

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0000866**, solicitud de patente de invención a favor de **KEZAR LIFE SCIENCES**, Título: **PROCESO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y SUS PRECURSORES**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 9538 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 17 de junio de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 2, 5, 7, 10, 22, 27-68 y 70 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Así las cosas, la dependencia y numeración de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con los cambios aquí efectuados.
- La reivindicación 1 ha sido modificada para especificar que el método de preparación del compuesto G comprende mezclar una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N,N-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina") y combinaciones de los mismos y una suspensión de:
 - (i) ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolino-acetamido)propanamido)propanoico (compuesto "E").

- (ii) sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto “F”), donde X- es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobencenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro;

en un solvente aprótico para formar una mezcla, el solvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo (“ACN”), diclorometano (“DCM”), tetrahidrofurano (“THF”), dimetilacetamida (“DMAc”), acetato de etilo (“EtOAc”), acetato de isopropilo (“iPrOAc”), dimetilformamida (“DMF”) y combinaciones de los mismos; y

- (b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G, comprendiendo el agente de acoplamiento un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio;

donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -20 °C a 25 °C.

- Las antiguas reivindicaciones 18-20 y 24 (nuevas reivindicaciones 14-16 y 19) han sido modificadas para especificar que *la etapa (a) del método comprende la agitación de la mezcla durante 1 minuto hasta 10 minutos, la etapa (b) del método comprende la agitación durante 30 minutos hasta dos horas, que el método comprende además el lavado del compuesto G con agua, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, o una combinación de los mismos y que el compuesto D se produce durante 30 minutos hasta 4 horas respectivamente.*
- La antigua reivindicación 21 (nueva reivindicación 17) ha sido modificada para especificar que el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; N / A; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio (“Li DTBBP”), y combinaciones de los mismos.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

- i) El Examinador establece que las reivindicaciones 1, 21, 27, 38, 41, 43, 61 no son concisas porque los términos “una base de amina terciaria”, “un solvente aprótico”, “un agente de acomplamiento”, “X- es un contraión”, “un reductor”, “un ácido”, “X- es una base conjugada del ácido”, “solvente aprótico polar”, son términos generales, como se encuentran redactadas presentaría un sin número de posibilidad de métodos de preparación del

compuesto de fórmula G, se recomienda limitar el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de los compuestos o materiales que se usaron para la síntesis del compuesto de fórmula G.

En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que cada uno de estos términos se define y analiza explícitamente en los párrafos 0007 a 0010 y 0014 del Capítulo Descriptivo de la solicitud, además que corresponden a términos totalmente claros y comunes dentro del campo técnico de la solicitud. No obstante, con el propósito de seguir las sugerencias del Examinador, la reivindicación 1 ha sido modificada para indicar que X⁻ es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobencenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro, el disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo ("ACN"), diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilacetamida ("DMAc"), acetato de etilo ("EtOAc"), acetato de isopropilo ("iPrOAc"), dimetilformamida ("DMF") y combinaciones de los mismos, la base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N,N-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina") y combinaciones de los mismos, y los agentes de acoplamiento comprendiendo un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio.

De igual forma, la antigua reivindicación 21 ha sido modificada para especificar que el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; N / A; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio ("Li DTBBP"), y combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, en cuanto a las reivindicaciones 27, 38, 41, 43, 61, me permito manifestar que estas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio, por lo que las objeciones a este respecto han sido superadas.

