

No. 06-095106-00003-0000

Fecha: 2008-06-17 15:41:12 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Tra. 11 PATENTE II Eva. 379 FASE NACIONAL II
Act. 53B PETICIÓN Folios: 4

Clarke, Modet & C^u

COLOMBIA

SEÑORES

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

REF: EXPEDIENTE No.06-095.106
SOLICITANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

ASUNTO: SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No.08-32,124 de 21 de abril de 2008, 08-43,995 de 4 de junio de 2008, 08-35,559 de mayo 6 de 2008, por la suma de \$210.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

P-816

73
71

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095106- -00003-0000

Fecha: 2008-06-17 15:41:12 Dep. 2020 NUECREACION I
Ira. 11 PATENTE IYH Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 538 PETICION Folios: 4

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : B - 32,124
FECHA : ABRIL 21 DE 2008

Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	136010	21/04/2008	23,492,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
I	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			120,000.00
			120,000.00

SON: CIENTO VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-816

2

74
32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095106-00003-0000

Fecha: 2008-06-17 15:41:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTILLIYI Eje: 379 FASCNACIONAL
Act. 538 PETICION Folios: 4

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 43,995
FECHA : JUNIO 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418225	03/06/2008	39,790,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
31	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
TOTAL :		\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-816

75
73

SUPLENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095106-00003-0000

Fecha: 2006-06-17 15:41:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Fra. 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 4

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 35,559
FECHA : MAYO 6 DE 2008

Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693055	06/05/2008	14,897,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 15,000.00

SPN: QUINCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-316

Y

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-95106

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **587** DE

FECHA **18 DE ENERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **16 DE ABRIL DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 84115176.6

(81) Int. Cl.: C 07 D 215/26
 A 61 K 31/47

(22) Date of filing: 11.12.84

(30) Priority: 24.12.83 GB 8334494

(42) Date of publication of application:
 10.07.85 Bulletin 85/28

(84) Designated Contracting States:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: Tanabe Sanyaku Co., Ltd.
 No. 21 Dosho-machi 3-chome Higashi-ku
 Osaka-shi Osaka-fu(JP)

(72) Inventor: Iwakuma, Takeo
 No. 5-7, Fujimi 1-chome
 Agao-shi Saitama-ken(JP)

(72) Inventor: Tsunashima, Akiro
 No. 43-2, Kizawa 1-chome
 Tada-shi Saitama-ken(JP)

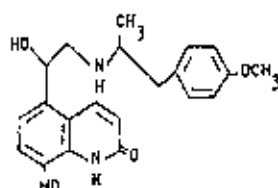
(72) Inventor: Ikegawa, Katsuo
 No. 20-4-1-603, Nagishi 5-chome
 Urawa-shi Saitama-ken(JP)

(72) Inventor: Takagi, Osami
 No. 6-7-306, Tate 2-chome
 Shiki-shi Saitama-ken(JP)

(74) Representative: Kraus, Walter, Dr. et al.
 Patentanwälte Kraus Weisert & Partner
 Thomas-Wimmer-Ring 15
 D-8000 München 22(DE)

(84) Novel carbostyryl derivative and process for preparing same.

(87) A novel carbostyryl derivative of the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof,
 and a process for preparing same. The compound (I) shows
 potent bronchodilating activity and is useful as a bronchodi-
 lator.

EP 0 147 719 A2

Monohydrochloride:

colorless prisms

M.p. 213 - 216°C (decomp.) (recrystallized
from methanol-water)

(3 - b) 247 mg of 8-benzyloxy-5-{1-hydroxy-2-[N-(2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl}carbostyryl monohydrochloride (β -isomer) are treated in the same manner as described in paragraph (3 - a). 175 mg of 8-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[N-(2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl}-carbostyryl dihydrochloride (β -isomer) are obtained as colorless crystals. Yield: 79.5 %

M.p. 161 - 163°C (decomp.) (recrystallized from
isopropanol-ether)

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\}$ (cm^{-1}): 1640, 3160, 3375

NMR(D_2O) : 1.38 (d, J= 6Hz, 3H), 2.8 - 3.8 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 5.40 (q, J 8 Hz, 5 Hz, 1H), 5.62 (d, J= 9 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 8 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 9 Hz, 1H)

Example 4

(1) 4.60 g of 8-benzyloxy-5-{1-hydroxy-2-[N-(2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl}carbostyryl (α -isomer) are dissolved in 300 ml of chloroform, and 300 ml of an aqueous 5 % potassium carbonate solution are added thereto.

