www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

CAVELIER

ABO GAD OS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBI

TelØfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 2118650
(57-1) 540 0860

SUPER] N TEND ENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Seæora Jefe de la huIlIIIIIIlIOHuhIiIIIIJUIEllhIIlIIff DIVISION DE NUEVAS CREACIONES No. 05-011187- -00006-0000 Superintendencia de Industria y Comerci Fecha: 2008-09-01 16:09:39 Dep. 2020 NUECREACIONE

E. S. D. Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

TrÆmite: 011 Evento : 379 Actuaciôn: 444

Referencia : Expediente No. 05011187
Asuilto : Solicitud de Patente para: NUEVAS
COMPOSICIONES DE MEDIcM4EN’rOS A BASE DE
NUEVOS ANTICOLINERGICOS E INIiIBIDORES DE
EGFR-QUINASA
Solicit-ante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/046, A61K 031/047, A61K 031/505, A61K
039/395, A61K 045/006, A61P 011/000
Fecha de presentaciôn: 8 de febrero de 2005.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante
en el asunto antes identificado, me refiero al oficio nümero 7375 notificado por fijación en lista de 6 de junio de 2008.

2. Mediante oficio nümero 7375 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:

2.1 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afIrma lo siguiente:

Al definir la combinaci6n en tØrminos del mecanismo de acción o la categorla terapØutica de las sustancias activas, la invención Incumple con el requisito de claridad.

AdemÆs, el Seæor Examinador amablemente sugiere incorporar dentro de la definición la concentraciôn de cada uno de los agentes activos coinbinados.

De otro lado, seæala que "es posible inferir [de la clÆusula 21 que la invenciôn no corresponde en sentido estricto a la combinación de sustancias terapØuticamente activas en una misma
formulaciôn. - -. sino a un mØtodo para el tratamiento de
pacientes...".

NIT 860.041.367-3

i

lI0’.1
CAVELIER

ABOGADOS

2.2 REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Las clÆusulas 33-36 hacen referencia al uso de uria comiDinaciôn farmacoterapØutica. Advirtiendo que los usos no son patentables de
acuerdo con la Regulación I\ndina.

2.3 tJNIDAD DE INVECION

Afirma su Despacho que la solicitud carece de unidad porque existirian tantas invenciones como compuestos puedan catalogarse dentro del mecanismo de accion seftalado: inhibidotes de EGFR

quinasa y que pueden combinarse con la amplisima serie de anticolinergicos derivados del nicleo de la escopina...

2.4 NIVEL INVENTIVO

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

Al evaluar las caracterIsticas tØcnicas de la invención es posible concluir que en el estado de la tØcnica se encuentran composi ci ones.... de anticolinØrgicos que responden a la formula
(1) y de antagonistas de los receptores EGFR-quinasa.

Finalmente, concluye el Examinador que: el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada.

3. MODIFICACION A UNA SOLICITUD EN TRMITE

De conformidad con lo establecido en el artIculo 34 de la Decision 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trÆmite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invenciOn inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capitulo reivindicatorio, que comprende treinta y tres (33) reivindicaciones.

Inicialmente, en atenciOn a las observaciones hechas por el Examinador, me permito poner de presente que la nueva reivindicaciOn independiente ha sido modificada con el fin de clarificar la definiciOn del componente (2) "inhibidores de EGFR-quinasa" mediante la inclusiOn de las sustancias especIficas, asi como las relaciones en peso del componente (1) Y (2)

De esta manera, es claro que el objeto de la presente invenciOn son composiciones farmacØuticas y que las mismas estÆn caracterizadas por sus elementos y las proporciones de los mismos en el producto.

1

16S

CAVELIER

ABOGADOS

De otro lado, y con el fin de hacer mÆs claro el capitulo reivindicatorio, la reivindicación 2 ha sido eliminada del mismo.

4. UNIDAD DE INVENCION

En cuanto a la objeciôn hecha por el Examinador a este respecto,
de manera respetuosa mi Representada se manifiesta en desacuerdo
por cuanto el concepto com1zn inventivo de las composiciones de
acuerdo con la presente invenciôn es la mezcla de los inhibidores de EGFR-quinasa reivindicados con un inico agente anticolinØrgico
de formula 1. La presencia de este ünico agente anticolinØrgico de
fOrmula 1 es comin para todas las combinaciones reivindicadas. El Examinador ha argumentado que la presente solicitud se refiere a cornbinaciones farmacØuticas de inhibidores de EGFR-quinasa con una

"amplia serie de anticolinØrgicos derivada del nücleo de escopina definido en las reivindicaciones 5, 6 y 7".
Esta conclusiOn no puede ser aceptada porque la presente solicitud

se ref iere ünicamente a combinaciones de un solo compuesto anticolinØrgico de acuerdo con la fOrmula 1 (en lugar de

"referirse a una amplia serie de anticolinØrgicos derivada del nücleo de escopina de las reivindicaciones respectivas"). En efecto, el hecho de que la fOrmula 1 hace referencia a un solo compuesto anticolinØrgico puede ser fÆcilmente deducido por el

hecho de que la estructura de la fOrmula 1 no contiene ninguna variable a excepciOn de X-(la cual es simplemente el "aniOn
inactivo"). Por consiguiente la presencia del compuesto anticolinØrgico de fOrmula 1 es el "grupo extrapolable de

caracteristicas comunes y esenciales", el cual es la base del concepto comn inventivo de todas las preparaciones farmacØuticas reivindicadas dentro de la presente invenciOn.

Asi las cosas, la presente solicitud claramente cumple el requisito de unidad de invenciOn y la objeciOn a ese respecto debe tenerse por superada.

NIVEL INVENTIVO

Si bien el Examinador no objeta las reivindicaciones en trÆmite debido a falta de novedad con respecto a los documentos de las

anterioridades Dl y D2, se debe en todo caso poner de presente que ninguno de estos documentos revelan una preparaciOn farmacØutica

que comprenda un anticolinØrgico de acuerdo con la fOrmula 1 en combinaciOn con uno o mÆs de los precisos inhibidores de EGFR-quinasa relacionados en la nueva reivindicaciOn, en la relaciOn de peso reivindicada.

CAVELIER

ABOGADOS

El Examinador obj eta las reivindicaciones presentadas porque en su opinion carecen de nivel inventivo con respecto a Dl y D2. No obstante, esta objeciOn carece de fundamento por los argumentos
que se presentan a continuaciOn:

El Examinador sostiene que el documento Dl revela el compuesto

0

lo cual no es cierto.

En la columna 3 del Dl se revela el compuesto

ii I\
0_?H li1_C/O
CHr H

FORMULA B

con dos anillos ciclohexilo en lugar de dos anillos fenilo y es entonces muy probable que esta diferencia estructural ejerza una profunda influencia en las propiedades del compuesto.

