



As. 84.004

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 01 003 886 - solicitud de patente de invención a favor
de ESAI R&D MANAGEMENT CO., LTD

Respuesta a oficio No. 14046 del 8 de noviembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ESAI R&D MANAGEMENT CO., LTD, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2125 notificado por fijación en lista de fecha 08 de noviembre de 2007

Con el fin de superar las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el señor examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 - 15 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente y no anexa materia nueva ni amplía el alcance de la presente solicitud.

Así mismo, y atendiendo la sugerencia hecha por el señor examinador, el solicitante modifica el título de la solicitud a "PROFARMACOS DE COMPUESTOS DE AZOL SOLUBLES EN AGUA QUE TIENEN UN ANILLO DE TRIAZOL Y UN GRUPO 2,4-DIFLUOROFENILO".

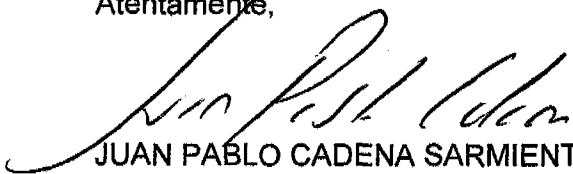
Por otro lado, se corrige la reivindicación 1, especificando más claramente que las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la solicitud son sales orgánicas con un grupo amino, Esta modificación subsana tanto la objeción por falta de claridad como la objeción por falta de unidad de invención ya que las sales señaladas corresponden a los compuestos de las reivindicaciones 6 a 8. También se elimina la reivindicación 10 por tratarse de una reivindicación de uso.

Finalmente, el señor examinador argumenta que el capítulo reivindicatorio carece de unidad de invención por no hacer mención de las posibles formas cristalinas del compuesto de fórmula I. Al respecto el solicitante quisiera anotar que, si para la oficina de patentes las diferentes formas cristalinas de un compuesto no revisten novedad o altura inventiva alguna, ¿por que insiste el señor examinador en que se determinen las formas cristalinas específicas de los compuestos de la presente solicitud? El solicitante no considera válida la objeción del señor examinador a la luz de la práctica de patentes establecida por la Oficina de Patentes.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,

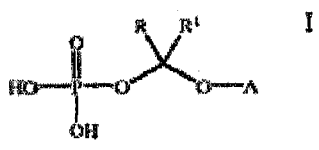

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.SJ.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402
Bogotá, Febrero 1 de 2008

