

Alexander Agudelo
Juan F. Acosta
Bibiana Agudelo
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Isabella Herrera
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Catalina Jiménez
Daniela González
Gina A. Arias
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Jorge A. Calderón
Alejandro Becerra
Luis E. Otero
Laura J. Parra
Juan David Rocha
María A. Troncoso
Laura M. Becerra
Karen L. García
Daniel Trujillo
Melissa J. Cely
Alejandro Loynaz
Camilo J. Yáñez
Martha P. Gaitán
Jorge E. Oviedo
Brian A. Adames
Nicolás S. Ardila
María A. Pava
Estefanía Espinal

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana Arroyave
Daniel R. Durango
Laura Múnera
Cristian H. Ocampo
Sara López
Álvaro A. Fonseca
Estefanía Vargas
Andrés F. Ramos

Barranquilla
Beatriz E. Morales
José J. Dangond
Iván D. Herrera
Lialy L. Blanco

Bucaramanga
Javier F. Arellano
Viviana A. Salamanca

Tokio
Carlos A. Parra

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 14-110.804
Solicitud de Patente de Invención titulada: “PREPARACIÓN DE (R) Y (S)- N- (3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL)CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS”.
Solicitante: ARDEA BIOSCIENCES, INC
Nuestra Ref.: P2012/000008A

RESPUESTA AL OFICIO No. 8347, NOTIFICADO EL 12 DE JUNIO DE 2016
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora argumenta que las patentes US2008058340 (D1) y WO2007121269 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención. La Examinadora señala que D2 divulga un método de síntesis de N-(ortofenilaminoaril),N'-alquil-sulfamidas y D1 divulga un método para sintetizar N-(2-arilamino)aril-sulfonamidas que tienen un grupo ciclopropano adicional. La Examinadora afirma que los resultados del presente Capítulo Descriptivo no proporciona los beneficios de ampliar el proceso reclamado y que los procesos de la presente invención no requieren separación quirál. La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia incluiría un

grupo ciclopropano adicional como se describe en D1 en los compuestos del método de D2.

b- En primer lugar, me permito señalar que el problema a resolver por la presente invención es proporcionar un proceso para sintetizar las moléculas quirales (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida que permite una ampliación del proceso, manteniendo el costo de los productos lo más bajo posible y evitando el uso de compuestos tóxicos. Una persona medianamente versada en la materia sabría que los pasos tales como la separación quiral agregan costos a la ampliación de un proceso. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia reconocería que un proceso diseñado para evitar la separación quiral proporciona beneficios para ampliar el proceso al minimizar los costos.

La presente invención como se reclama es una síntesis de las moléculas quirales (R) y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida, cuyo centro quiral proviene del material de partida quiral del cloruro de (2,3-dihidroxipropil)ciclopropanosulfonilo que permanece intacto durante su reacción de condensación con 5,6-difluoro-N1-(2 -fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina. En otras palabras, el centro quiral se "*fija*" en la síntesis de la presente invención antes de la reacción de condensación. Por lo tanto, la ventaja técnica del procedimiento de la presente invención es clara en que no es necesaria ninguna separación quiral costosa de (R) - y (S) -N- (3,4-difluoro-2- (2-fluoro-4 -iodofenilamino) -6-metoxifenil) -1- (2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida.

Contrariamente a lo afirmado por la Examinadora, ni D1 ni D2 abordan el problema de proporcionar un proceso que elimine el costoso paso de la separación quiral o el uso de compuestos tóxicos. De hecho, la síntesis descrita en D1 requiere el uso de una separación quiral costosa del diol resultante para separar la mezcla racémica resultante. Por ejemplo, D1 explica en el párrafo [0136] que "*la presentación de una estructura química particular o nombre químico para un compuesto que contiene uno o más centros quirales, pero que no designa una estereoquímica particular, debe entenderse que incluye a todos los posibles estereoisómeros ...*". En el párrafo [0275], D1 explica que los compuestos descritos pueden poseer uno o más centros quirales y que los compuestos pueden separarse mediante cromatografía quiral. El párrafo [0370] de D1 explica que "*en los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica*".

