

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0006204
Solicitud de patente para: MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DERIVADOS
Asunto: DE (2-AMINO-1,3-TIAZOL-5-IL)CETONAS Y FORMAS CRISTALINAS DE
LOS MISMOS
Solicitante: KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
Fecha de solicitud: 22 de Junio de 2017

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 2340, notificado por fijación en lista el 11 de abril de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 18 de febrero de 2019 en respuesta al primer examen de patentabilidad, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 6, 21 y 22;
- en la nueva Reivindicación 1 se limitó la definición de R⁴, R⁵ y R⁶ de alquilo inferior o arilo a únicamente metilo, esta modificación tiene sustento en la antigua Reivindicación 6;
- en la nueva Reivindicación 1 se limitó la definición de R² de forma que ahora solo reclama tetrahidropiraniilo;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50 - 22, Oficina 201 - Teléfono: (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

En cuanto a las objeciones relacionadas con la falta de claridad de los pasos (i) y (iv) de la Reivindicación 1, al no mencionar los disolventes ni los reactivos de acoplamiento requeridos en la reacción, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que considero que agregar disolventes y reactivos de acoplamiento específicos constituiría una limitación excesiva de la protección a la que tiene derecho el solicitante. Lo anterior considerando que tanto los disolventes como los reactivos de acoplamientos en procesos como el divulgado por la presente solicitud son ampliamente conocidos por la persona versada en la materia. Por tanto, la Solicitante no está en obligación de incluir elementos no esenciales de la invención en las reivindicaciones, sino únicamente aquellas características que los distingan del arte previo. Adicionalmente, en las reivindicaciones dependientes se incluyen lista limitadas tanto de disolventes como de reactivos de acoplamiento, por lo cual la invención es completamente clara y es posible reproducirla sin ambigüedad alguna.

Con respecto a la falta de claridad de las antiguas Reivindicaciones 1, 4 a 7, 10 y 13 a 17 por caracterizar el método usando características estructurales de los compuestos, considero imprecisa la apreciación del Examinador. Lo anterior teniendo en cuenta que, aunque efectivamente un método de síntesis como el de la presente invención no debe estar definido por los compuestos que se obtienen sino por pasos específicos, es absolutamente necesario para la claridad del método incluir las características estructurales de los compuestos involucrados en cada paso de la reacción, ya que de otra forma sería imposible identificar en qué tipo de compuestos se está aplicando cada uno de los pasos mencionados, de forma que sea posible solucionar el problema técnico de la solicitud.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

Considero superada la objeción elevada frente a la unidad de invención de la presente solicitud puesto que, como se mencionó previamente, las Reivindicaciones 21 y 22 ha sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio. Con base en lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención de acuerdo con los lineamientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, referido al documento WO 2012/027965 titulado "*Novel compounds*" que divulga moduladores gamma (RORy) de los receptores huérfanos relacionados con retinoides y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RORy.

D2, referido al documento US 2007/0105919 titulado "*Thiazole derivatives*" que divulga antagonistas del receptor de adenosina A que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Primero que todo, quisiera señalar que el Examinador elevó objeciones de nivel inventivo sobre la totalidad del capítulo reivindicatorio presentado como respuesta al primer examen de patentabilidad, sin embargo, no señala claramente como las características esenciales de las reivindicaciones dependientes se ven afectadas específicamente por los

documentos citados, impidiendo que el solicitante argumente o modifique la solicitud de forma que cumpla los requerimientos de la Oficina.

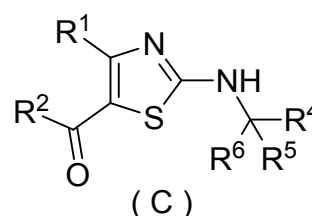
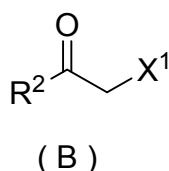
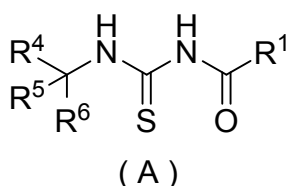
Ahora bien, en relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

La presente invención se relaciona con un método para producir un compuesto de fórmula (C) que comprende los siguientes pasos:

- (i) disolver los compuestos (A) y (B) en un disolvente seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, solventes polares, éteres, ésteres, alcoholes, agua y similares; usados solos o como una mezcla de estos;
- (ii) calentar la mezcla del compuesto (A) y el compuesto (B) entre 10°C y 70°C;
- (iii) desproteger el grupo amino del compuesto (C) con un ácido;
- (iv) acoplar el compuesto (C) desprotegido para generar un enlace peptídico;
- (v) purificar y cristalizar el compuesto obtenido en el paso (iv);

en donde el compuesto de fórmula (B) se encuentra entre 0.1 y 5 equivalentes en relación con el compuesto de fórmula (A), y;

en donde R¹ representa furilo, R⁴, R⁵ y R⁶ representan metilo, R² representa tetrahidropiranylo y X¹ representa halógeno.



D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano a la invención en tanto divulga

moduladores gamma (ROR γ) de los receptores huérfanos relacionados con retinoides y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ , este efecto se logra empleando compuesto de Fórmula I:

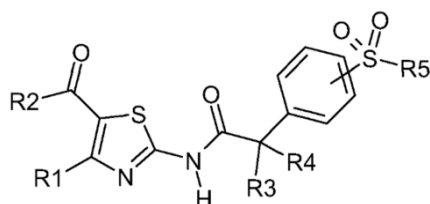


Figura 1. Compuestos divulgados en D1

D1 difiere de la presente invención principalmente en el patrón de sustitución de los compuestos reclamados. Específicamente, D1 no menciona que R¹ puede ser un grupo furilo como se especifica en la Reivindicación 1. Adicionalmente, el patrón de sustitución para R³ en los compuestos de Fórmula I revelados por la presente invención no pueden estar adicionalmente sustituidos con sulfonas como sí se revela en D1.

Asimismo, otra importante diferencia entre el arte previo citado y la presente invención se relaciona con el tipo de tiourea que utiliza cada uno de los documentos. En este caso, como se puede observar en la Figura 2, la tiourea que utiliza D1 cuenta con dos grupos protectores sobre el nitrógeno, mientras que la presente invención emplea una única protección sobre este nitrógeno.



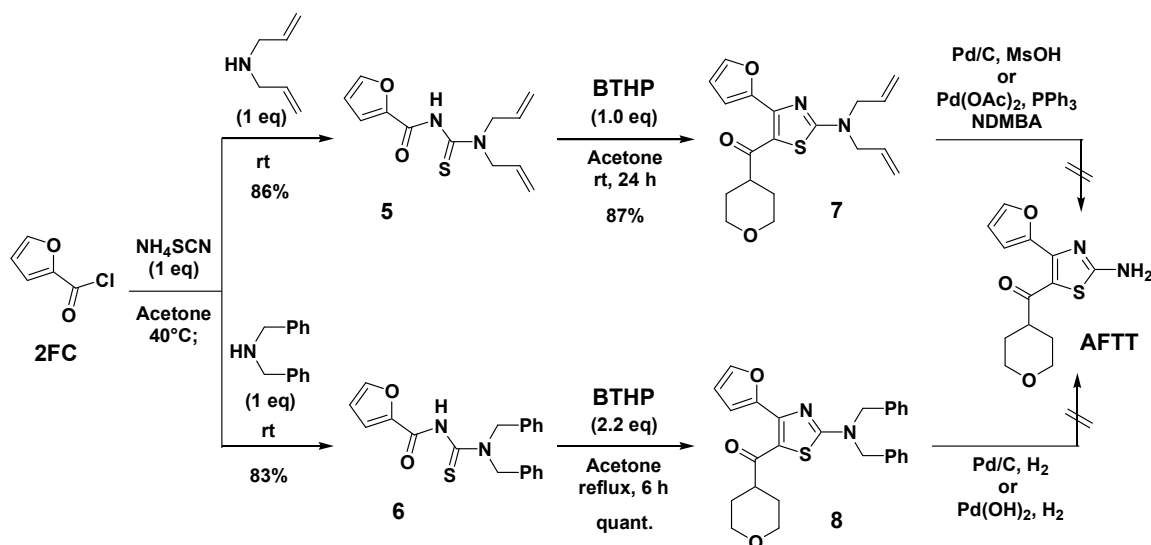
Figura 2. Derivado de tiourea con dos grupos protectores usado en D1 (izquierda). Derivado de tiourea con un grupo protector de la presente invención (derecha).