CH
anexos

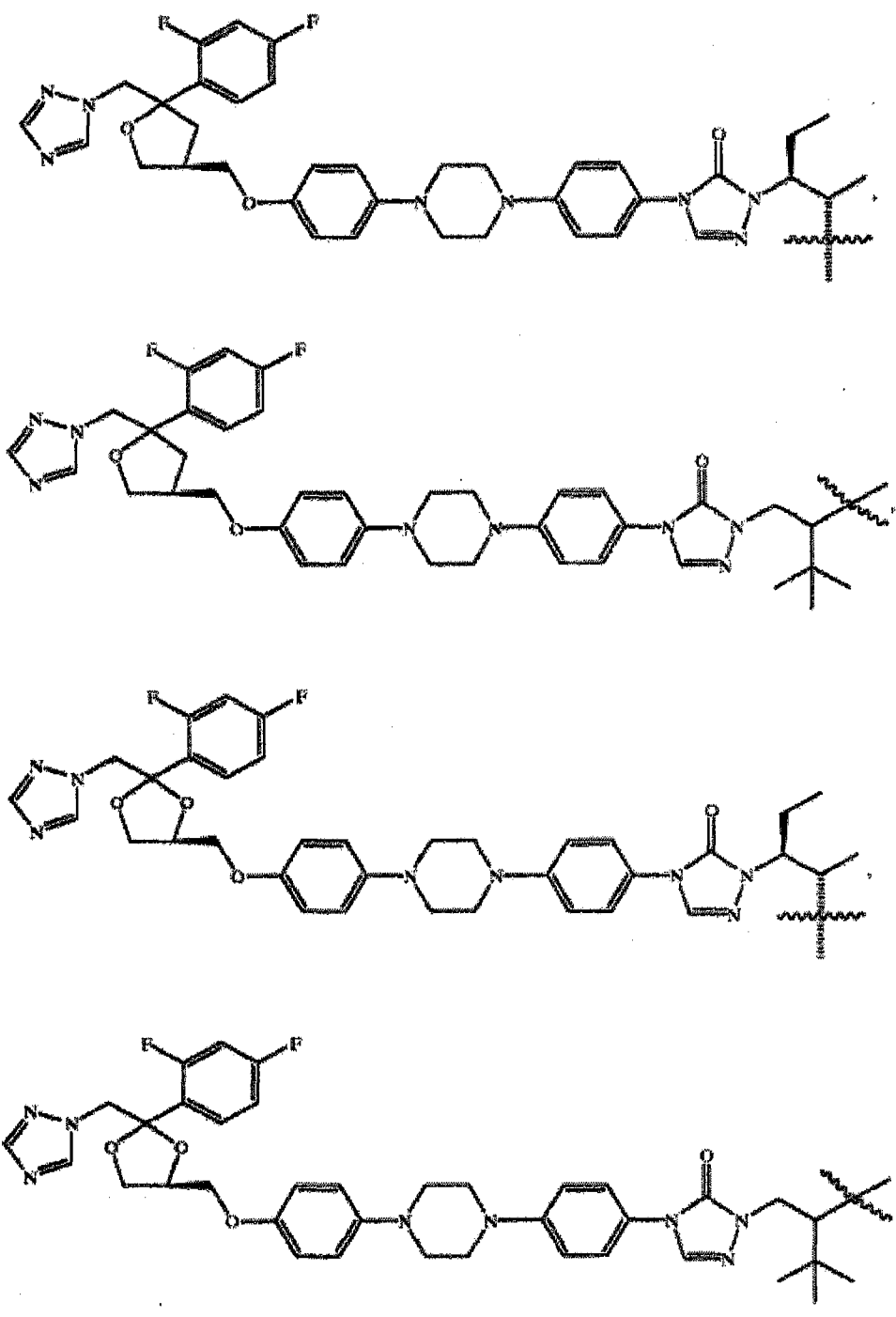
303
303

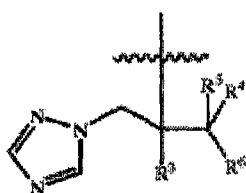
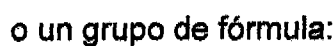
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



Caracterizado porque A es





R⁶ representa tiazolilo el cual puede ser susituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, =O, fenilo sustiuido por uno o más grupos seleccionados de CN, (C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂ y CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂, o fenilo susituido por uno o más grupos seleccionados de halógenometilpirazolilo; y R y R¹ son independientemente hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo, o una sal orgánica que tiene un grupo amino del mismo.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2,

305
305

caracterizado porque R^4 es metilo y R^5 es hidrógeno.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, caracterizado porque R^6 es 4-(4-cianofenil)tiazol-2-ilo.

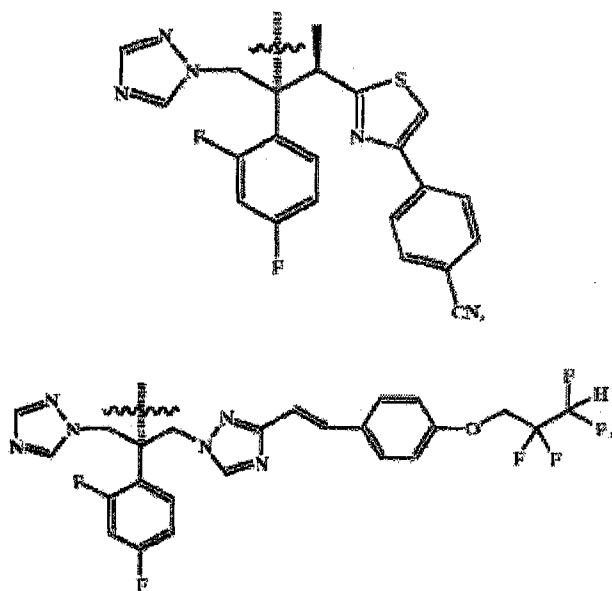
5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4, caracterizado porque R y R^1 , son cada uno hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