Adicionalmente, el compuesto revelado en Dl difiere del anticolinØrgico de acuerdo con la fOrmula 1 de la presente solicitud en que el compuesto anterior del documento Dl es una amina terciaria con un solo residuo de metilo en el Ætomo de nitrOgeno, mientras que el compuesto de acuerdo con la fOrmula 1 de la presente invenciOn es una amina cuaternaria que tiene dos residuos de metilo en el Ætomo de nitrOgeno.

El documento D2 revela antagonistas de EGFR, que en general, pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la EPOC y el asma.

CAVELIER

ABOGADOS

Asi entonces, si se considera al documento D2 como la anterioridad
mÆs cercana, y se tiene en cuenta que el problema de la invención
es el proporcionar medicamentos que contienen antagonistas de EGFR mejorados para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales
como la EPOC y el asma, fÆcilmente se puede concluir que este
problema fue resuelto de manera diferente, esto es, mediante las preparaciones farmacØuticas que contienen el agente anticolinØrgico de acuerdo con la fórmula 1 en combinación can los inhibidores especificos de EGFR-quinasa de la reivindicaci6n 1 modificada en las relaciones de peso reivindicadas.

Para estos efectos, es muy controvertible que una persona versada en la tØcnica, que quisiera resolver el problema de proveer nuevas composiciones de medicamentos a base de nuevos anticolinØrgicos y inhibidores de EGFR-quinasa, hubiese siquiera considerado el documento Dl, el cual simplemente revela el anterior compuesto de formula B con sus grandes diferencias comparadas con el anticolinØrgico de fOrmula 1. Adicionalmente, el documento Dl ni siquiera menciona que el compuesto de acuerdo con la fOrmula B es un anticolinØrgico o que pueda ser usado para el tratamiento de enfermedades respiratorias en general (o en particular para el tratamiento de la EPOC o el asma). Precisamente, en la columna El, lIneas 25 a 30, se le atribuyen al compuesto B propiedades fisiolOgicas anti-espasmOdicas, anti-secretoras gÆstricas, anti-parkinsonianas y tranquilizantes.

Por lo anterior, resulta evidente que dicha invenciOn citada coma
anterioridad se encuentra en un campo tØcnico distinto al de la invenciOn bajo estudio, y par lo tanto en el Examen de nivel inventivo ni siquiera deberla considerarse la combinaciOn de sus enseflanzas con las de D2.

Y de hecha, aunque el tØcnico en la materia hiibiese considerado el documento Dl para la soluciOn del problema, lo cual es un contrasentido, dada que no existe ninguna sugerencia respecto al tratamiento de enfermedades respiratorias en el documento Dl, este documento no hubiera ilevado a la soluciOn del problema subyacente de una manera obvia dada que el compuesto de acuerdo con la fOrmula B alli citado, el cual es una amina terciaria, no es de manera alguna adecuado para el tratamiento de enfermedades respiratorias debido a sus considerab1s efectos secundarios.

La anterior, pues un tØcnico media en la materia sabe que las aminas terciarias (coma el compuesto revelado en el documento Dl) son capaces de traspasar la barrera hematoencefÆlica - una capacidad que las aminas cuaternarias (como el compuesto 1 de acuerdo con la fOrmula 1 de la presente invenciOn) no tienen. En este orden de ideas, si un compuesto que es aplicado par

CAVELIER

ABOGADOS

inhalaciôn y que estÆ destinado a ejercer su efecto en el pulmôn tanibiØn tiene la capacidad de traspasar la barrera hematoencefÆlica, presenta tanibiØn el peligro de causar efectos neurológicos indeseables. En consecuencia, la amina terciaria revelada en el documento Dl es completamente inadecuada para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC, en contraposición al compuesto de fórmula 1 que se reivindica en la reivindicaciôn 1 modificada que Si es apropiado para esos propôsitos.

Nuevamente, las enseflanzas de la columna 1, lIneas 27-28, demuestran que efectivamente el compuesto de fôrmula B causa efectos neurológicos, confirmando asi que no es apropiado para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Adicionalmente, el documento Dl no contiene ninguna indicación respecto al cambio de dos anillos ciclohexilo por dos anillos
fenilo.

De otro lado, ni el documento Dl ni el D2 revelan los inhibidores de EGFR-quinasa especIficos de la reivindicación modificada 1.

Finalmente, ni el documento Dl ni el D2 revelan las relaciones de peso especificas del anticolinØrgico 1 y el inhibidor de EGFR-quinasa 2.

Por lo expuesto anteriormente se puede concluir que el objeto reivindicado en las clÆusulas modificadas no es obviamente
derivable con respecto a D2 en vista de Dl o viceversa, toda vez
que una persona versada en la materia no considerarfa combinar las enseflanzas de las citadas referencias, y aun Si esto se hiciera no

se obtendrIa el objeto para el cual se pretende protección por cuanto las diferencias estructurales y funcionales de los

compuestos revelados en las anterioridades orientarla al tØcnico medic, hacia un resultado completamente diferente, que ademÆs no resolveria el problema planteado por la solicitud bajo estudio.

6. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones

hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego descriptivo como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas

una persona versada en la materia podrIa lievar a cabo la invención aqul reivindicada cumpliendo asi con las disposiciones de los
artIculos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisiôn 486.

CAVELIER ABOGADOS COLO 13736-841-051-0 10-133533

(T IEspacio reservado para el adhesivo de radicaciOn Industria Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

I SOLICITUD DE:

O Corrección de Error Material 19 Modificaciôn a una solicitud
Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

GIVIBH CO. KG 2 Sociedad constituida existente bajo las leyes de
SOLICITANTE 1AJemania. IDENTIFICACION

Dirección: Binger Strasse 173, C.C.0 NIT 0 55216 Ingelheim am Rhein,

Alemania G.E. Otro El

Domicilio: Ingelheim am Rhein, NCimero:
Alemania
TelØfono: 546 09 70 Fax: 2494070
E-mail: clientes@camyp.com
IDENTIFICACION
Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera No. 72-35 C.C. L1 NIT 0

REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 Fax: 2179211 C.E.0 Otro 0 0 APODERADO E-mail: cavelier@cavelier.com

N(imero: 438.019 TP 31.929

Numero de expediente: 05.011.187

() Descripción de la corrección o modificaciôn
Presento nuevo capitulo reMndicatorio compuesto por 33 reivindicaciones con ell fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente pido respetuosamente que
sean tenidas en cuenta al momento de efectuar el estudio de patentabilidad de la Solicitud de la referencia.