Considerando lo anterior, es evidente que cada uno de los términos objetados ahora se encuentran definidos y restringidos a una serie de compuestos que de hecho limitan el alcance de protección definido por la presente solicitud. Por lo tanto, solicito a ese Despacho, retirar las objeciones a este respecto.

ii) El Examinador establece que los términos "*durante hasta*" y "*con uno o más*" de las reivindicaciones 18, 19, 20, 24 y 60 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto

En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que las reivindicaciones 18, 19 y 24 han sido modificadas para recitar un rango específico de tiempo y que además encuentra sustento a lo largo del Cap. Descriptivo de la solicitud (párrafos 0045, 0046, y 0054). Con referencia a la reivindicación 20 (nueva reivindicación 16), de igual forma me permito señalar que la misma ha sido modificada para listar combinaciones de los componentes allí mencionados por lo que el alcance de la reivindicación ha sido restringido. Así las cosas, de manera atenta me permito manifestar que las objeciones al respecto han sido superadas.

iii) El Examinador manifiesta que las reivindicaciones 14 a 16 y 54 no encuentra sustento en el capítulo descriptivo, nada en la descripción sustenta un método de síntesis del compuesto de fórmula G que comprenda el uso de un aditivo de acoplamiento o un método de síntesis del compuesto de fórmula D que comprenda un aditivo de acoplamiento los ejemplos de la descripción muestran que el único reactivo que se uso es HATU o EDC.

En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar los ejemplos de cualquier solicitud de patente son solo ilustrativos y no limitativos como lo hace ver el Examinador en su examen técnico. Es más, los ejemplos se incorporan con el propósito que los expertos en la materia puedan comprender el alcance reivindicado basándose en las enseñanzas de la memoria descriptiva junto con los ejemplos demostrados.

Adicionalmente, me permito señalar que, de hecho, la reacción es un acoplamiento de una amina y un ácido carboxílico para formar un enlace amida. Este tipo de síntesis prevalece y se entiende bien en la técnica: los enlaces amida son increíblemente comunes, por lo que la implementación de agentes de acoplamiento y aditivos de acoplamiento como se reivindica en la presente invención es totalmente claro y conciso y puede ser entendido por el Químico con experiencia ordinaria en síntesis orgánica. Así, en vista de los ejemplos proporcionados por el solicitante en la solicitud, en donde se usa HATU y EDC, el experto en la materia entendería que HBTU/HOBt, CDI, etc., como se enumeran en las antiguas reivindicaciones 14 a 16, podrían usarse fácilmente en la reacción de acoplamiento citada. Estas son generalizaciones razonables de los ejemplos de trabajo, dada la comprensión del experto en la materia con respecto a la formación de enlaces amida. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito a ese Despacho que las objeciones al respecto sean retiradas.

iv) Adicionalmente, el Señor Examinador establece que el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de sustento en la descripción puesto que presenta una generalización de compuestos para preparar el compuesto de fórmula G que no encuentra sustento técnico en la divulgación inicial. Se llama la atención del solicitante frente a que en los ejemplos del capítulo descriptivo no se encuentra el uso de un aditivo de acoplamiento como benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones o N-hidroxisuccinimida (“HOSu”), N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (“HONB”), 1-hidroxibenzotriazol (“HOBt”), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (“Cl-HOBt”), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (“HOAt”), y sus combinaciones. Se le recomienda al solicitante que limite el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de los compuestos o precursores que se usaron en la síntesis del compuesto de interés.

Con relación a lo anterior, de manera atenta me permito señalar que difiero de las observaciones señaladas por el Señor Examinador ya que si bien las reivindicaciones comprenden generalizaciones de ciertos componentes, estas son razonables de los ejemplos de trabajo efectuados para llegar a la presente invención, más específicamente a los compuestos y el método reclamados, ya que un experto en la materia tiene por conocimiento general que la formación de enlaces amida se realiza mediante una reacción de acoplamiento entre un ácido carboxílico y una amina. Además, dada la comprensión de dicho experto en la materia, resulta comprensible que dentro de dicho acoplamiento se implementen agentes de acoplamiento y aditivos. Adicionalmente, tal y como ya se expresó anteriormente, los ejemplos de una solicitud de patente corresponden a casos particulares que sirven **para ilustrar** (no para limitar) la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a

la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que sean bien conocidos, sino que deberá divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona.¹ Por lo anterior, de manera atenta solicito a ese Despacho, que las objeciones a este respecto sean retiradas.

v) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

3. Unidad de invención

i) En cuanto a las objeciones relacionadas con la unidad de invención de la presente solicitud, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial se dirige al Grupo inventivo 1, relacionado con el método de preparación de los compuestos G, E y el cristal del compuesto E, en donde se define claramente las características esenciales de dicho método, y sus elementos.