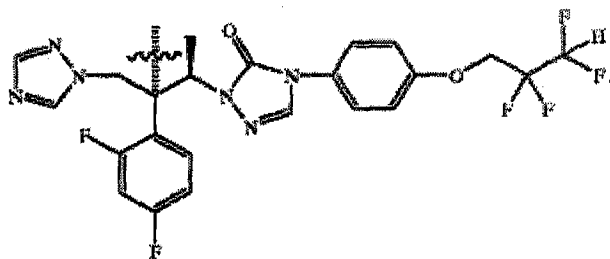
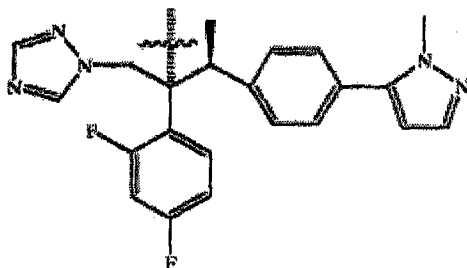
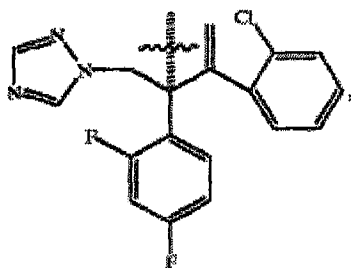
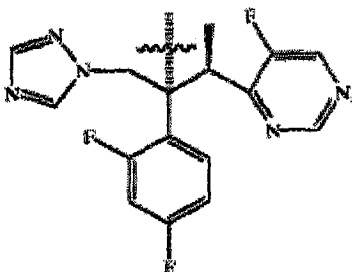
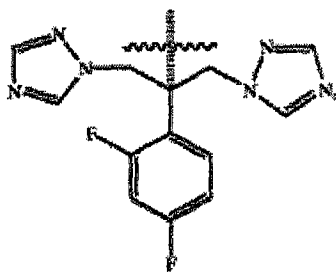
6. El compuesto llamado (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]B2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-hidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. La sal de lisina bis cristalina de (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il] B2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-hidrógeno fosfonoxi) metoxi] butano.

8. La sal de butilamina terciaria cristalina de (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil) tiazol-2-il] B2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-hidrógeno fosfonoxi) metoxi] butano