Comprobante de pago No. 08-67,524 Fecha: 25 de aQosto de 2008

Anexos

. ’ II Gomprobante de pago de la tasa par $103.000, por concepto de modificaciones.
0 Paderes, Si fuere el caso
0 Documento que acredita la existencia representación legal de las partes, cuando sean
personas jurldicas.

NOMBRE EMILIO FERRERO FIRMA
C.C. 438.019 de Usaquen T.P.A. 31.929
AMG

j,+r je??

ReivindicaCiOfles

Composiciones farmacØuticas caracterizadas porque contienen
uno o varios anticolinØrgicos de la formula 1

I

en donde

X- significa un anion cargado negativamente una vez, preferiblemente un anion elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato,
metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato,
fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato,
r
combinado con uno o mÆs inhibido/es de EGFR-quinasa (2) seleccionados de:

4-[(3_cloro-4-fluoro-fenil)aTfliflO]-7-(2-{4-[(S)(2-OXO-tetrahidrofuran-5-il) carbonil] -piperazin-1-il}-etoxi) -6-[(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- [2- ((S) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [4- ((R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butiloxi] -6 [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- [4- ((S) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butiloxi] -6 [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amiflO]-6-{[4-(mOrfOlifl-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] -amino) }-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N,N-dietilamino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4(N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- [(4-{N- [2- (etoxicarbonil) - etil] -N- [(etoxicarbonil)metil]amino)-1-oxo-2-buten-1-il)aminol -7-ciclopropilmetoxi -quinazolina,
4- [(R) -(l-fenil-etil)amino] -6-{ [4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] -amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(R) -(1-fenil-etil) amino] -6-{ [4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] -amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- ((R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6-{ [4- (R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7- [(s) -(tetrahidrofuran-3-il)oxi] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6-{ [4- ((R) -2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] amino} -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

J3,2--. 1??

4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6- [2- ((S) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -7-metoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- ({4- [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-([4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2 -buten-1-il] amino) -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4- [(R) -(1-fenil-etil)amino] -6-{ [4- (N,N-bis- (2-metoxi-
etil)amino] -1-oxo-2-buten-1-il)amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(R) -(1-fenil-etil) amino] -6- ({4- [N- (2-metoxi-etil) -N-etil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il)amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4- [(R) -(i-fenil-etil) amino] -6- C{4- [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4- [(R) -(1-fenil-etil)amino] -6- ({4- [N- (tetrahidropiran-4-il) - N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7((R) -tetrahidrofuran-3-iloxi) - quinazolina,
4[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7(CS)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-
quinazol ma,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- ((4 [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4- [(3-cloro--4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N-ciclopropil-N-metil-amino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino) -7-ciclopentiloxi-quinazol ma,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)aminol -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-tetrahjdrofuran-2-jl)metoxi]- quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)aminoJ -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7- [(S) -tetrahidrofuran-2-il)metoxi] - quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- [3- (morfolin-4-il) -
propiloxi] -7-metoxi-quinazolina,
4- [(3-etinil-fenil)amino] -6,7-bis- (2-metoxi-etoxi) -
quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -7- [3- (morfolin-4-il) -
propiloxi] -[(vinil-carbonil) amino] -quinazolina,
4 [(R) -(l-fenil-etil)amino] -6- (4-hidroxi-fenil) -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,3-ciano-4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] - 6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi
quinol ma,
4-{[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino)_6_(5{((2 metanosulfonhl-etil)amino]metil)-furan-2-il)quinazoljna, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal ICR-62, opcionalmente en forma de sus sales por adiciOn de Æcidos fisiológicamente compatibles, en forma de sus enantiômeros, mezclas de los enantiômeros o en forma de los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o hidratos, asi como, eventualmente, junto con un coadyuvante farmacØuticamente compatible,

en donde las relaciones ponderales en peso de 1 a 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 60:1.

2. Composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizada porqiie en los compuestos de la formula 1 X significa

un anion cargado negativamente una vez, seleccionado del grupo de cloruro, bromuro, p-toluenosulfonato y metanosulfonato.

3. ComposiciOn farmacØutica segün una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque en los compuestos de la formula 1 X representa bromuro.

?3,

ComposiciOn farmacØutica segiln una de las reivindicaciones 1 caracterizado porque 2 se selecciona del grupo consistente en

4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- (2-{4- [(S) -(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il) carbonil]piperazin-1-il)-etoxi) -6-[(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4--fluoro-fenil)amino] -7- [2- ((S) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- ((3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- [4- ((R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butiloxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- [4- [(R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butil-oxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-

U morfolin-4-il) -propiloxi] -6- [(vinilcarbonil)aminol -q-uinazolina, 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6-{ (4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il} -amino) -7-ciclopropilmetoxi-qi.iinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino} -6-{ [4- (N,N-dietilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- ((3-cloro-4-fluorofenhl)amino] -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-
oxo-2 -buten-1-il] amino] -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- [(4-{N- [2- (etoxicarbonil) - etil] -N- [(etoxicarbonil)metil] amino] -1-oxo-2-buten-1-il) amino] -7-ciclopropilrnetoxi -quinazolina,
4- [(R) -(l-fenil-etil)amino] -6-((4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] -amino] -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(l-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] -amino] -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6-{ [4- ((R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-illamino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-({4-[bis-(2-metoxietil-
amino] -1-oxo-2-buten-1-il]amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-l-oxo-2-buten-l-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6-{ [4- ((R) -2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazol ma,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -6- [2- ((S) -6-metil-2-oxo-morfoliri-4-il) -etoxi] -7-metoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro--4-fluorofenil)amino] -6- ((4- [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il)amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-
oxo-2 -buten-1-il] amino] -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenjl)amjno] -6-([4- ((S) -2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] amino] -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(R) -(1-fenil-etil)amino] -6-([4- (N,N-bis- (2-metoxi-etil) -
amino] -1-oxo-2-buten-1-il] amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4- [(R) -(1-fenil-etil) amino] -6- ((4- [N- (2-metoxi-etil) -N-etil-amino] -1-oxo-2 -buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-q-uinazolina,

4- [(R) - (l-fenil-etil)amino] -6- ({4- [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4- [(R) - (1-fenil-etil) amino] -6- ({4- [N- (tetrahidropran-4-il) -N-metil-amino] -1-oxo-2-buten-1-il}amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7((R) -tetrahidrofuran-3-iloxi) - quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-l-il]amino}-7((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)- quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- ({4- [N- (2-metoxi-etil) -N-metil-amino] -1-oxo.-2-buten-1-il)amino) -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N-ciclopropil-N-metil-amino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino) -7-ciclopentiloxi-q-uinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6-{ [4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il]amino) -7- [(R) -(tetrahidrofuran-2-il)metoxi] - quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7- [(S) -(tetrahidrofuran-2-il)metoxi] - quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6- [(4-dimetilamino-ciclohexil)amino] -pirimido[5, 4-d]pirimidina y
4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- [3- (morfolin-4-il) -
propiloxi] -7-metoxiquinazolina, eventualmente en forma de sus sales por adiciôn de Æcidos fisiológicamente compatibles.

