

Clarke, M**No. 11-013721- -00005-0000**

P-2815

COLO

Fecha: 2013-04-09 13:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. **11.013.721** /Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **390** notificado por fijación en lista el 22 de enero de 2013, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 17 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, deseamos poner de presente las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, las cuales son las siguientes:

- La reivindicación principal 1 se ha limitado de tal forma que los compuestos allí revelados correspondan a una generalización razonable de los probados en la descripción. Las demás reivindicaciones se han modificado con el fin de guardar coherencia con la nueva reivindicación independiente. Así las cosas los significados de los sustituyentes son claros y concisos.
- La anterior reivindicación 24, ahora reivindicación 17 se ha especificado con el fin de incluir las condiciones específicas del método de la invención.
- Las anteriores reivindicaciones 2, 14, 21, 20 y 23 no se han incluido en el nuevo pliego reivindicatorio.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

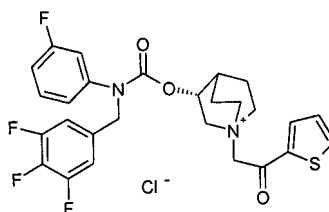
Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas siguiendo las observaciones realizadas por el Señor Examinador se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 28 y 30.

3. Requisitos de Patentabilidad

El examinador ha rechazado las reivindicaciones, porque considera que se hubieran derivado de manera obvia en vista de los documentos D1 y D2, por lo que respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

En primer lugar con respecto a la objeción del Examinador, se pone de presente que el problema que subyace en la presente solicitud es obtener compuestos que puedan actuar localmente y, una vez adsorbidos, se degraden a compuestos inactivos a fin de evitar efectos secundarios no deseados debidos a la absorción sistémica.

Los ensayos de estabilidad en plasma realizados (de acuerdo con el ejemplo 77, página 64 de la solicitud de patente actual como se presentó) sobre algunos compuestos descritos en **EP1882691 (D1)**, mostraron que después de 1 hora de incubación, el porcentaje de compuesto que queda en el plasma humano es mayor que 80 %. En particular, el compuesto 7, descrito en **D1** y con la estructura siguiente



Tiene una estabilidad en plasma humano de 100%.

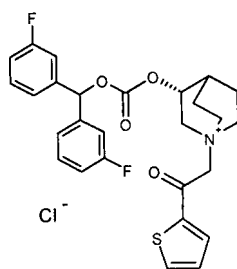
Por otra parte, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención muestran, después de 1 hora de incubación en las condiciones experimentales anteriores, un porcentaje del compuesto que permanece en el plasma humano más bajo de 2%.

Los valores de estabilidad en plasma humano después de 1 hora de incubación de algunos compuestos descritos en la presente invención se presentan a continuación:

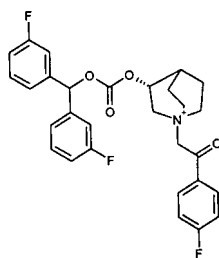
- Compuesto 1 tiene una estabilidad en plasma humano de 0%