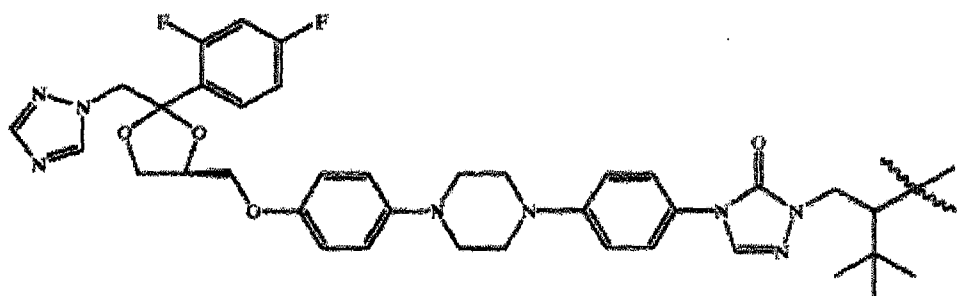
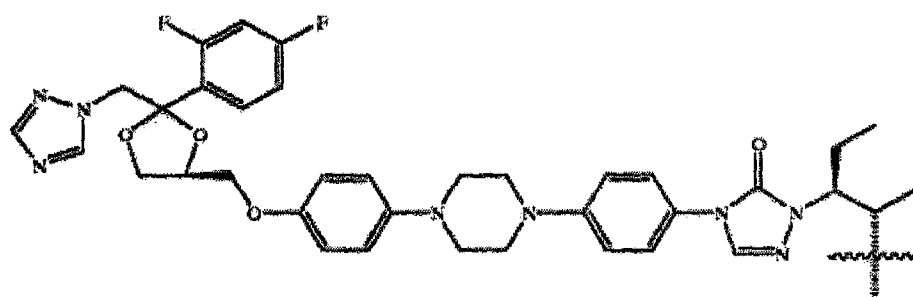
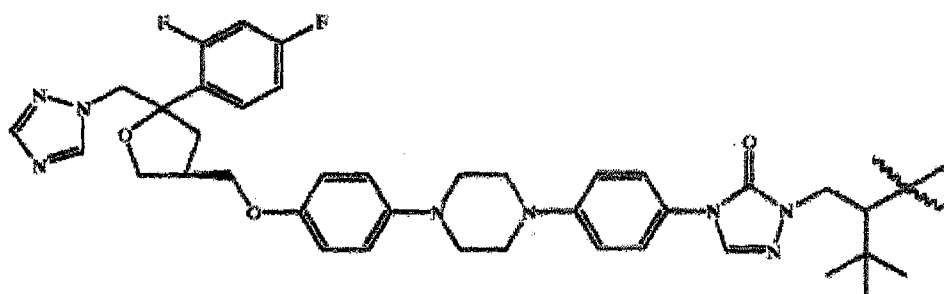
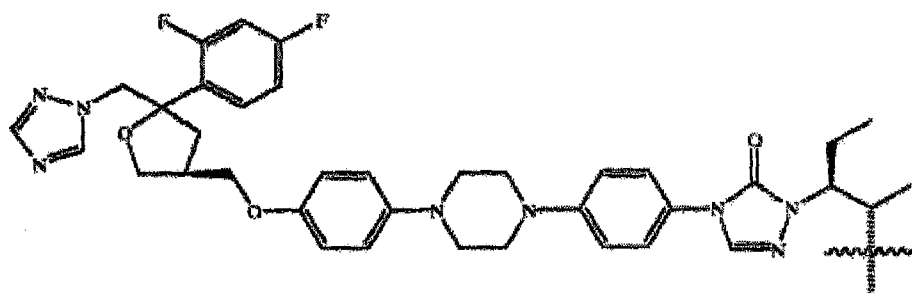
9. Un compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque A es

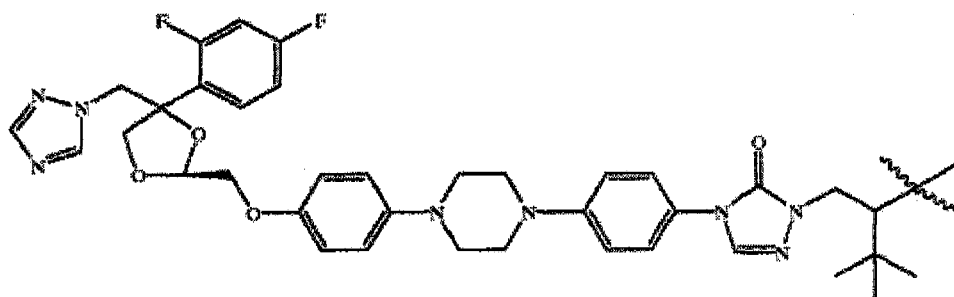
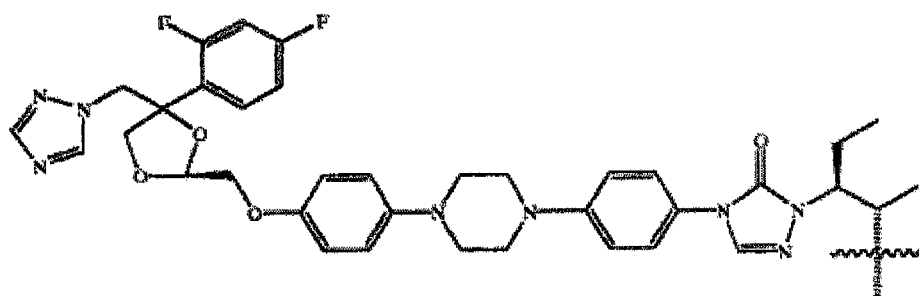