Teniendo en cuenta lo anterior, y al seguir las sugerencias del Examinador, amablemente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, así como aceptar las limitaciones hechas a la materia reclamada.

4. Novedad

i) Con referencia a la novedad de la solicitud, el Examinador establece que la reivindicación 21 se encuentra anticipada por el documento D1, ya que las características esenciales del método para preparar el compuesto E habían sido divulgadas previamente por dicho documento, por lo que dicha reivindicación no es nueva. Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes 22 a 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad

ii) En respuesta a lo anterior, de forma atenta me permito llamar la atención a ese Despacho que no es lógico objetar las reivindicaciones 21 a 25 por falta de novedad cuando la materia allí reivindicada es comparada con el documento D1 ya que estas reivindicaciones corresponden a reivindicaciones **dependientes** de la reivindicación 1, la cual fue reconocida por el Examinador como novedosa.

En este punto, me permito resaltar que la Guía par Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establecen en el numeral 2.6.4.2 que “**una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger**” y también se establece que:

¹ 2.7 Descripción, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de invención y Modelo de Utilidad.

“una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente”. (negrilla fuera de texto)

Por lo anterior, no es lógico el análisis de novedad efectuado por el Examinador cuando la misma Guía por la que el mismo se rige estipula lo anteriormente mencionado. Considerando lo anterior, de manera atenta me permito llamar la atención a ese Despacho a que la evaluación de un requerimiento tan importante como lo es el de la novedad no debe ser algo vano y superficial en donde se citan objeciones sin fundamento con el objetivo de desvirtuar las características novedosas con las que cuenta la invención.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el documento D1 no revela las reacciones para preparar el compuesto G, tal y como se mencionan en la nueva reivindicación 1, y las características adicionales para una secuencia de reacción para obtener el compuesto E a partir del compuesto D antes de que el compuesto E se acople para obtener el compuesto G. De hecho, las características allí mencionadas no pueden ser anticipadas por D1, ya que D1 no enseña en ninguna parte el acoplamiento del compuesto E y F como se menciona en la nueva reivindicación 1. Por lo anterior, es evidente que si la reivindicación 1 independiente al no estar revelada por las enseñanzas de D1, y además ésta comprende características relevantes, únicas y nuevas, la materia reivindicada por la nueva reivindicación 1, así como por sus reivindicaciones dependientes, resulta en materia novedosa.

De esta forma, me permito manifestar que en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, **éste debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud**. Es más, de acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe “*verificar (...) si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad*”, por lo tanto al considerar estas nuevas características dentro de dichas reivindicaciones objetadas, la materia aquí reclamada es totalmente novedosa frente a las enseñanzas de los documentos citados porque dichas anterioridades de ninguna manera divulgan la misma materia con las mismas particularidades plasmadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial.

Es más, las características mencionadas e incorporadas en la nueva reivindicación 1 deben ser tenidas en cuenta al momento de evaluar la invención, ya que contrario a lo expuesto por el Señor Examinador, nada de una invención puede ser considerado implícito porque si es mencionado dentro del alcance al que los inventores tienen derecho a reclamar es porque hacen parte de un sinnúmero de características esenciales de una solicitud.

Así las cosas, las características ahora incluidas en la nueva reivindicación 1, así como en sus reivindicaciones dependientes, incluso en la antigua reivindicación 21 (nueva reivindicación 17), en donde ahora se establece que *el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; li; N / A; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio (“Li DTBBP”), y combinaciones de los mismos, **de ninguna manera son divulgadas por el documento D1, ya que esta al ser una reivindicación dependiente de la 1, no solo hace referencia a ella sino***

también agrega una o más características que le aportan novedad al método reclamado y en consecuencia, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud, la consideración de las modificaciones hechas a las reivindicaciones y por lo tanto el reconocimiento del requisito de novedad, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