5. Composiciôn farmacØutica segthi una de las reivindicaciones 1
a 4, caracterizada porque 2 se selecciona del grupo consistente en
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amjno] -7- [4-((R) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butiloxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [4- ((S) -6-metil-2-oxo-morfolin-4-il) -butiloxi] -6- [(vinilcarbonil) amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino] -7- (2-{4- [(S) - (2-oxo-tetrahidrofuran-5-il) -carbonil] -piperazin-1-il}-etoxi) -6-[(vinilcarbonil) amino] -quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metjl-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6- [(vinilcarbonil)amino] -quinazolina,
4- [(3-cloro-4-fluorofenj].)amjno] -6- [(4-{N- [2- (etoxicarbonil) - etil]-N[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-j].)amino]_7_ ciclopropilmetoxi -quinazolina,
4- [(R) - (l-fenil-etil)amino] -6-{ [4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] -amino) -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

VA

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino] -6- [3- (morfolin-4-il) -
propiloxi] -7-metoxi-q-uinazolina, eventualmente en forma de sus sales por adición de Æcidos fisiológicamente compatibles.

6. Composici6n farmacØutica segiin una de las reivindicaciones 1
a 5, caracterizada porque las relaciones ponderales en peso de 1 a
2 se encuentran en un intervalo de 1:200 a 30:1.

7. Composición farmacØutica segün una de las reivindicaciones 1
a 6, caracterizada porque una aplicación de una vez corresponde a
una dosificación de la combinaciôn de principios activos 1 y 2 de 1000 a 100000 Lg, preferiblemente de 1500 a 50000 tg.

8. Composición fartnacØutica segiiri una de las reivindicaciones 1
a 7, caracterizada porque estÆ presente en forma de una forma de
administración adecuada para la inhalación.

9. Composiciôn farniacØutica segün la reivindicaciôn 8, caracterizada porque se trata de una formulaciôn seleccionada del grupo: polvos para inhalación, aerosoles de dosificaciôn con contenido en gases propulsores y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores.

10. Composiciôn fÆrmacØutica segiin la reivindicaciôn 9,
caracterizado porque es un polvo para inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con adecuados coadyuvantes fisiol6gicamente inocuos, seleccionados del grupo consistente en monosacÆridos, disacÆridos, oligosacÆrisdos y polisacÆridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes entre Si.

11. Polvo para inhalación segiin la reivindicación 10, caracterizado porque el coadyuvante presenta un tamaflo mÆximo medio de particulas de hasta 250 Am, preferiblemente entre 10 y
150 Am.

12. Composición farmacØutica segiin la reivindicación 9, caracterizado porque es un polvo para in.halaci6n que como componentes sólo contiene los principios activos 1 y 2.

13. CÆpsulas, caracterizadas por un contenido en polvos para
inhalaci6n segün la reivindicaci6n 10, 11 6 12.

14. Composiciôn farmacØutica segin la reivindicaciôn 9,
caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalaciôn con
contenido en gases propulsores que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersada.

15. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores
segimn la reivindicación 14, caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, o hidrocarburos halogenados, tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

16. Aerosol para inhalaciôn con contenido en gases propulsores
seg-imn la reivindicaciôn 17, caracterizado porque el gas propulsor representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o mezclas de los mismos, preferiblemente TG134a, TG227 o una mezcla de los mismos.

17. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores
segiin la reivindicaciôn 14, 15 6 16, caracterizado porque contiene opcionalmente uno u otros mÆs componentes seleccionados del grupo
consistente en co-disolventes, estabilizadores, agentes
tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes y agentes para el ajuste del valor del pH.

18. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores
segn una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado porque puede contener hasta 5% en peso de principio activo 1 y/6 2.

19. Composición fartnacØutica segin la reivindicación 9,
caracterizada porque se trata de una soluciôn o suspensiôn para

inhalaciÆn exenta de gases propulsores que como disolvente contiene agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol.

20. Solución o suspension para inhalaciOn segimn la reivindicaciOn
19, caracterizada porque el pH es de 2 - 7, preferiblemente de 2 -
5.

21. Soluci6n o suspensiOn para inhalaciOn segiin la reivindicaciOn
20, caracterizada porque el pH se ajusta mediante un Æcido
seleccionado del grupo consistente en Æcido clorhIdrico, Æcido
bromhIdrico, Æcido nItrico, Æcido sulfürico, Æcido ascOrbico,
Æcido cItrico, Æcido mÆlico, Æcido tartÆrico, Æcido maleico, Æcido succInico, Æcido fumÆrico, Æcido acØtico, Æcido fOrmico y Æcido propiOnico o mezclas de los mismos.

22. SoluciOn o suspensiOn para inhalaciOn segin una de las
reivindicaciones 19 a 21, caracterizada porque contiene opcionalmente otros co-disolventes y/o coadyuvantes.

23. SoluciOn o suspensión para inhalaciOn segün la reivindicación
22, caracterizada porque como co-disolventes contiene componentes que contiene grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropIlico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicolØteres, glicerol, alcoholes de polioxietileno y Østeres de Æcidos grasos y polioxietileno.

24. SoluciOn o suspension para inhalaciOn segthx una de las
reivindicaciones 22 0 23, caracterizada porque como coadyuvantes
contiene sustancias tensioactivas, estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, sustancias saboreantes, sales farmacolOgicamente inocuas y/o vitaminas.

25. SoluciOn o suspensiOn para irthalaciOn segiin la reivindicaciOn
24, caracterizada porque como formadores de complejos contiene Æcido edItico o una sal del Æcido edItico, preferiblemente edetato de sodio.

26. Solución o suspensiOn para inhalaciOn segin la reivindicaciOn
24 6 25, caracterizada porque como antioxidantes contiene compuestos seleccionados del grupo consistente en Æcido ascôrbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.

27. Solución o suspensiOn para inhalaciOn segQn la reivindicaciOn
24, 25 0 26, caracterizada porque como agentes conservantes contiene compuestos seleccionados de cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, Æcido benzoico y benzoatos.