Esas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por las personas medianamente versadas en la materia. Es importante destacar que el Ejemplo 56 en los párrafos [0533]-[0534] y el Ejemplo 57 en los párrafos [0535]-[0536] explican que los puros isómeros S- y R- de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida se obtuvieron mediante separación por HPLC quiral de la mezcla racémica. Por lo tanto, D1 no revela ni sugiere la síntesis de un estereoisómero específico en ninguna parte del capítulo descriptivo, incluida la página 44, mucho menos síntesis de un estereoisómero específico de N- (3,4-difluoro-2- (2-fluoro-4-yodofenilamino) -6-metoxifenil) -1- (2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida.

Además, a diferencia de la invención definida en las presentes reivindicaciones, D2 no se refiere a moléculas quirales. Por ejemplo, D2 explica en el párrafo [0063] que "*la presentación de un estereoisómero particular, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero debe entenderse que incluye todos los posibles estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros y mezclas de los mismos*". D2 explica en el párrafo [00197] que "*[los] diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía quiral o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad*". D2 explica además en el párrafo [00273] que "... *Las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica ... Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.*" Por lo tanto, D2 no revela ni sugiere la síntesis de un estereoisómero específico en ninguna parte del capítulo descriptivo, incluida la página 46, párrafos [0192] y [00196], mucho menos síntesis de un estereoisómero específico de N- (3,4-difluoro-2- (2-fluoro-4-yodofenilamino) -6-metoxifenil) -1- (2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida.

Por último, D2 no se relaciona con sulfonamidas. Más bien, D2 se refiere a sulfamidas, que son bastante diferentes de las sulfonamidas, los compuestos producidos por la síntesis de las presentes reivindicaciones.

Por lo tanto, contrariamente a lo afirmado por la Examinadora acerca que una persona medianamente versada en la materia incluiría un grupo ciclopropano adicional como se describe en D1 en los compuestos del método de D2, una persona medianamente versada en la materia no se habría motivado a modificar la síntesis descrita en D2 con los métodos

de D1 con la expectativa de llegar al proceso de las presentes reivindicaciones que tienen las propiedades superiores descritas anteriormente.

Además, a diferencia de la invención de las presentes reivindicaciones, la síntesis de D1 usa tetróxido de osmio extremadamente tóxico para introducir los grupos hidroxilo a través del enlace olefínico de la cadena lateral. Por lo tanto, el proceso de las presentes reivindicaciones proporciona una ventaja tecnológica adicional al minimizar la exposición a compuestos tóxicos.

En resumen, al leer el capítulo descriptivo de D1 y D2, una persona medianamente versada en la materia no habría esperado que el uso del grupo protector en el material de partida de cloruro de (2,3-dihidroxiopropil) ciclopropanosulfonilo, seguido de su posterior eliminación después de la reacción de condensación de la presente invención, funcionaría. El inventor sostiene respetuosamente que las Reivindicaciones independientes 1 y 2 dirigidas a la síntesis de (R) - y (S) -N- (3,4-difluoro-2- (2-fluoro-4-yodofenilamino) -6-metoxifenil) -1 - (2,3-dihidroxiopropil) ciclopropano-1-sulfonamida, respectivamente, son inventivas por al menos los motivos indicados anteriormente. La reivindicación 3 depende de la Reivindicación 1 o de la Reivindicación 2 y hereda todas y cada una de las limitaciones que se mencionan en la misma. Por lo tanto, la Reivindicación 3 es inventiva, al menos por las razones en que la Reivindicación 1 y la Reivindicación 2 son inventivas. De esta manera, el inventor solicita respetuosamente que se reconsideren las observaciones esgrimidas en el examen de fondo.

En conclusión, el inventor considera que la materia reivindicada resulta clara y puede ser diferenciada del arte previo citado, mientras que las ventajas resaltadas resultan ser sorprendentes para una persona versada en la materia.

Así las cosas, el inventor considera que la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486.

2. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: - pago correspondiente a la tasa de examen.