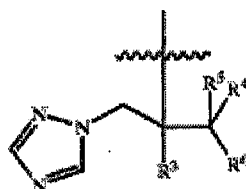
10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal orgánica que tiene un grupo amino del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para la preparación de un profármaco soluble en agua de la fórmula





o un grupo de fórmula:



en donde

R^3 representa un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos halógenos;

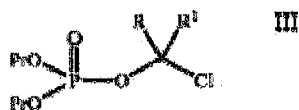
R^4 representa hidrógeno o CH_3 ;

R^5 representa hidrógeno, o tomado en conjunto con R^4 , puede representar $=CH_2$;

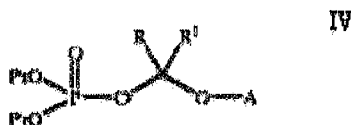
R^6 representa tiazolilo el cual puede ser susituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, $=O$, fenilo sustiuido por uno o más grupos seleccionados de CN , $(C_6H_4)-OCH_2CF_2CHF_2$ y $CH=CH-(C_6H_4)-OCH_2CF_2CHF_2$, o fenilo susituido por uno o más grupos seleccionados de halógenometilpirazolilo; y R y R^1 son independientemente hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo, o una sal oprgánica que tiene un grupo del mismo, el cual comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $A-OH$ en donde A es como se define arriba con un compuesto de la fórmula

~~309~~
309

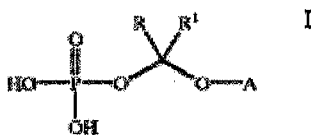


en la que R y R¹ son como se definen anteriormente y Pr representa un grupo protector hidroxilo en un disolvente orgánico inerte seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butil eter, dietil eter, y dimetilacetamida en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste de hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, t-butoxido de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio bis(trimetilsilil)amida de potasio, y una combinación de las mismas, a una temperatura de 25°C a 50°C para formar un intermediario de la fórmula



en donde Pr, A, R y R¹ son como se definen anteriormente, y

(b) remover los grupos protectores Pr por los medios convencionales para producir un compuesto de la fórmula



y, si se desea, convertir el compuesto I por los medios convencionales a una sal orgánica que tiene un grupo amino del mismo.

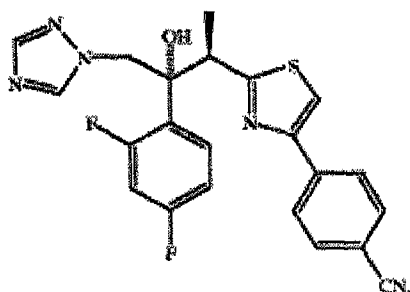
12. El proceso de la reivindicación 11, caracterizado porque el grupo protector Pr es butilo terciario.

13. El proceso de la reivindicación 11, caracterizado porque el disolvente usado en la Etapa (a) es tetrahidrofurano.

14. El proceso de la reivindicación 11, caracterizado porque la base usada en la Etapa (a) es hidruro de sodio.

~~310~~
~~310~~

15. El proceso de la reivindicación 11, caracterizado porque el material iniciador A-OH es



311

311

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 0103886

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4196

Concepto Técnico No. 524

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

No aplica

Fecha de Presentación Internacional

No aplica

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción:

(Folios: 5 a 44, anteriores folios: 6 a 45) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones:

1 a 20 (Folios: 45 a 55, anteriores folios: 46 a 56) como se radicó inicialmente.