En cuanto a D2 como documento complementario, este divulga un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, como antagonistas del receptor de adenosina A_{2A}. El proceso de producción de los compuestos de D2 dista bastante de lo propuesto por la presente invención ya que comprende los siguientes pasos: i) producción de tiazol, ii) bromación en la posición 5 del núcleo de tiazol, iii) protección de una posición del grupo amino, iv) reacción de acoplamiento en la posición libre del amino para formar una amida sustituida, v) reemplazo del bromo por un grupo acetilo y desprotección de la amida.

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias y con el fin de demostrar la no obviedad de la presente invención, el solicitante desea poner en consideración de la oficina nuevamente los ensayos adicionales realizados.

Es claro que en una reacción química la modificación de los sustratos involucrados implicaría evidentemente un cambio en la reactividad. Aun así, incluso una persona versada en la materia no podría estar segura del resultado de una reacción cuando se varían las condiciones a las que se realiza.

El sustrato de la reacción descrita en D1, en el cual el grupo amino se encuentra protegido por dos grupos, es completamente diferente en estructura química con respecto al compuesto divulgado por la presente invención el cual contiene un solo grupo protector. Por lo tanto, la simple extrapolación de las condiciones de D1 en la producción de compuestos divulgados en D2 no llevaría a la materia reclamada en esta solicitud. De hecho, cuando las condiciones de reacción de D1 fueron probadas, la reacción de desprotección no procedió adecuadamente, y por lo tanto los pasos subsiguientes no pueden ser ejecutados, como se demuestra en el Esquema 1.



El compuesto (C) de la presente solicitud, producido por el método reclamado, en donde R¹ es furilo, R² es tetrahidropiranilo y R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno metilo, tal y como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tiene una estructura equivalente a los

compuestos 7 y 8 del Esquema 1, exceptuando el protector del amino (grupo terc-butilo). Considerando lo anterior, es evidente que cuando se protege el grupo amino del compuesto (C) con dos grupos, el paso de desprotección no procede.

Como se mencionó previamente, la modificación de los sustratos involucrado en una reacción química implica cambios en su reactividad, lo que hace complicado predecir si la reacción procederá de la manera esperada. En este sentido, los inventores de la presente solicitud demostraron que, cuando el compuesto (C) está protegido con un solo grupo terc-butilo (lo cual no se menciona o sugiere en D1 o D2), la desprotección requerida para continuar la reacción se produce eficientemente. Por lo tanto, la presente invención describe un método de producción conveniente para compuestos tiazólicos, incluyendo un paso de desprotección que no se puede derivar de la combinación de D1 y D2, con una adecuada aplicación industrial, debido a la reducción en el número de pasos involucrados.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) *en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”.¹ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

¹ Ibid. Sección 2.13.5.1

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **19** reivindicaciones.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

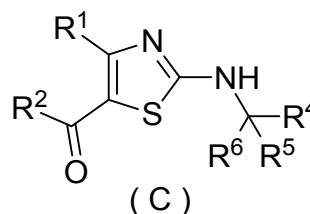
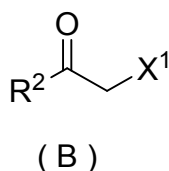
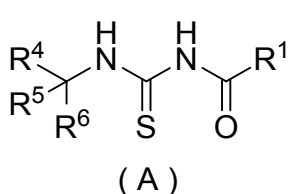
C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-23638-0841-0001-1
NBV\NBV\ID-304770\WPC23638
No. M-2019-304770\NBV

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (C), caracterizado porque comprende las etapas de:



- (i) disolver los compuestos (A) y (B) en un disolvente seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, solventes polares, éteres, ésteres, alcoholes, agua y similares; usados solos o como una mezcla de estos;
- (ii) calentar la mezcla del compuesto (A) y el compuesto (B) entre 10°C y 70°C;
- (iii) desproteger el grupo amino del compuesto (C) con un ácido;
- (iv) acoplar el compuesto (C) desprotegido para generar un enlace peptídico;
- (v) purificar y cristalizar el compuesto obtenido en el paso (iv);