Clarke, Modet & C^o

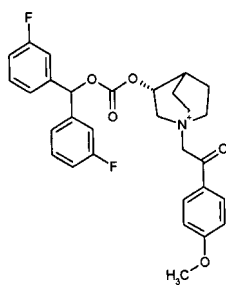
COLOMBIA



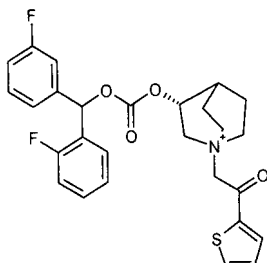
- Compuesto 22 del 1,34%



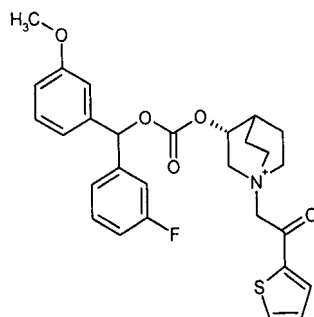
- Compuesto 23 de 0,5%



- Compuesto 37 de 0,4%



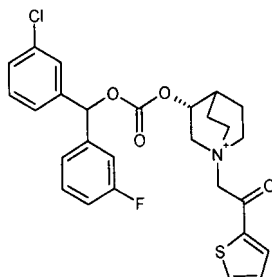
- Compuesto 40 de 0,5%



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

- Compuesto 42 de 1,2%



Como consecuencia de ello, los compuestos de la presente invención se comportan como fármacos-blandos, ya que son capaces de producir un efecto persistente broncodilatador en el pulmón, pero son consistentemente y rápidamente transformados en metabolitos inactivos después de pasar al plasma humano. Este comportamiento da grandes ventajas en términos de seguridad, que no parece ser compartida por los compuestos de **D1**.

El problema que subyace en la presente solicitud es obtener compuestos que pueden actuar localmente y, una vez adsorbidos, se degraden a compuestos inactivos a fin de evitar efectos secundarios no deseados debido a la absorción sistémica.

Respetuosamente objetamos la declaración del Examinador de que el problema a resolver es "cómo modificar el compuesto de **D1** con el fin de obtener el compuesto inestable en plasma".

El Examinador indica que la obtención de los fármacos blandos para reducir al mínimo los efectos adversos sistémicos a través de la obtención de compuestos que tienen un metabolismo más predecible se dio a conocer anteriormente en **D2**.

En realidad, **D2** sólo establece genéricamente que, solo en el caso de los esteroides y no de los antagonistas de M3, las drogas blandas pueden minimizar los efectos secundarios sistémicos. **D2** no enseña, ni siquiera sugiere cómo obtener fármacos antagonistas de los receptores M3 capaces de actuar a nivel local y, una vez adsorbidos, degradados a compuestos inactivos a fin de evitar efectos secundarios no deseados debidos a la absorción sistémica.

Una persona versada en el arte, a partir de **D1** y la combinación de sus enseñanzas con las de **D2** nunca habría logrado la invención reivindicada.

Por todo lo anterior, los compuestos del arte previo no enseñan ni sugieren los nuevos compuestos de la invención que están sorprendentemente dotados con reducidos efectos secundarios debidos a la absorción sistémica.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

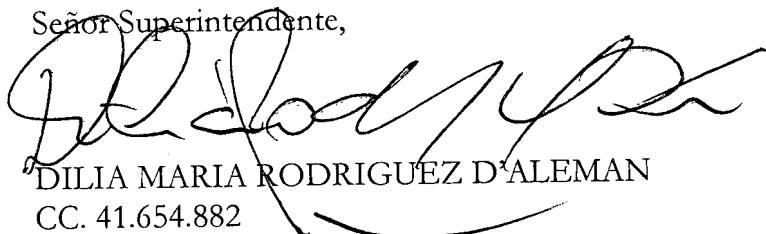
Así las cosas, amablemente solicitamos se reconozca el nivel inventivo sobre **D1** y **D2**.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de la anterioridad citada por su Despacho no lleva a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, de manera tal acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

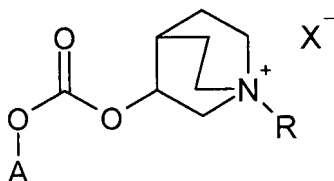
CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

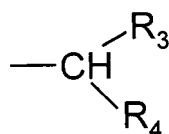
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula general (I)



(I)

donde:

A puede ser bencilo o bifenilo o tienilmetilo sustituido o un grupo de fórmula (a)



(a)

donde

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que consiste de H, fenilo o ciclohexilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionados entre metil, metoxi, metiltio o cuando R₃ y R₄ son ambos fenilo se pueden unir a través de un grupo Y el cual es una unión simple, formando un fluoroenil y con la condición de que R₃ y R₄ nunca son ambos H.

R es un residuo seleccionado entre:

Metilo, metileno, etileno, propileno y metil-pentenil opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:

- CONR₁R₂ y Z-R₁, donde Z se selecciona entre CO y O o es una unión;

R₁ es un residuo seleccionado entre:

- fenilo opcionalmente sustituido con metilo, metoxi o halogeno, y
- tienilo, tiazolil, benzotiofenilo y piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno.