28. SoluciOn o suspensiOn para inhalaciOn segin una de las
reivindicaciones 22 a 27, caracterizada porque junto a los principios activos]. y 2 y el solvente, ya sOlo contiene cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

29. SoluciOn o suspensiOn para inhalaciOn segiin una de las
reivindicaciones 22 a 27, caracterizada porque junto a los principios activos 1 y 2 y el solvente, ya sOlo contiene cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

30. SoluciOn o suspensiOn para inhalaciOn segün una de las
reivindicaciones 19 a 29, caracterizada porque se trata de un

concentrado o de una solución o suspension para inhalaciOn lista para ser usada, estØril.

31. Un kit que comprende una cÆpsula de acuerdo con la reivindicaciOn 13 y un inhalador.

32. Proceso para nebulizar una soluciOn para inhalaciOn segthi la reivindicaciOn 30 en un nebulizador fijo o transportable accionado por energIa en donde se producen aerosoles inhalables por nebulizaciOn mediante ultrasonidos o aire comprimido segthi. el principio de Venturi u otros principios.

33. Proceso para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vias respiratorias inflamatorias, en donde una composiciOn de seglin una de las reivindicaciones 1 a 32 es incorporada a dicho medicamento.

2\NG\ANG\ID-132936\WPC13736

’.UPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERc1O

NIT 3001760:39-2

RECIBO OFICIAL BE CAJA 08 - 67.524 FECHA AG0TO 25 BE 2008

fl(

SUPERINTENDENCIA DE INDUS FRIA Y COMERCIO

iIIIIIIIIIIIIOIllhIIIIIuIllIIIiIIIIIIIIIO
No. 05-011187- -00006-0000
Fecha: 2008-09-01 16:09:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira. 11 PATENTEIVI! Eve: 379 FASENACIONALH
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

U CONS I GNAC I ON **

BEPOSITANIE TIP[J PAGO BfiNCO CUENTA Na. PAGO FECHA P80 Vr. PAGO

- -

CAVELIER ABOSADOS CONSISNACION BANCO DE BOGOTA 062754387 7440521 25/’)a!2008 19!75000.00

. *** C 0 N C E P F 0 U*

CANT. RENTISTICO CONCEPID TOTAL CONCEPTi)

1 50005-01-03 CANDID BE MODALIDAD V MOD1FICA 12 NARCAS V LEMAS COMERCIALES 103!000.60
TOTAL $ 103!000.00

SON: CIENTO TRES NIL FESUE;

RE S PUNSABLE

RECIBU BE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

coLe \ S3 - I

(12) NACH DEM VERTRAG 1)BER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCi) VEROFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

94!1
Mliii IlliHi H HhIIIiflIll III lIilllHllhIIllhIillliIii Mlii IlIi Ii

(10) Internationale Veroffentlichungsnummer

PCT WO 02/32899 Al

(51) Internationale Patentklassifikation7: C07D 451/10, A61K 31/46, A61P 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/1 1226

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veroffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10050 994.0 14. Oktober 2000 (14.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
- von US): BOEHRINGER INGELIIEIM PHARMA KG
== [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfmder; and

(75) Erfinder/Anmelder (nurfür US): MEISSNER, Helmut [DE/DE]; Hallgartenerstr. 9, 55218 Ingelheim (DE).
- MORSCHHAUSER, Gerd [DE/DE}; Obere Muhl
9, 55218 Ingelheim (DE). PIEPER, Michael, Paul
-_ [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE). POLIL,
-_ Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 Biberach (DE).
REICHL, Richard [DE/DE]; Im HIppel 55, 55435 Gau-Algesheim (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In des

Bitz 10,55218 Ingelheim am Rhein (DE). BANHOLZER, Rolf[DEIDE]; Pfullinger Slrasse 55,70597 Stuttgart (DE).

(81) Bestiinmungsstaaten (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO. CR, CU, CZ, DE, DL DM, DZ, EC, BE, ES, Fl, GB, GD, GB, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, IT, LU, IV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, Ti, TM, TR, U, ’IZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Ti, TM), europaisches Patent (AT, BE, CU, CY, DE, DK, ES, FL, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, IR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NB, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
- mit internalionalem Recherchenberichi

- vor Ablauf derfar Anderungen der Anspruche gellenden Frist; Veroffentlic/-aing wird wiederholi, falls Anderungen
eintreffen

Zur Eridarung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkarzungen wird af die Erldarungen ("Guidance Notes on
Codes andAbbreviations am Anfangjeder regularen Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ANTICIHOLINERGIC AGENTS THAT CAN BE USED AS MEDICAMENTS AND METHOD FOR THE
- PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichflung: NEUE ALS ARZNEIMITFEL BINSE’IZBARE ANTICHOLINERGIKA SOWLE VERFA}IREN ZU DEREN

HERSTELLUNG ON
00

"1 (57) Abstract: The invention relates to novel antichoilnergic agents of general formula (1), wherein A, X and radicals R1, R2, R3, R’, R5, R6 and R7 can have the meanings as cited in the claims and in the description. The invention also relates to the use of these
1 agents as medicaments.

0 (57) Zusanimenfassung: Die vorliegende Erflndung betrifft neue Anticholinergika der ailgemeinen Formel (I) worin A, X- und
die Resin R’, R2, R3, R4, R, R6, und R7, die in den AnsprUchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als ArzneimitteL

5

WO 02/32899

33

PatentansprUche

1) Verbindungen der ailgemeinen Formel 1

worm
worm

PCT/EP01111226

A ein zweibindiger Rest ausgewahlt aus der Gruppe bestehend aus

CC CC und
H2 H2 ’ H H 0H ’

10 X- ein einfach negativ geladenes Anion,
R1 und R2 C1 -C4-Alkyl, weichØs gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen
substituiert sein kann;
R3, R4, R5 und 146, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C1-C4-Alkyi, C1-C4-Alkyloxy, Hydroxy, CF3, CN, NO2 oder Halogen;
15 R7 Wasserstoff, C1 -C4-Alkyl, Cl-C4-Alkyloxy, C-C4-Alkyen-Halogen,
Halogen-Cl-G4-Alkyloxy, C1 -C4-Alkylen-OH, CF3,
-C1 -C4-Alkylefl-Ci-C4-alkyloxy, -0-COG1 -C4-Alkyl, -0-COCi-C4-Alkyl-Halogen, -0-COCF3 oder Halogen, bedeuten,
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
20 einzelnen Enantiomeren oder Racemate wobel
\/
CC

falls Afur H2 H2 steht,
R1 und R2 Methyl bedeuten und
R3, R4, R5 und R6 für Wasserstoff stehen,
R7 nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

25

WO 02/32899 PCTIEPO1/11226

34

2) Verbindungen der ailgemeinen Formel I gemal& Anspruch 1,
worm

A ein zweibindiger Rest ausgewahlt aus der Gruppe bestehend aus
\/ \/
CC CC und
H2 H2 H H H H

5 X- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewahit aus der Gruppe
Chiorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Totuolsulfonat und Methansulfonat;
R1 und R2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewahlt aus der Gruppe
bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der
gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;
10 R3, R4, R5 und R6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy,
Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chior, Brom, CN, CF3 oder NO2;
R7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH2-F, -CH2-CH2-F,
-0-CH2-F, -0-CH2-CH2-F, -CH2-OH, -CH2-CH2-OH, CF3, -CH2-OMe, -CH2-CH2-OMe, -CH2-OEt, -CH2-CH2-OEt, -0-COMe, -0-COEt,
15 -0-COCF3, -0-COCF3, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
einzelnen Enantiorneren oder Racemate.

