

# CAVELIER

ABOGADO

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIK  
CARRERA 4 No.  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SECRETARÍA DE INDUSTRIA, COMERCIO Y TURISMO



No. 04-076776-00005-0000

SECRETARÍA DE INDUSTRIA, COMERCIO Y TURISMO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
CALLE 14 No. 14-100, BOGOTÁ, COLOMBIA  
TELÉFONO: (01) 234 22 00 - FAX: (01) 234 22 01

11  
10  
10  
10

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04076776  
Asunto : Solicitud de patente para: ANTICOLINÉRGICOS,  
METODOS PARA SU PREPARACIÓN Y ASI COMO SU USO  
COMO MEDICAMENTOS  
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG  
Clase : A61K 031/046, C07D 451/010  
Fecha de presentación: 6 de agosto de 2004.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 10371 notificado por fijación en lista de 15 de agosto de 2008.

2. Mediante oficio número 10371 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3. NIVEL INVENTIVO

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

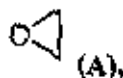
Teniendo en cuenta el problema técnico de la actual solicitud, el cual es proveer compuestos derivados del tropano que sean útiles como anticolinérgicos, vemos que la información de las anterioridades citadas le sugieren al experto en la materia, con sus conocimientos generales, sintetizar compuestos de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas y solucionar

así este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

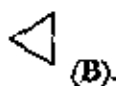
4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

Afirma ese Despacho que "la única diferencia [de D1] con respecto a los compuestos de la presente solicitud, es que en los compuestos de fórmula (I) se da la unión de dos anillos aromáticos con los sustituyentes R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> la cual no está contemplada en D1".

En el presente caso, dicha afirmación no puede ser aceptada por cuanto esa no es la única diferencia ya que los documentos D1 y D2 solamente revelan compuestos de escopina (lo que significa compuestos de (6 $\beta$ , 7 $\beta$ -epoxi)tropanilo con el componente estructural



Mientras que la presente solicitud enseña compuestos de tropanilo que presentan un puente CH<sub>2</sub> en lugar del puente epoxi (un anillo carbocíclico condensando de tres miembros en lugar de una anillo epoxi) con el componente estructural



Así pues, ni en el documento D1 ni en el documento D2 se revela un compuesto con un anillo ciclopropano condensado.

204  
205

En efecto, no solo existen las diferencias estructurales que bien señala el Examinador sino también la señalada importante diferencia en el anillo ciclopropano condensado, diferencias que hacen que compuestos reivindicados posean una estructura inesperada.

Ahora bien, aún si solo se tuviera en cuenta dicha estructura inesperada bastaría para concluir que la presente solicitud goza de altura inventiva. No obstante lo anterior, se demostrará a continuación cómo dichas diferencias en los compuestos reivindicados generan un significativo avance en el estado de la técnica:

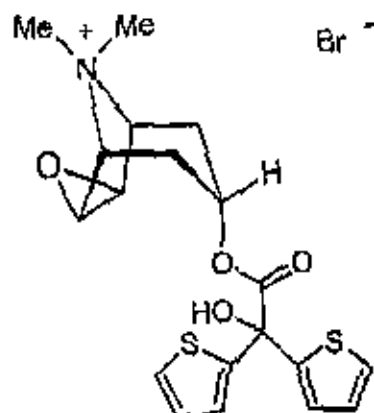
El intercambiar el anillo epóxido A estructuralmente cerrado por el anillo ciclopropano B conlleva a un grado de estabilidad más alto contra el rompimiento hidrolítico al tiempo que deja las afinidades de sus receptores sin cambio alguno tal como se muestra en los siguientes "Experimentos Comparativos".

Dado que los compuestos de la presente invención son compuestos anticolinérgicos, los cuales pueden ser administrados por inhalación en solución acuosa (ver página 32, desde el último párrafo hasta la página 33, primer párrafo), el tener una alta estabilidad contra el rompimiento hidrolítico es una propiedad muy importante para los compuestos de la invención.

#### Experimentos Comparativos

El ejemplo No. 1 de la Tabla I del documento D1 revela bromuro de tiotropio con la siguiente estructura 1:

205  
206

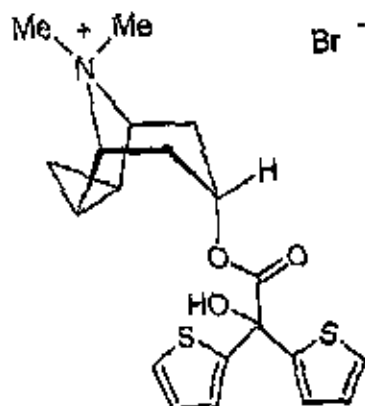


1 (Bromuro de tiotropio, divulgado en D1, Ex. 1 de la Tabla I)

el cual parece ser el compuesto estructuralmente más cercano en el documento D1 a la presente invención.

