de tiempo dará lugar a formación de compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro. El aspecto temporal del método reivindicado se ilustra en el ejemplo 3 de la descripción, que indica que cuando la reacción se lleva a cabo durante 48-96 horas hasta que la reacción y el enriquecimiento diastereomérica de al menos 90% se considera completa por HPLC.

En contraste, D1 no describe que la reacción del compuesto 12 con cloruro de tionilo se llevó a cabo durante un período suficiente de tiempo para obtener el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro, ni hay ninguna indicación en D1 de que la reacción de halogenación del compuesto 12 descrito en la misma resultaría en el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro. De acuerdo con D1, la halogenación del compuesto 12, tal como se define en la presente solicitud, dió como resultado el compuesto 13a como un intermedio implícito (ver el ejemplo 2 y el esquema 1 de la descripción). Este compuesto intermedio fue entonces reaccionado adicionalmente para formar el compuesto III, que fue determinado como una mezcla de diastereoisómeros (ver columna 23, líneas 1-3, que indican que el diastereómero GS-7340 deseado comprendía aproximadamente 50% de la masa total recuperada del compuesto III después de la separación HPLC). Como se formó el compuesto III como una mezcla de diastereoisómeros, una persona normalmente versada en la materia entendería que el intermedio 13a se formó igualmente como una mezcla de diastereoisómeros. No hay ninguna indicación en D1 que el compuesto 13a diastereoméricamente enriquecido fuese de hecho obtenido, ni hay ninguna sugerencia de que el compuesto 13a diastereoméricamente enriquecido podría obtenerse por halogenación del compuesto 12 bajo ninguna circunstancia. Más bien, una persona normalmente versada en la materia, al tener en cuenta el documento D1, habría esperado que la reacción de halogenación del compuesto 12 diera lugar a una mezcla de diastereómeros de compuesto 13a, con independencia del tiempo de reacción. Por lo tanto, D1 no indica que se hubiera llevado a cabo la reacción de halogenación del compuesto 12 durante un período suficiente de tiempo para obtener el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro, ni haría que un experto en la técnica haya tenido ninguna expectativa razonable de éxito en la obtención de compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro basado en las enseñanzas de D1.

En consecuencia, la solicitud divisional 1 tiene nivel inventivo en relación al arte previo.

5.2.3 Nivel inventivo de la solicitud Divisional 2

Afirma el examinador que las antiguas reivindicaciones 15 a 18 carecen de nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D3. Sin embargo, el solicitante afirma lo contrario con base en las siguientes razones:

La nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 2 (antigua reivindicación 15) está dirigida a un método para hacer reaccionar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro con éster isopropílico de L-alanina (Compuesto 11) para obtener el compuesto 15 que es al menos 90% diastereoméricamente puro compuesto 16.

En contraste, D1 no enseña o sugiere el uso de compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro como material de partida para la reacción con éster isopropílico de L-alanina. Más bien, como se discutió anteriormente, D1 da a conocer reaccionar el compuesto 13a como una mezcla de diastereoisómeros con éster isopropílico de L-alanina para obtener el compuesto III como una mezcla de diastereoisómeros. Como se discutió anteriormente, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en D1 con respecto a cualquier método para obtener el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro. Como compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro, no podría haber sido obtenido sobre la base de las enseñanzas de D1. Es decir, no hay enseñanza o sugerencia en el documento D1 para utilizar el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro como material de partida para cualquier una reacción adicional. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia no habría sido motivada a modificar el método descrito en el documento D1 para llevar a cabo el método de la reivindicación 1 de la solicitud divisional 2.

Es posible afirma que D3 no incluye información que carece en el documento D1. El documento D3 no proporciona ninguna motivación para la obtención de los diastereómeros específicos descritas en la presente solicitud y no motiva a una persona normalmente versada en la materia para hacerlo utilizando los métodos actualmente reivindicados. Se hace notar que la antigua reivindicación 15 (es decir, la nueva reivindicación 1 de la solicitud divisional 2) no requiere una etapa de cristalización según lo indicó el examinador. Más bien, el producto de reacción directa de los compuestos 11 y 13a es compuesto 15 que es al menos 90% de diastereoméricamente puro es compuesto 16. Además, la reivindicación en mención especifica las condiciones de la reacción, incluyendo los reactivos utilizados y las

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

condiciones de temperatura. Además, no hay ninguna enseñanza en los documentos D1 y D3 con respecto a la forma de obtener al menos 90% compuesto 13a diastereoméricamente puro para su uso como material de partida en el método. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia no habría sido motivada por los documentos D1 y D3 para practicar los métodos como se reivindican en la solicitud divisional 2.}

Por lo tanto, es posible afirmar que la solicitud divisional 2 tiene nivel inventivo sobre el estado de la técnica.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por (1) reivindicación.
- Solicitud Divisional 1 conformada por una (1) reivindicación.
- Solicitud Divisional 2 conformada por cinco (5) reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C. - 5 AGO. 2015
MCA/IMA
P3360
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA

AL EXAMEN DE FONDO OFICIO 4579

1. Un método para la cristalización selectiva de 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi] propil}adenina, que comprende someter, a 0-50°C, una solución que comprende:

- a) acetonitrilo;
- b) 1,8 diazabicyclo[5.4.0] undec-7 eno;
- c) fenol; y
- d) 9-{(R)-2-[(R, S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi] propil} adenina,

para la resolución dinámica inducida por cristalización usando un cristal de 9 {(R)-2-[(S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)-etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina, hasta epimerización del centro fósforo y ocurre la precipitación del adicional 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)-etil] amino}-fenoxifosfinil)-metoxi]-propil}adenina cristalina.

COPY

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-182435-00000-0000

Fecha: 2015-08-05 14:30:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093468-00005-0000

Fecha: 2015-08-05 14:30:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 19

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	333 Lakeside Drive	Foster City, CALIFORNIA 94404
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente	
De:	
A:	

DIVISION

Expediente	14.093.468
No.de Divisional	UNO (1)

FUSION

Expediente	
De:	
A:	

5. Comprobante de Pago No. _____

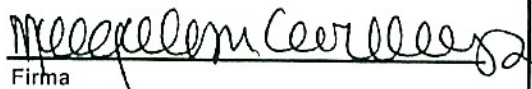
Fecha _____

6. Anexos

- ☒ Comprobantes de pago de las tasas
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos


Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

 P4147 - SOLICITUD DIVISIONAL # 1 DE LA P3360

- 5 AGO. 2015

COPY

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-182440- -00000-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093468- -00006-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 21

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	333 Lakeside Drive	Foster City, CALIFORNIA 94404
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

DIVISION

Expediente	14.093.468
No.de Divisional	DOS (2)

FUSION

Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

5. Comprobante de Pago No. _____

Fecha _____

6. Anexos

- ☒ Comprobantes de pago de las tasas
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos Abondano
Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

 P4148 - SOLICITUD DIVISIONAL # 2 DE LA P3360

- 5 AGO. 2015