5. Nivel Inventivo

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 9538, tal y como se expone a continuación:

A. No existe motivación alguna para que un experto en la materia desee modificar D1 para alcanzar el objeto reclamado por esta invención.

i) Las antiguas reivindicaciones 1-20 (ahora nuevas reivindicaciones 1-16) se refieren a un método para preparar el compuesto G mezclando una base de amina terciaria y una suspensión que contiene el compuesto E (ácido carboxílico) y el compuesto F (amina) en un disolvente aprótico para formar una mezcla a una temperatura de -20 a 25 °C. Seguidamente, se mezcla un agente de acoplamiento con la mezcla, manteniendo una temperatura de -20 a 25 °C para formar el compuesto G. (Descripción de la presente solicitud, ejemplo 9). Así, es evidente que el método de síntesis reivindicado se produce en dos pasos, en los que el agente de acoplamiento se añade después del ácido, la amina y la base para dar como resultado el compuesto G con un rendimiento del 90%.

ii) Contrario a lo anterior, D1 describe una síntesis a pequeña escala del compuesto G mediante la adición de HATU (un agente de acoplamiento) y DIPEA (una base de amina terciaria) a una solución del compuesto E (ácido carboxílico) y el compuesto F (amina) en DMF a 0 °C con un resultado rendimiento del 70 %. (Ver D1, Ejemplo 12). Específicamente, D1 enseña que el agente de acoplamiento y la base de amina terciaria deben agregarse a una solución del compuesto E (ácido carboxílico) y el compuesto F (amina). Por lo tanto, es obvio que D1 no describe ni sugiere modificar la síntesis del compuesto G, y mucho menos el método de síntesis reivindicado específicamente por la presente invención.

Como tal, una persona normalmente versada en la materia no llegaría al objeto reivindicado de las reivindicaciones de esta solicitud en vista de las enseñanzas de D1, y mucho menos al tener en cuenta un documento complementario como D2, el cual no proporciona ninguna orientación para modificar el método reclamado por esta solicitud, debido a que este simplemente se cita por su divulgación sobre polimorfos/formas cristalinas.

En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas.

En este caso particular, y contrario al análisis del Señor Examinador, como es evidente del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al método y compuestos de la presente invención, siguiendo los argumentos del Señor Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva (conocido en el ámbito de patentes como 'análisis hindsight') una vez conoce la invención aquí reclamada.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “posible de alcanzar”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Además, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado (es decir, agregar el agente de acoplamiento después del ácido, la amina y la base, o modificar el procedimiento de cristalización) no significa que el experto en la materia modificaría el método reivindicado con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que ni D1 o D2 sugieren tal mejora.

B. El objeto reclamado por esta solicitud demuestra resultados sorprendentes e inesperados

i) En adición a lo anteriormente expuesto, me permito manifestar que ese Despacho tampoco aprecia los resultados inesperados proporcionados por el método sintético reivindicado por esta solicitud.

Para empezar, me permito señalar que el método de síntesis de D1 requiere que el agente de acoplamiento y la base de amina terciaria se agreguen al mismo tiempo, mientras que el objeto reivindicado por esta invención incluye una síntesis del compuesto G en la que se añade una base de amina terciaria a una mezcla del compuesto E (ácido carboxílico) y el compuesto F (amina), seguido de la adición de un agente de acoplamiento. Además, se demostró que este método da como resultado mejoras deseables e inesperadas en el rendimiento del compuesto G sobre D1. Particularmente, el método sintético de D1 brinda como resultado un rendimiento del 70%, mientras que el método sintético reivindicado por esta solicitud proporciona un rendimiento mejorado. De hecho, como se muestra en el Ejemplo 9 de la presente solicitud, el método reivindicado proporciona un rendimiento del 90%, por lo que este rendimiento corresponde una mejora sobre la síntesis a pequeña escala de D1 de más del 30%.