El correspondiente compuesto de la presente invención que contiene un anillo ciclopropano el cual difiere del bromuro de tiotropio por la presencia del anillo ciclopropano en lugar del anillo epoxi tiene la siguiente estructura

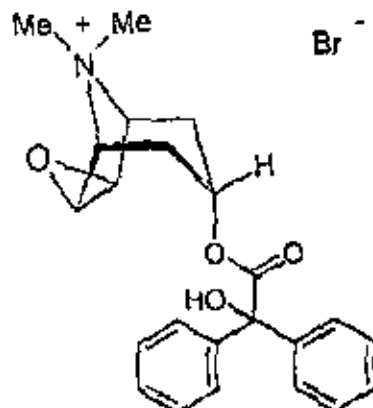
2:



2 (compuesto A comprendido dentro del alcance de la reivindicación 1 de la presente solicitud)

Por su parte, el compuesto más estrechamente cercano del documento D2 parece ser el compuesto con la siguiente estructura 3:

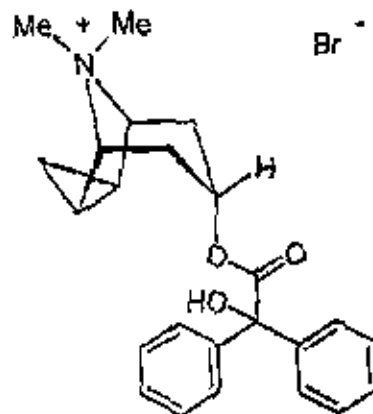
206  
203



3 (divulgado en D2 en la Tabla II como Ejemplo I)

el cual se divulga en la Tabla II del documento D2 como ejemplo 1.

El correspondiente compuesto que contiene un anillo ciclopropano de la presente invención el cual difiere de la anterior estructura 3 en la presencia del anillo ciclopropano en lugar del anillo epoxi tiene la siguiente estructura



4 (Ejemplo 1 de la solicitud bajo estudio)

y fue divulgado en la presente invención como Ejemplo 1.

Con el fin de superar la objeción por carencia de nivel inventivo, los anteriores compuestos 2 y 4 de la invención (los cuales tienen todos un metileno en lugar de un epóxido-oxígeno) han sido comparados con sus correspondientes compuestos en el estado de la

207  
208

técnica revelados en el documento D1 (compuesto 1) y en el documento D2 (compuesto 3) con relación a su valor Ki el cual refleja sus afinidades de receptor:

Compuestos del estado de la técnica

Compuesto 1 de D1 (bromuro de tiotropio) Valor Ki: 0,009nM

Compuesto 3 de D2: Valor Ki: 1,070nM

Compuestos de la invención:

Compuesto 2 (comprendido en la reivindicación 1 de la solicitud)

Valor Ki: 0,040nM

Compuesto 4 (ejemplo 1 de la solicitud) valor Ki: 0,140nM

El compuesto 1 del documento D1 parece tener valores Ki ligeramente "mejores" (=más pequeños) que el correspondiente compuesto 2 de la presente invención, pero de otro lado el compuesto 3 del documento D2 parece tener valores Ki ligeramente "peores" (más altos) que el correspondiente compuesto 4 de la presente invención.

Para resumir, se puede afirmar, a partir de la anterior comparación de valores Ki, que los compuestos de la presente invención y los compuestos de las anterioridades D1 y D2 exhiben afinidades de receptores similares.

Sin embargo, adicionalmente se ha examinado la estabilidad de los compuestos de conformidad con la invención (compuestos 2 y 4) en comparación con la estabilidad de los compuestos de las anterioridades (compuesto 1 de D1 y compuesto 3 de D2) en una solución acuosa con un pH de 7,4. Se determinó el grado de rompimiento hidrolítico después de 3 días:

Compuestos del estado de la técnica

Compuesto 1 de D1 (bromuro de tiotropio): rompimiento hidrolítico:  
99,5%

Compuesto 3 de D2: rompimiento hidrolítico:  
34,1%

Compuestos de la invención:

Compuesto 2 (comprendido en la reivindi-

cación 1 de la solicitud): rompimiento hidrolítico: 30%

Compuesto 4 (ejemplo 1 de la solicitud) rompimiento hidrolítico: 6,8%

Mientras que los compuestos de la presente solicitud (que tenían el anillo ciclopropano en lugar del anillo epóxido) mostraron solamente un ligero rompimiento hidrolítico (el compuesto 2 un 30% y el compuesto 4 un 6,8%), los compuestos de las anterioridades mostraron un grado mucho más alto de rompimiento hidrolítico con un 99,5% para el compuesto 1 (=bromuro de tiotropio, del documento D1) y un 34,1% para el compuesto 3 (del documento D2).

5. CONCLUSION:

Aunque los compuestos 2 y 4 de la invención y los compuestos 1 (D1) y 3 (D2) poseen afinidades de receptores comparables, los compuestos 2 y 4 de la presente invención, están caracterizados por un grado sorprendentemente alto de estabilidad contra el rompimiento hidrolítico. Dado que los compuestos de la invención son administrados por inhalación, significa que los mismos son administrados normalmente en una solución inhalable acuosa y que una buena estabilidad contra el rompimiento hidrolítico es una característica esencial para los compuestos de la invención. Esta excelente estabilidad contra el rompimiento hidrolítico de los compuestos de la presente invención no era predecible y debe ser considerada como sorprendente para una persona normalmente versada

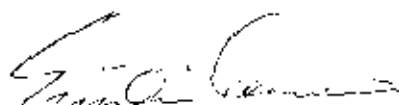
en la materia ya que es una ventaja no descrita en el estado del arte.