3) Verbindungen der aHgemeinen Formel 1 gernAll einem der AnsprQche I oder 2,
20 worm

A ein zweibindiger Rest ausgewahlt aus der Gruppe bestehend aus
\/
CC CC und
H2 H2 ’ H H 0H

X ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
Chlorid, Bromid und Methansulfonat;
25 R1 und R2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewahlt aus Methyl und Ethyl, der
gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substftuiert sein kann;
R3, R4, R5 und R6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chior oder Brom;
R7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF3, oder Fluor,
30 bedeuten,
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen lsomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

WO 02/32899 PCTIEP01/11226

35

4) Verbindungen der ailgemeinen Formel 1 gem;5f& elnem der AnsprUche 1, 2 oder 3, worm
A ein zweibindiger Rest ausgewahlt aus der Gruppe bestehend aus
\/ \/
CC CC und
H2 H2 ’ H H 0H

5 Bromid;
R1 und R2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;
R3, R4, R5 und R6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chior oder Fluor;
R7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
10 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verbindungen der aligemeinen Formel 1 gemäl3 einem der AnsprUche I bis 4,
worm

15 A ein zweibindiger Rest ausgewâhlt aus der Gruppe bestehend aus

\/ \/
und
H 0 H

X Bromid;
R1 und R2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;
R3, R4, R5 und R6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;
20 RT Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungender
- einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6) Verwendung einer Verbindung der aligemeinen Formel 1 gema1 einem der
25 Anspruche I bis 5 als ArzneimitteL

7) Verwendung elner Verbindung der ailgemeinen Formel I gerntill elnem der Anspruche I bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika elnen therapeutischen Nutzen entfälten
30 kOnnen.

WO 02/32899 PCT/EP01/11226

36

8) Verwendung einer Verbindung der aUgemeinen Formel 1 gema1, elnem der Anspruche I bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Storungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in hamableitenden Wegen und
5 Menstruationsbeschwerden.

9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff elne oder mehrere Verbindungen der aligemeinen Formel j gemda elnem der Anspruche I bis 5 oder deren physiologisch vetragIiche Saizegegebenenfalls in Kombination mt Ublichen
10 HiIfs- und/oder Tragerstoffen.

10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daI3 these neben elner oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 femer wenigstens elnen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewahlt 1st aus der Gruppe der
15 Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und
Steroide.

II).Verfahren zur Herstellung elner Verbindurig.der ailgerneinen Formel 1

RL’

A OO

I

20 worin A, X - und die Reste R1, R2, R3, R4, R5, R6 und R7, die in den Anspruchen I
bis 5 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daB man in elnem ersten Schritt eine Verbindung der aligemeinen Formel

R/R

25 worin die Reste R3, R4, R5, R6 und R7, die in den AnsprUchen I bis 5 genannten
Bedeutungen haben können und R für Chior oder elnen Cl-C4-Alkyloxy steht mit elner Verbindung der Formal 2

5

WO 02/32899 PCTIEP01/11226 z6L(

37

worin A und R1 die in den AnsprQchen I bis 5 genannten Bedeutungen haben
können zu elner Verbindung der Formel 4

11

r4

worin A und die Reste R1, R3, R4, R5, R6 und R7, die in den AnsprUchen I bis 5 genannten Bedeutungen haben konneri, umsetzt und these anschIie1end durch Umsetzung mit einer Verbindung R2-X, worin R2 und X die in den AnsprUchen I bis
5 genannten Bedeutungen haben kOnnen zu einer Verbindung der Formel I
10 quartemisiert

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogota, D.C., 07/10/2008

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO

Patente de Invención

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

Radicaciôn 0511187
TrÆmite 002
Evento 001
Actuaciôn 430
Oficio 13287
Folios 008

Patente de Modelo de Utilidad El

Cap. IEJ Cap. II OK

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artIculo 45 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. DescripciOn: Folios: 92 a 123

1.2. Reivindicaciones: Folios: 124 a 133
Folios: 171 a 177 Memorial de 01/09/2008

1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/006788
Capitulo II
Fecha Sol. Internacional: 26/06/2003
PublicaciOn. Internacional: W004/004775
Fecha Pub. Internacional: 17/01/2004
Fecha lnicio Fase Nacional: 09/02/2005
Fecha Sol. Nacional: 08/02/2005

1.4. Prioridad: DE 10230751 de 09/07/2002

1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 163 a 178 Memorial de 01/09/2008

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud

1)?’
Nuevas composiciones de medicamentos a base de nuevos anticolinergf’cos e inhibidores de EGFR-Quinasa

Reivindicaciones

Reivindicaciones I a 10: Composiciones farmacØuticas caracterizadas porque contienen uno o vanos anticolinØrgicos de la fOrmula (1) en combinación con uno o varios inhibidores de EGFR-quinasa (2).

Me

X - significa un aniOn seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, p-toluensulfonato

Entre los compuestos inhibidores de EGFR-quinasa se encuentran:

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-piperazin-I -il]etoxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1 -oxo-2-buten-1 -il]amino}- 7-ciclopentiloxi-quinazolina

4-([3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino}-6-(5-{[(2-metanosulfonii-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal ICR-62.

Entre otros.

En donde las relaciones ponderales en peso de 1 a 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 60:1.

Reivindicación 11: Se reivindica un polvo para inhalaciôn caracterizado porque el coadyuvante presenta un tamaæomÆximomedio de particulas de hasta 250pm, preferiblemente entre 10 y 150pm.

Reivindicaciones 12, 14 y 19: Se reivindica una composiciOn farmacØutica caracterizada porque es un polvo para inhalaciôn.

Reivindicación 13: Se reivindican cÆpsulas caracterizadas por un contenido en polvos para inhalaciôn.

;06" k -1?1

Reivindicaciones 15 a 18: Se reivindica un aerosol para inhalaciOn con contenido en gases propulsores caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano entre otros.