Por tanto, es claro que las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud proporcionan un método sintético mejorado del compuesto G en el que se añade una base de amina terciaria a una premezcla del compuesto E (ácido carboxílico) y el compuesto F (amina), seguido de la adición de un agente de acoplamiento. Así las cosas, resulta evidente que este método da como resultado una mejora deseada e inesperada en el rendimiento del compuesto G.

Por otro lado, y con relación a esto, me permito manifestar que D1 **no proporciona absolutamente ninguna enseñanza o sugerencia** que hubiera permitido al experto en la materia modificar la síntesis a pequeña escala descrita en D1 para dar como resultado el método reivindicado de esta solicitud en donde el agente de acoplamiento se añade en último lugar, con la expectativa de que el rendimiento del compuesto G mejoraría en casi un 30% con respecto al rendimiento anterior.

Así, suponiendo que dicho experto en la técnica se basara en D1, el experto en la materia entendería que los agentes de acoplamiento normalmente se añaden al ácido carboxílico antes o al mismo tiempo que la amina y/o la base para activar el ácido carboxílico, para la reacción de formación de enlaces amida, siendo esto un entendimiento contrario y diferente a lo dispuesto por la presente solicitud.

Por otro lado, en cuanto a la antigua reivindicación 69 (nueva reivindicación 22), me permito manifestar que esta se refiere a una forma cristalina del compuesto E, que incluye la cristalización del compuesto E con THF y agua. Concretamente, la divulgación actual de esta solicitud ejemplifica la síntesis a gran escala de formas cristalinas del compuesto E, que implica múltiples pasos de concentración, rangos de calentamiento específicos y diferentes tiempos de mezcla. (Descripción, Ejemplo 5; párrafo 0098), mientras que D1 describe en general que los compuestos de fórmula G se pueden cristalizar siguiendo una síntesis a pequeña escala. (Ver Descripción de D1, párrafo 0013).

Ahora bien, en cuanto al documento D2, me permito señalar que este enseña de forma general métodos para obtener material cristalino. Sin embargo, D1 no describe formas cristalinas del compuesto E. Por lo tanto, ni D1 ni D2 sugieren o describen el procedimiento de cristalización a gran escala para el compuesto E ejemplificado por esta solicitud. Por lo anterior, como tal, el experto en la materia no llegaría al objeto reivindicado en vista de las enseñanzas de D1 y D2.

Así las cosas, al confirmar que D1 no revela la misma materia descrita en la reivindicación 1 aquí modificada y en las demás reivindicaciones objetadas en la presente solicitud, resulta sorprendente el incremento en el rendimiento obtenido para el compuesto G. Así, una persona experta en la técnica al tratar de resolver el problema técnico objetivo de la presente invención y al tener conocimiento de D1, **de ninguna forma** llegaría al objeto de las reivindicaciones 1 a 20, 26 y 69 modificadas sin esfuerzo inventivo alguno.

Además, incluso al considerar a D2 como documento adicional, el experto en la materia aún requeriría esfuerzos inventivos para llegar al objeto de la presente invención.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

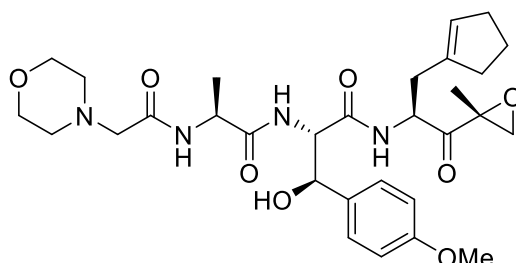
Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

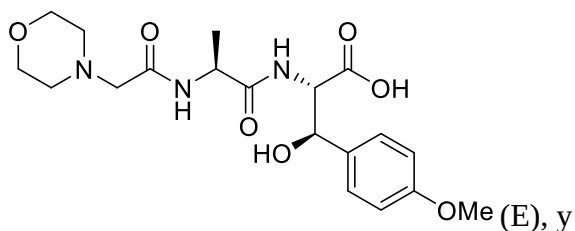
1. Un método de preparación de (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (compuesto "G")