27 79

3.6 g of (S)-1-(2-naphthylsulfonyl)pyrrolidine-2-carbonyl chloride are added dropwise to the mixture with stirring under ice-cooling, and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The chloroform layer is collected, dried and then concentrated under reduced pressure to remove solvent. The residue is chromatographed on the column of silica gel (solvent, chloroform : methanol = 49 : 1), whereby the following two compounds are obtained, respectively.

8-benzyloxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)-N-((2S)-1-(2-naphthylsulfonyl)pyrrolidine-2-carbonyl)amino]ethyl}carbostyryl

Yield: 2.1 g (28.2 %), colorless caramel

IR) ν_{max} (cm⁻¹): 3390, 1650, 1605

Mass (m/e): 727 (M⁺ - H₂O)

8-benzyloxy-5-{(1S)-1-hydroxy-2-[N-((1S)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)-N-((2S)-1-(2-naphthylsulfonyl)pyrrolidine-2-carbonyl)amino]ethyl}carbostyryl

Yield: 2.2 of (29.5 %), colorless caramel

IR) ν_{max} (cm⁻¹): 3390, 1650, 1605

Mass (m/e): 727 (M⁺ - H₂O)

(2-a) 2.61 g of 8-benzyloxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)-N-((2S)-1-(2-naphthylsulfonyl)pyrrolidine-2-carbonyl)amino]ethyl}carbostyryl are dissolved in 100 ml of methanol, and 35 ml of 1N potassium hydroxide-methanol and 10 ml of water are added thereto. The mixture is refluxed for 3 hours with stirring. The mixture is concentrated

extract is dried and concentrated under reduced pressure to remove solvent. The residue is recrystallized twice from ethyl acetate. 1.1 g of 8-benzyloxy-5-[(1S)-1-hydroxy-2-[N-((1S)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl]-carbostyryl are obtained as colorless needles. Yield: 68.8 %

M.p. 130.5 - 132°C

$[\alpha]_D^{20} + 40.9^\circ$ (c = 1.0, chloroform)

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{nujol} \\ \text{max} \end{array} \right.$ (cm⁻¹): 3340, 3160, 1640

Mass (m/e): 458 (M⁺), 440 (M⁺ - H₂O)

NMR (CDCl₃) $\int$: 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.5 - 3.0 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 4.8 - 5.10 (m, 1H), 5.14 (s, 2H) 6.5 - 7.3 (m, 7H), 7.39 (s, 5H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H)

(3-a) A mixture of 3.5 g of 8-benzyloxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]-ethyl]carbostyryl hydrochloride, 240 mg of 10 % palladium-charcoal, 100 ml of tetrahydrofuran and 10 ml of water is shaken at room temperature at an atmospheric pressure under a hydrogen atmosphere for 2 hours. Insoluble materials are collected by filtration and washed with an aqueous 10 % ethanol solution. The filtrate and washings are combined, and the combined solution is concentrated under reduced pressure to remove solvent. The residue is crystallized with a mixture of ethanol, water and isopropyl ether, and crystalline precipitates are collected by filtration. 2.38

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
DILIA RODRIGUEZ

ASUNTO	Radicación	06-95106
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	008 - 1437

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2005/003144</u>
Fecha de Presentación Internacional.	<u>24/03/2005</u>

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

Descripción: Folios 22 a 32 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 33 y 34 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 EP 04007045.0 del 24/03/2004.

2. Objeto de la invención

Título: MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETIL] AMINO]ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACIÓN.