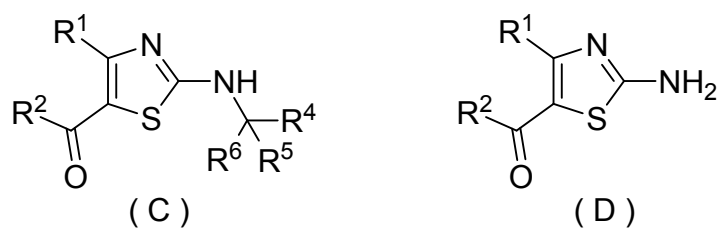
en donde el compuesto de fórmula (B) se encuentra entre 0.1 y 5 equivalentes en relación con el compuesto de fórmula (A), y;

en donde R¹ representa furilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son metilo, R² representa tetrahidropiranilo, y X¹ representa halógeno.

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque el disolvente se selecciona de: pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano (DME), etilenglicol dimetil éter, acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

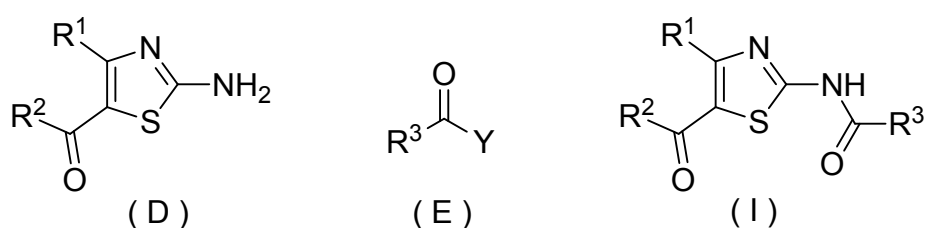
3. El método de acuerdo con la Reivindicación 2 caracterizado porque el disolvente se selecciona de: *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI).

4. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.
5. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X^1 es un átomo de bromo.
6. El método de producción de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R^1 es 2-furilo.
7. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 a 6, caracterizado porque el paso (iii) comprende la obtención de un compuesto representado por la fórmula (D) por medio de un tratamiento del compuesto representado por la (C) con un ácido:



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, y

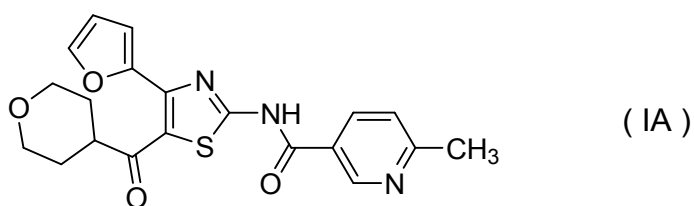
en donde el paso (iv) comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (I) por la reacción de un compuesto representado por la fórmula (D) y un compuesto representado por la fórmula (E)



en donde Y representa halógeno, hidroxilo y R^1 y R^2 son como se definió arriba, y

en donde R^3 representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclilalquilo aromático, heterociclilalquilo alifático o tetrahidropirraniloxi, o estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanoílo inferior; y vinilo.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido del paso (iii) es ácido clorhídrico o trifluoro acético.
9. El método de acuerdo con la Reivindicación 7 y 8, en donde Y es hidroxilo.
10. El método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de la etapa (iv) se realiza en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o anhídrido propilfosfónico.
11. El método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de la etapa (iv) se realiza en presencia de CDI.
12. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde R² es 4-tetrahidropiranilo.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 12, en donde R³ es 2-metilpiridin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o 4-tetrahidropiraniloxi.
14. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 12, en donde R³ es 2-metilpiridin-5-ilo.
15. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 11, en donde R¹ es 2-furilo, R² es 4-tetrahidropiranilo, y R³ es 2-metilpiridin-5-ilo.
16. El método de producción de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde se obtiene un compuesto de Fórmula (IA)



17. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 caracterizado porque la etapa (v) además comprende:

- (a) disolver el compuesto (IA) en una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que comprende: DMF-agua, etanol-agua, acetona-agua, o alcohol isobutílico;
- (b) calentar la mezcla a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente orgánico seleccionado;
- (c) enfriar la mezcla a una temperatura de entre -5°C y temperatura ambiente;
- (d) recolectar los cristales obtenidos.

18. El método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el disolvente de la etapa (a) es acetona-agua.

19. El método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el disolvente de la etapa (a) es alcohol isobutílico.

NBV\NBV\ID-644584\WPC23638