Por consiguiente, la invención revelada en las reivindicaciones sometidas a consideración del Examinador tiene nivel inventivo con respecto a los documentos D1 y D2.

En efecto, es claro que D1 y D2 no enseñan ni sugieren los compuestos aquí revelados y por lo tanto, la presente invención es novedosa e inventiva frente a dichas referencias.

6. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se conceda la patente solicitada por cuanto la materia revelada cumple también con el requisito de nivel inventivo.

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-031-2  
W AMG\AMG\ID-138028\WPC13736  
No. M-2008-138028\AMG

210  
211

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**EMILIO FERRERO**

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 04-76776 |
|        | Trámite    | 011      |
|        | Evento     | 379      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 16142    |
|        | Folios     | 003      |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (Fase Nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

No. Sol. Internacional PCT/EP03/00533  
Fecha de Presentación Internacional. 21/01/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

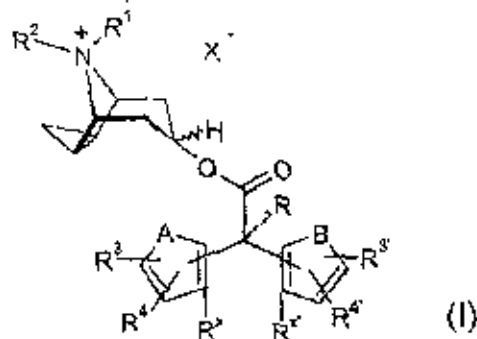
**1. Documentos estudiados**

- 1.1. Descripción: Folios 85 a 130 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 131 a 135 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Prioridad: DE 10203749.3 del 31/01/2002.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 202 a 209.

**2. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: ANTICOLINERGICOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, ASI COMO SU USO COMO MEDICAMENTOS.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente consiste en nuevos compuestos anticolinérgicos derivados del tropano de fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.



Reivindicaciones 1 a 6: Compuestos de fórmula general (I).

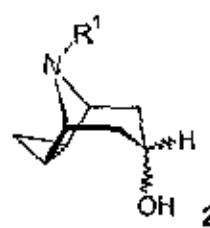
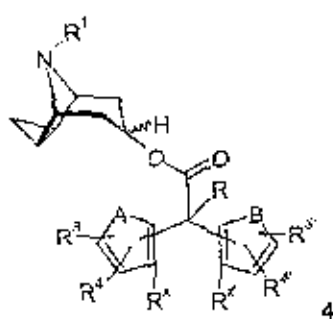
Reivindicaciones 7 a 9: Usos de compuestos de fórmula (I).

Reivindicación 10: Preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 11: Preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más compuestos de fórmula general (I) y al menos otro principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 12: Productos intermedios de fórmula general (4).

Reivindicación 13: Compuestos de fórmula general (2).



El problema planteado en esta solicitud de patente es la necesidad de proveer compuestos derivados del tropano que sean útiles como anticolinérgicos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 451/10, A61K 31/46 y A61P 11/06.

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1. Título

Se debe eliminar del título el término "así como su uso como medicamentos" ya que los usos no son patentables.

#### 3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 11 se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más compuestos de fórmula (I) y al menos otro principio activo seleccionado de una gran cantidad de compuestos que no están comprendidos en la invención. Las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción solo tienen un principio activo y este corresponde a los compuestos de fórmula (I).

### 4. Reivindicaciones relativas a uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 7 a 9 indican el uso de compuestos de fórmula (I), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

212/  
213

#### 5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al concepto técnico número 1578 señala que la presente solicitud enseña compuestos de tropanilo que presentan un puente  $\text{CH}_2$  en lugar de un puente epoxi como los divulgados en D1 y D2 y que el intercambiar el anillo epóxido por el anillo ciclopropano conlleva a un grado de estabilidad mayor contra el rompimiento hidrolítico al tiempo que se mantienen las afinidades por los receptores tal y como lo demuestran los experimentos comparativos anexados.

De la misma manera argumenta que los compuestos de la invención son administrados normalmente en solución inhalable acuosa y que una buena estabilidad contra el rompimiento hidrolítico es una característica esencial de los compuestos de la invención que no era predecible y debe ser considerada como sorprendente para una persona versada en la materia ya que no estaba descrita en el estado de la técnica y por lo tanto la invención es novedosa e inventiva.

Este despacho acepta y avala los datos experimentos comparativos presentados por el solicitante y considera acertadas las apreciaciones del solicitante con respecto a la novedad y el nivel inventivo de la invención en estudio.

#### 6. Conclusión

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
19 DIC. 2008

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No. 3192 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No. 202077 |
|---------------------------|-----------------------------------------|