Modificadas 1 a 16 (Folios: 276 a 283). Modificadas: 1 a 15 (folios: 303 a 310).

1.3. Rta. solicitante:

Folios: 274 y 275 y folios: 301 a 302.

1.4. Prioridad:

Folios: 57 a 133, (20/01/2000, US 60/177169).

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Profármacos de compuestos de azol solubles en agua que tienen un anillo de triazol y un grupo 2,4-difluorofenilo" (ver folio: 301).

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos de azol solubles en agua útiles para el tratamiento de serias infecciones sistémicas por hongos y apropiada para la administración oral y más particularmente, parenteral. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos profármacos solubles en agua que tienen la fórmula general I (ver folio: 6).

Según la descripción, los compuestos de triazol antifúngicos son bien conocidos en el arte previo. De las varias clases conocidas, una clase particularmente potente contiene un grupo hidroxilo terciario. Por ejemplo, la patente US 5648372 describe que (2R, 3S)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol tiene actividad antifúngica. La utilidad de esta clase de compuestos se limita por su baja solubilidad en agua. Por ejemplo la solubilidad en agua del

compuesto de triazol anterior a pH 6.8 es 0.0006 mg/mL. Esto impide enormemente el desarrollo de las formas de dosificación apropiadas.

Un método para solucionar este problema se describió en la publicación de patente europea 829478, en donde la solubilidad en agua de un agente antifúngico de azol se aumentó enlazando un aminoácido enlazado a la porción del azol de la molécula que se encuentra en el folio: 8; alternatively, la WO 97/28169 describe que un radical de fosfato puede enlazarse directamente a la porción de hidroxilo terciario del compuesto antifúngico (ver folio: 8).

De acuerdo con la presente solicitud, se ha encontrado ahora que los compuestos de triazol anti-fúngicos que contienen un grupo hidroxilo secundario o terciario, que incluyen (2R, 3R)-3-[4-(4-(cianofenil)triazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, podrían convertirse en los profármacos con propiedades superiores a las descritas previamente, enlazando un radical que contiene fosfato por vía de un grupo enlazante.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 6 y 9 (folios: 303 a 306): un compuesto de la fórmula I o una sal orgánica que tiene un grupo amino del mismo.

Reivindicaciones 7 y 8 (folio: 305): sales de lisina y butilamina cristalinas de (2R, 3R)-3-(4-(4-(cianofenil)triazol-2-il)B2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-hidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano.

Reivindicación 10 (folio: 306): una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1.

Reivindicaciones 11 a 15 (folios: 306 a 310): un proceso para la preparación de un profármaco soluble en agua.

El problema planteado en esta solicitud es la baja solubilidad en agua de compuestos de triazol antifúngicos.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en profármacos de compuestos de triazol con propiedades superiores a las descritas previamente, enlazando un radical que contiene fosfato por vía de un grupo enlazante.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4196, 31/661.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en la descripción, (ver nuevo título de la solicitud, folio: 301), cumple con el requisito de claridad o comprensión. No obstante, se recomienda complementar el título de la siguiente manera: "Profármacos de compuestos de triazol y un grupo 2,4-difluorofenilo, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimiento de obtención de los mismos".

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, 1 a 15,

312

Título
cuerpo
X

folios: 303 a 310, las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

4. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas, la (s) reivindicación (es) 6 a 8 (folio: 305), que se refiere(n) a un compuesto, una sal de lisina bis cristalina y una sal de butilamina terciaria cristalina del compuesto de la reivindicación 6, conforman un único concepto inventivo, no obstante, como son reivindicaciones independientes, se entenderá que corresponden a compuestos de fórmula I de la reivindicación 1.

5. Es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 15 que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, composición farmacéutica y proceso de síntesis, se considera(n) invención(es) porque no se encuentran dentro de lo mencionado en el artículo 15.

6. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 15 (folios: 303 a 310), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula I, composición farmacéutica y proceso de síntesis, es (son) patentable(s) porque no se relacionan con métodos de tratamiento.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

De acuerdo con las modificaciones, la(s) reivindicación (es) 1 a 15 (folios: 303 a 310), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula I, composición farmacéutica y proceso de síntesis se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

8. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 20-01-2000

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y no se encontraron anterioridades que afecten la Patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El señor solicitante aclara: "... se corrige la reivindicación 1, especificando más claramente que las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la solicitud son sales orgánicas con un grupo amino..." (Folio: 302).

Se acepta dicha modificación.

El señor solicitante señala: "... El solicitante no considera válida la objeción del señor examinador a la luz de la práctica de patentes establecida por la Oficina de Patentes" (Folio: 302).

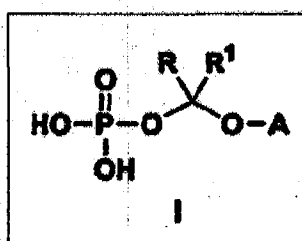
Respecto a las reivindicaciones 6 a 8 (folio: 305), sobre las cuales se había hecho un requerimiento en el anterior capítulo reivindicatorio por carecer de unidad de invención, queda superada la observación por cuanto se aclara que también se protegen las sales del compuesto de fórmula I, no obstante, estas reivindicaciones son independientes y se entenderá que dependen de la reivindicación 1, como compuestos específicos del compuesto de fórmula I de dicha reivindicación 1.

10. Análisis de Patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

10.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 0103886, se refiere a:

Un compuesto de fórmula I:



De acuerdo con el numeral 8, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

10.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: 0103886

El problema técnico planteado en esta solicitud: la baja solubilidad en agua de compuestos de triazol antifúngicos no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que las sustituciones de los compuestos de fórmula I y sus sales orgánicas que tienen un grupo amino reivindicadas(os) no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, no se encontró dentro del estado de la técnica documento alguno que afecte el nivel inventivo y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

10.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

11. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 15 (Folios: 303 a 310), con el título según el numeral 3.1.

Bogotá, D.C., 19 de febrero de 2008

folio 312.

CONCEPTO TECNICO No. 524

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202005

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 7801

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28830

Rad. N° 01-3886

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 01003886 del día 19 de enero del 2001, se solicitó conceder patente para la invención denominada "PROFARMACOS DE COMPUESTOS DE AZOL SOLUBLES EN AGUA", contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 298 a 300 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 01-003886-00010-0000 del 01 de febrero del 2008, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 303 a 310, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 15 de los folios 303 a 310 del expediente administrativo, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION⁴- 7801

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28830

Rad. N° 01-3886

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "PROFARMACOS DE COMPUESTOS DE TRIAZOL Y UN GRUPO 2,4-DIFLUOROFENILO, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LOS MISMOS".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" PROFARMACOS DE COMPUESTOS DE TRIAZOL Y UN GRUPO 2,4-DIFLUOROFENILO, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LOS MISMOS "

Clasificación IPC: A 61 K 31/4196.

Reivindicación(es): 1 a 15 **Folio(s):** 303 a 310.

Titular(es): ESAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Domicilio(s): Tokio, Japón.

Inventor(es): Yasutsugu Ueda, John D. Matiskella, Jerzy Golik, Thomas W. Hudyma y Chung-Pin Chen.

Prioridad N°: 60/177,169 **Fecha:** 20 de enero del 2000 **País:** US.

Vigente desde: 19 de enero del 2001 **Hasta:** 19 de enero del 2021

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION. 7801

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28830

Rad. N° 01-3886

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Esai R&D Management Co., Ltd., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

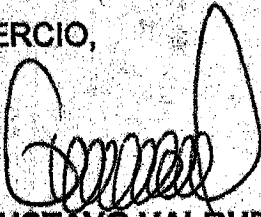
APORTE RECIBIDO POR VOLUNTAD DE
\$ 7101 POR CONCEPTO
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

13 MAR. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 N° 71 - 21, Torre B, Piso 4.
Bogotá, D.C.

202021