Reivindicaciones 20 a 30: Se reivindica una soluciOn o suspension para inhalaciôn caracterizada porque el pH es de 2 -7, preferiblemente 2 - 5.

Reivindicaciôn 31: Se reivindica un kit que comprende una cÆpsula deacuerdo con Ia reivindicaciôn 13 y un inhalador.

Reivindicaciones 32y 33: Se reivindica un proceso para nebulizar una soluciOn para inhalación segUn la clÆusula 30 en un nebulizador fijo o transportable accionado por energIa.

Sustento Descriptivo

La invenciôn se refiere a composiciones de medicamentos con base en nuevos anticolinergicos e inhibidores de EGFR-quinasa, a procedimientos para su preparacion, asi como a su uso en la terapia de enfermedades de las vias respiratorias.

Con las nuevas combinaciones se han observado efectos terapØuticos inesperados y ventajosos, en particular efecto sinØrgico en el tratamiento de enfermedades respiratorias de indole inflamatorlo y obstructivo, cuando uno a varios anticolinØrgicos se combina con un inhibidor de EGFR-quinasa.

Las combinaciones de principios activos conformes a la invenciôn se caracterizan ademÆs por una apariciôn rÆpida del efecto terapØutico y por una duraciôn permanente del mismo. Este hecho es de especial importancia para el paciente, ya que por una parte, tras la aplicacion de la combinación el paciente percibe una rÆpidamejorla de su estado y en virtud de la larga duración es suficiente una sola aplicación, por una sola vez al dia.

Una vez catalogada la invención Østa se clasificó en la sección: A61 K IO6II 31, //31/47// A 61 P 11/00 de la Clasificaciôn Internacional de Patentes.
3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artIculo 30 D. 486)

En la oportunidad jurIdica anterior se seæaló que la materia reivindicada en las clÆusulasI a 30, relacionada con composiciones farmacØuticas que contienen como sustancias activas una combinaciOn farmacológica de uno o varios anticolinergicos de formula (I) con uno a mÆsinhibidores de EGFR-quinasa no
se amparaba bajo el marco de un Unico grupo de caracterIsticas esenciales,
que fueran extrapolables hacia todas las mezclas resultantes.

En dicha evaluaciOn se indicó ademÆs que el efecto inesperado atribuido a las combinaciones de sustancias activas estriba en el comportamiento sinergico que se presenta por causa de las mezclas de agentes farmacologicamente activos, sin embargo, dicho comportamiento se atribuye a las especies mezcladas y no puede extenderse a un genero a categorla estructural de compuestos.

Esta Dependencia senalO sobre el efecto sinØrgico que la cantidad a dosificaciôn del agente es un prerrequisito para la integraciOn especIfica de los elementos porque la

* 00
acciôn sinergica o superior a la suma de las acciones individuales y separadas de los activos se establece necesariamente con referenda a la dosis requerida para cada
uno de los agentes activos combinados y forman parte de las caracterIsticas esenciales y fundamentales que definen el salto cualitativo en la regla tØcnica alcanzado mediante la asociaciôn farmacoterapØutica.

Por otra parte la dosis no puede definirse en la forma de un rango que se extrapola indistintamente de la naturaleza de cada compuesto como si el comportamiento de las especies fuera el mismo o como si se tratara de calcular el valor de la variable dosis, en funciôn de otros valores generados por sustancias semejantes, ya que el comportamiento de cada compuesto depende de la interacción especIfica con el sitio blanco o de acciOn y del agonismo que se genere con su componente complementario. Este hecho tiene su asidero en las caracteristicas fisico-quimicas de las estructuras combinadas, pues la integracion solo es posible si existe afinidad entre los elementos combinados1.

Esta Dependencia nuevamente enfatiza en esta situaciôn, dado el vanado nümero de sustancias que pueden llegar a seleccionarse como segundo componente (ver alcance de las clÆusulas I y4 que definenaproximadamente 74 compuestos), ya que si estos 74 compuestos se combinan con el compuesto de la formula (I) en composiciones binarias o terciarias se alcanzan a obtener aproximadamente 74 mezclas sinØrgicas binarias de compuestos, sin contar las que resultarla de combinar ternas de sustancias, para las cuales no puede senalarse un Unico rango de dosificación [1: 300 a 60:1].

De acuerdo con la clÆusula 18 se pretende protecciôn para un medicamento presente en una forma farmacØutica heterodispersa tipo aerosol caracterizada porque puede contener hasta 5% de un principio activo 1 y/6 2.

Sobre el contenido de esta clÆusula es precisoindicar que resulta contradictorio el uso de la conjuncion coordinada porque su incorporacion en la clÆusulaimplica

1 Sinergismo Farmacolôgico
Las interacciones entre dos fÆrmacos nosiempre son en sentido negativo, es decir que no siempre se manifiestan como la disminuciôn del efecto de uno por Ia presencia de otro. Hay combinaciones farmacologicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse. Este fenômeno se llama Sinergismo, y comprende dos posibilidades:

Sinergismo de Suma: se refiere al hecho de que los dos fÆrmacosimplicados en la respuesta tienen actividad por si solos, la cual se suma al estar presentes ambos para producir un efecto que es la SUMA de los efectos indMduales. Generalmente se da cuando los mecanismos de produccion del efecto de cada färmaco son diferentes. Ejemplo: uso concomitante de agonistas adrenergicos y antagonistas muscarmnicos: Ambos son capaces de producir taquicardia, la cual se manifiesta en presencia de los dos en forma mÆs intensa (suma delos efectos).

Sinergismo de Potenciaciôn: uno de los fÆrmacos presenta actividad intrEnseca, es decir es capaz de producir el efecto; el otro fÆrmacoes capaz de "ayudar" a que ese efecto se realice mÆs fÆcilmente, pero de por sF, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas. Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciarÆ un efecto notable,sin embargo, estas sustancia serÆn capacesde hacer que las penicilinas actUen mÆs favorablemente, puestoque no se verÆndestruidas.

Bibliografla:
Harman, J.G. et al. Goodman and Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. Pergamon Press, 1996. New York, U.S.A.

Katzung, Bertram G. Farmacologla Bäsica y Cllnica. 4ta ed. Editorial El Manual Modemo, 1991. Mexico,
D. F.

;1w

tf

que no solo se reclama proteccion para medicamentos en aerosol que contienen las combinaciones entre 1 y 2 sino para aquellos que contienen uno de los dos componentes. Esta expresiôn ampila de manera inaceptable el contenido y alcance
de la invenciôn que siempre se ha destinado a la combinación de sustancias por efecto de la actividad sinØrgica que presentan las mezclas y por ello no puede aceptarse su usa dado que implica alternativas excluyentes.