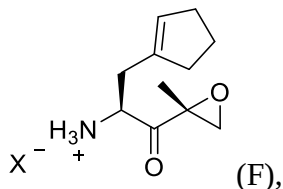
que comprende:

- (a) mezclar una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N,N-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina") y combinaciones de los mismos y una suspensión de:

- (i) ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto "E"):



- (ii) sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "F"):



en donde X⁻ es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobencenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro;

en un solvente aprótico para formar una mezcla, el solvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo (“ACN”), diclorometano (“DCM”), tetrahidrofurano (“THF”), dimetilacetamida (“DMAc”), acetato de etilo (“EtOAc”), acetato de isopropilo (“iPrOAc”), dimetilformamida (“DMF”) y combinaciones de los mismos; y

- (b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G, comprendiendo el agente de acoplamiento un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio;

en donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -20 °C a 25 °C.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde X⁻ es tosilato, naftalensulfonato, o 4-nitrobencenosulfonato.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde X⁻ es tosilato.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el solvente aprótico comprende DCM.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base de amina terciaria comprende DIPEA.

- 6.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la relación molar de la base de amina terciaria al compuesto E está en el rango de 1:1 a 4:1.
- 7.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el reactivo de uronio se selecciona del grupo 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (“HATU”), hexafluorofosfato (de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (“HBTU”), y combinaciones de los mismos.
- 8.** El método de acuerdo con la reivindicación 7, donde el reactivo de uronio comprende HATU.
- 9.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación molar del agente de acoplamiento al compuesto E es 1 a 1.
- 10.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el reactivo de acoplamiento además comprende un aditivo de acoplamiento.
- 11.** El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones.
- 12.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en *N*-hidroxisuccinimida (“HOSu”), *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (“HONB”), 1-hidroxibenzotriazol (“HOBt”), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (“Cl-HOBt”), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (“HOAt”), y combinaciones de los mismos.

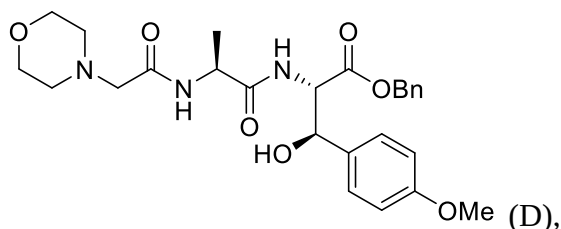
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la temperatura de cada etapa de mezcla se mantiene a -15 °C a 25 °C.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la mezcla de la etapa (a) comprende la agitación de la mezcla durante 1 minuto hasta 10 minutos.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el mezclado de la etapa (b) comprende la agitación durante 30 minutos hasta dos horas.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que además comprende el lavado del compuesto G con agua, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, o una combinación de los mismos.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto E se prepara mediante la mezcla de un reductor y (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo (compuesto “D”)



para formar el compuesto E, en donde el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; N / A; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio (“Li DTBBP”), y combinaciones de los mismos.

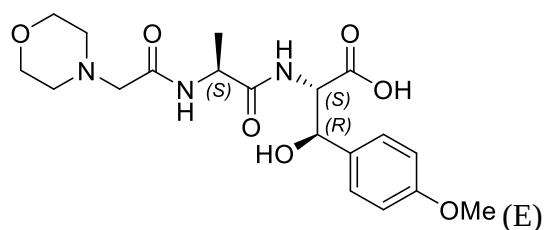
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde el mezclado del reductor y el Compuesto D se produce bajo una atmósfera de nitrógeno.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, donde el mezclado del reductor y el compuesto D se produce durante 30 minutos hasta 4 horas.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde la mezcla se produce a una temperatura en un rango de 10 °C a 20 °C.

21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, que además comprende uno o más de los siguientes: filtración del compuesto E a través de diatomita; lavado del compuesto E; y cristalización del compuesto E con THF y agua.

22. Una forma cristalina de ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto “E”):



caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y 29,7 ± 0,2° 2θ usando radiación Cu Kα.