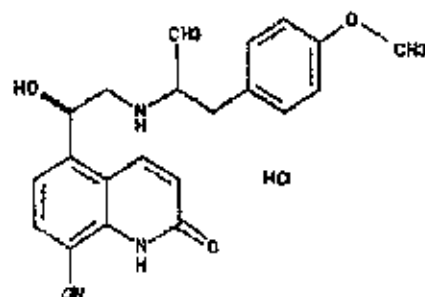
Objeto: La solicitud se relaciona con el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) en su forma cristalina y su proceso de obtención.

El problema planteado en la solicitud es proveer una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I) así como su proceso de obtención.

2006 095106

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF 4226) de fórmula (I) cristalino y su obtención mediante un proceso de cristalización.

Reivindicaciones 1 a 5: Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) caracterizado porque tiene un rango de fusión de 180-200°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial, y mediante un patrón de difracción de rayos X.



(I)

Reivindicaciones 6 y 7: Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (I), que comprende cristalizar o recristalizar el compuesto de una solución acuosa de etanol, agregada con diisopropil éter.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 207/48 y A61K 31/47.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24/03/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0147719	Novel carbostyryl derivative and process for preparing same	10/07/1985
D2	Texto*	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON	1987

* **Farmacia Práctica Remington** Vol. 2. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912 a 1920).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reivindica el monoclóridato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF 4226) caracterizado mediante CDE y difracción de rayos X.

Las reivindicaciones 6 y 7 se refieren al proceso de obtención del compuesto de la reivindicación 1 mediante cristalización con una solución acuosa de etanol y diisopropil éter.

Como lo indica el capítulo descriptivo de la solicitud, D1 describe el monoclóridato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF 4226) y su proceso de obtención mediante cristalización. El ejemplo 4 de D1 (páginas 28 a 32) describe el proceso de cristalización de este compuesto utilizando como solventes agua, etanol y éter isopropílico.

El compuesto de la solicitud solo se diferencia del divulgado en D1 en su patrón de difracción de rayos X el cual se puede considerar diferente al de la forma cristalina descrita en D1 debido a la ausencia de datos y gráficas de dicho patrón en la anterioridad.

Esta diferencia no le otorga al compuesto reivindicado un efecto técnico inesperado o sorprendente, puesto que mantiene la misma actividad farmacológica divulgada y porque la descripción no demuestra que el compuesto de la invención solucione algún problema técnico asociado a las propiedades fisicoquímicas del compuesto (solubilidad, estabilidad) que presente ventajas con respecto a la forma cristalina conocida del compuesto reivindicado.

El documento D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos ya que la variedad de formas cristalinas de un compuesto le permiten al técnico medio ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad de acuerdo a su necesidad y/o interés.

Así, vemos que el compuesto reivindicado y su proceso de obtención mediante cristalización con etanol, agua y éter isopropílico ya estaba sugerido en D1 y que para el técnico medio es evidente deducir, de acuerdo a las enseñanzas de D2, que el llevar a cabo un proceso de cristalización del monoclóridato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona utilizando los mismos solventes, conducirá a la formación de la forma cristalina reivindicada.

Además, la solicitud solo presenta datos referentes a la caracterización del compuesto y no presenta información donde se pueda reconocer que el compuesto reivindicado posee propiedades que no son alcanzadas por la forma cristalina del compuesto descrita en el estado de la técnica.

Cabe resaltar que el simple hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto no se puede considerar por parte del técnico medio como algo inesperado o sorprendente, ya que la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico. Así mismo los procedimientos para la obtención de las diferentes formas cristalinas de un compuesto son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona versada en este campo técnico, razón por la cual no le se puede reconocer actividad inventiva a la invención de la presente solicitud.

5. Conclusión

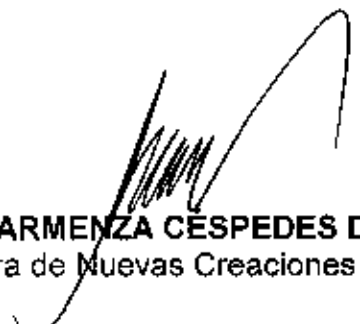
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0147719	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	Texto*	1 a 7	Nivel Inventivo

* **Farmacia Práctica Remington** Vol. 2. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912 a 1920).

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
 Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

CONCEPTO TECNICO No. 237	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
--------------------------	---