En atención a las disposiciones normativas del artIculo 30 de la DecisiOn 486 esta dependencia se permite indicar que el capItulo reivindicatorio no cumple a cabalidad con la definiciOn clara y precisa del objeto, dadas las razones seæaladas en los apartes anteriores.

3.2. DescripciOn (artIculo 28 D. 486)

En virtud del artIculo 28 de la Decision 486 esta dependencia se permite seæalar que no existe evidencia tØcnica que sustente el efecto inesperado que se obtiene al mezclar la sustancia j con cualquiera de los derivados de quinazolina listados en las clÆusulasI y4 de la solicitud.

En los folios 92 a 123 no existe evidencia de ensayos experimentales que demuestren la superioridad farmacolOgica de administrar los compuestos de manera combinada con respecto a la forma separada e independiente, portanto, el solicitante incumple la disposición del articulo 28 en el sentido que no divulga de manera clara y completa su invenciOn y tampoco evidencia las diferencias y eventuales ventajas tØcnicas con respecto a la tecnologIa convencional, es decir, frente a la administraciOn separada de las sustancias.

4. Unidad de invención (artIculo 25 D. 486)

Como se seæaló en la oportunidad juridica anterior no existe un concepto comUn e inventivo que cobije todas las mezclas reivindicadas, dado que evaluado el estado del arte anterior a la fecha de prioridad reclamada fue posible concluir que el compuesto de fOrmula (I) no es nuevo, en este sentido, bajo su amparo no pueden reclamarse todas las combinaciones terapØuticas que resultan de mezclar Ia sustancia de fOrmula (I) con la variada lista de sustancias presentes en las clÆusulasI y 4.

De esta manera, existirÆntantas invenciones como mezclas resultan de combinar compuestos anticolinØrgicos de fOrmula (I) con uno a mÆs inhibidores de EGFR quinasa.

S. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que la fecha de presentaciOn de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/07/2002, se procedió a efectuar la büsqueda de documentos relacionados en el estado de la tØcnica con fecha de publicaciOn anterior a Østa.

Fecha de

No Documento TItulo Publicación ____________________________

"Novel anticholinergic agents that
Dl W00232899 can be used as medicaments and 25/04/2002 __________________ method for the production thereof

Antenoridades Dl en los folios 179 a 185

6. AnÆlisis de patentabilidad(artIculo 14 D. 486)

6.1 Novedad (articu!o16 D. 486)

La novedad del objeto reivindicado se evaluó mediante el anÆlisis de identidad tØcnica entre las caracterIsticas esenciales del compuesto de formula (I), componente 1 de las combinaciones reivindicadas y de los compuestos revelados par el estado del arte.

Se reivindican medicamentos que presentan las siguientes caracterIsticas tØcnicas:

Un contenido en uno a varios anticolinØrgicos de la fOrmula (1) en combinación con uno o varios inhibidores de EGFR-quinasa (2).

Me
Me

X - significa un anion seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, p-
toluensulfonato

Entre los compuestos inhibidores de EGFR-quinasa se encuentran:

I il]etoxi}_6[(vinilcarbonil)amino]-qUiflaZOlifla

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N, N-dimetilamino)-1 -oxo-2-buten-1 -il]amino}- 7-ciclopentiloxi-quinazolina

etil)amino]metil}-furan-2-il)quinaZolifla, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal ICR-62.

Entre otros.

El estado del arte previo a Ia invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad Dl:

La publicaciOn Dl hace referencia a derivados de la fOrmula (I):

R1

2 +/R..

Para los cuales:

AesH 0 H

R1 y R2 son aiquilo
R7 es alquilo C1 a C4
R3, R4, R5 y R6 son hidrOgeno
X corresponde a un anion

En consecuencia, al evaluar los elementos caracteristicos de la fOrmula reclamada y compararlos con las enseæanzas delestado del arte reveladas en el documento Dl se encuentra que existe identidad entre ellas, dado que se trata de derivados de escopina con actividad anticolinergica cuyas caracterIsticas estructurales y funcionales son idØnticas.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la novedad de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artIculo 16 del ordenamiento juridico andino.

En concordancia con el numeral 4 del presente examen tŒcnico, correspondientea la valoraciOn de la unidad de invención, es preciso indicar que por haberse efectuado el estudio a posteriori - es decir, en virtud de los antecedentes tØcnicos revelados por el estado del arte - es posible concluir que bajo la estructura de fOrmula (I) no pueden cobijarse la variada serie de mezclas y combinaciones terapØuticas de las clÆusulasI a 30, dado que la fOrmula (I) del derivado de escopina no es el concepto comün de la invenciOn porque no cumple con el requisito de la novedad.

Sobre el contenido de la clÆusula 31 es preciso indicar que hace referenciaa una forma de presentación convencional para el uso clinico del producto y la mera especificaciOn de funciones o medios tØcnicos para la administraciOn de la formulaciOn, en este caso atribuidas al kit de partes constituyen una forma convencional de administraciOn de esta clase de medicamentos y no aporta nada novedoso ni inventivo al estado de la tØcnica. Lo anterior tiene su asiento en el hecho de que no se especifican caracterIsticas esenciales del producto asociadas al diseæo

’Itq‘/
del dispositivo y que permitan alcanzar un efecto inesperado en la administracion de
los compuestos.

7. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as!:

I No I Documento N°Reivindicaciones

Afectadas I Requisito que Afecta
Dl W002132899 I a33 Novedad

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El seæorsolicitante indica que el concepto comün inventivo de la composiciones de acuerdo con la invenciôn es Ia mezcla de los inhibidores de EGFR-quinasa reivindicados con un Unico agente anticolinØrgico de formula i y que la presencia de este ünico agente anticolinØrgico 1 es comün para todas las combinaciones reivindicadas.

Sobre este aspecto de la evaluaciôn de la solicitud es preciso indicar que el concepto comün debe cumplir con los requisitos de patentabilidad para que sea catalogado como tal y para que bajo su entorno puedan reivindicarse todas las mezclas sinergicas que se encuentran sustentadas en el aparte descriptivo de la solicitud.

No obstante, la sustancia de formula (I) no cumple con el mencionado requisito, por este motivo, todas las mezclas que pretende reclamar el solicitante no pueden coexistir bajo una misma solicitud en razôn a la formula estructural del derivado de escopina.

En cumplimiento del articulo 45 de Ia DecisiOn 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaciôn de Ia presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, osi a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiôn, se denegarÆIa patente.

Notifiquese el presente o icio con me a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del tItulo prime d la Circular Unica No 10 de 2001.

ALIX CARMENZA C’ DES E VERGEL
Jefe de Division de uevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No. 2974 EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202044