R₂ es H;

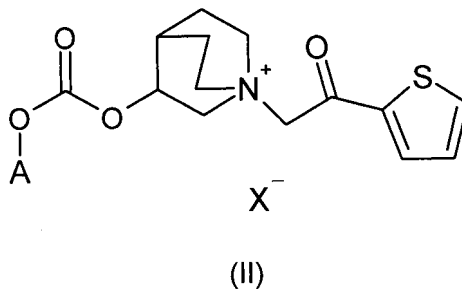
X⁻ es un anión aceptable fisiológicamente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es metilo,

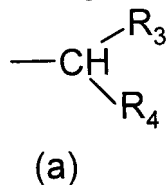
metileno, etileno, propileno y metil-pentenil opcionalmente sustituido con

-Z-R₁, donde Z es O, CO o una unión y R₁ es fenil, opcionalmente sustituido con metil, metoxi o uno o más átomos de halógeno, o R₁ es tienil, tiazolil, benzotienfenilo y piridinilo opcionalmente sustituido on uno o más átomos de halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es metileno sustituido con -Z-R₁, en donde Z es CO y R₁ es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es bencil o bfenil o tienilmetil opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula (a)



donde R₃ y R₄ son ambos independientemente fenil o ciclohesil sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos fenilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos independientemente fenilo y se unen a través de un grupo Y el cual es una unión simple, formando un fluorenil.

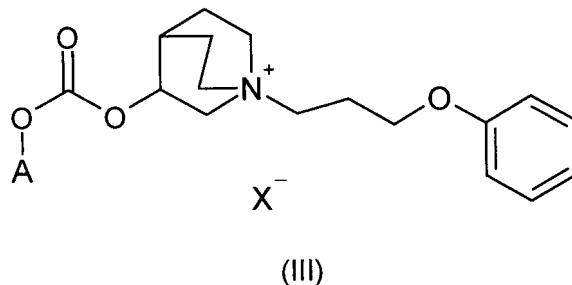
7. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un 9H-fluoren-9-ilo con uno o más átomos de halógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un bifenil sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es un tienilmetilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo propileno, sustituido con un grupo Z-R₁ donde Z es O y R₁ es fenilo, de acuerdo con la fórmula (III):



12. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es bencilo o bifenilo o tienilmetilo o un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos fenilo, y se unen a través de un grupo Y que es una unión simple, formando un fluoroenil.

14. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es un 9H-fluoren-9-ilo, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

16. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es un bifenilmetilo, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE A es un tiofenilmetilo, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

18. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE incluye los pasos de

- (i) hacer reaccionar un aminoalcohol de fórmula (2) con 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente aprótico para dar un derivado de imidazol de fórmula (3), en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente seleccionado entre CH_3CN , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , tetrahidrofurano (THF) y dioxano a una temperatura que varía en el rango entre 0°C y el punto de ebullición del solvente y en donde se agrega agua y se extrae el derivado imidazol (3) con un solvente seleccionado entre acetato de etilo, éter dietílico, cloruro de metileno;
- (ii) luego evaporar el solvente hasta sequedad y el hacer reaccionar el residuo con un alcohol de fórmula (4) en un solvente aprótico, obteniendo de esa forma un compuesto de fórmula (5), en donde el solvente se selecciona entre THF, dimetilformamida (DMF), dimetilacetal (DMA) y en donde el alcohol se activa con una base seleccionada entre NaH, BuLi (butil-litio), diisopropilamida de litio (LDA);
- (iii) luego alquilar compuestos de fórmula (5) en el átomo de nitrógeno de la amina terciaria por medio de un agente alquilante RX en donde R es un residuo seleccionado entre:
 - Metilo, metileno, etileno, propileno y metil-pentenil opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:
 - CONR_1R_2 y Z-R_1 , donde Z se selecciona entre CO y O o es una unión;
 y X es cloro, bromo, o yodo, dando una sal de amonio cuaternario de fórmula (I), dando una sal de amonio cuaternaria de fórmula (I).