

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 25
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

131 30
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216- -00004-0000

Fecha: 2008-06-11 16:42:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06121216
Asunto : Solicitud de patente para COMBINACIONES QUE
COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS E
INHIBIDORES DE PDE4
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Publicada en : La Gaceta No. 583 del 18 de diciembre de 2007

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado de la sociedad LABORATORIOS ALMIRALL, S.A., atentamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con las reglas del Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 08-46,038 por valor de \$420.000.00 que corresponde a la tasa legal fijada para el efecto.

2. Por lo anterior, comedidamente solicito se prosiga con el trámite de este asunto.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-06734-845-009-8
COLO-11194-841-013-4
SCT\SCT\ID-127988\WPCL6734
No. M-2008-127988\SCT

132
(31)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-121216- -00004-0000

Fecha: 2008-08-11 16:42:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 806176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 46.038
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
TOTAL :			\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06734-845-009-8

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-121216

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO 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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/04118 A2

(51) International Patent Classification: C07D 453/02

(74) Agent: GOLDIN, Douglas, Michael; J.A. Kemp & Co.,
14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5EU (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP00/06469

(22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 9901580 14 July 1999 (14.07.1999) ES(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-
RALL PRODESFARMA S.A. [ES/ES]; General Mitre,
151, E-08022 Barcelona (ES).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

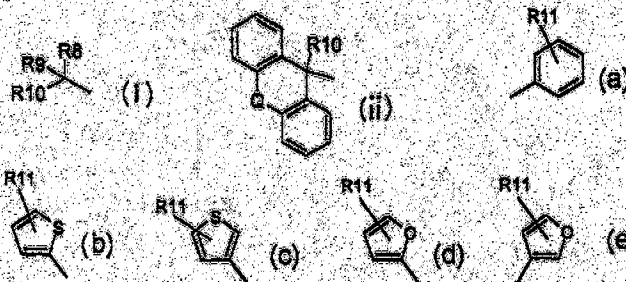
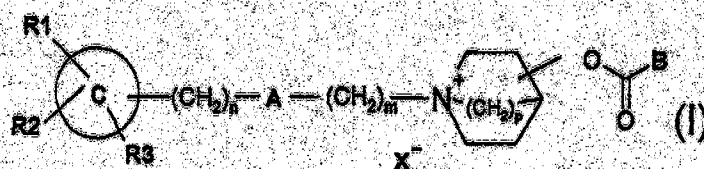
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FERNANDEZ
FORNER, Dolores [ES/ES]; Roget de Flor, 221, 5^a-4^a,
E-08025 Barcelona (ES), PRAT QUINONES, Maria
[ES/ES]; Andrea Doria, 2, 1^a-1^a, E-08003 Barcelona (ES),
BUIL ALBERO, Maria Antonia [ES/ES]; Calle Paris,
50, 1^a-4^a, E-08029 Barcelona (ES).

Published:

Without international search report and to be republished
upon receipt of that report.For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME



4; A represents a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^4$, $-\text{CR}^4=\text{CH}-$, $-\text{CR}^4\text{R}^7$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2 or NR^6 group, wherein R^4 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group, or R^6 and R^7 together form an alicyclic ring; n is an integer from 0 to 8; provided that when $m = 0$, A is not $-\text{CH}_2-$; p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azomabicyclic ring may be in the 2,3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons; B represents a group of formula (i) or (ii), wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group; and R^8 and R^9 each independently represents formulae (a), (b), (c), (d) and wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom, or a straight or branched lower alkyl group and Q represents a single bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$, and when (i) or (ii) contain a chiral centre they may represent either configuration; X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid, which shows high affinity for muscarinic M_3 receptors (Hm3).

WO 01/04118 A2

135
134

NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS
CONTAINING THE SAME

This invention relates to new therapeutically useful quinuclidine derivatives, to some processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The novel structures according to the invention are antimuscarinic agents with a potent and long lasting effect. In particular, these compounds show high affinity for muscarinic M₃ receptors (H₃).

In accordance with their nature as M₃ antagonists, the new compounds are suitable for treating the following diseases: respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, bronchial hyperreactivity, asthma and rhinitis; urological disorders such as urinary incontinence, pollakiuria in neuripenia pollakiuria, neurogenic or unstable bladder, cystospasm and chronic cystitis; and gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, spastic colitis, diverticulitis and peptic ulceration.

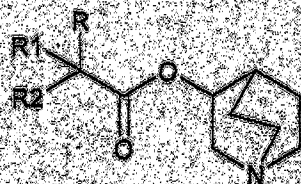
The compounds claimed are also useful for the treatment of the respiratory diseases detailed above in association with β_2 agonists, steroids, antiallergic drugs or phosphodiesterase-IV inhibitors.

Compounds of the present invention may also be expected to have anti-tussive properties.

Depending on their nature the new compounds may be suitable for treating vagally induced sinus bradycardia.

Compounds with related structures have been described as anti-spasmodics and anti-cholinergic agents in several patents.

For example, in patent FR 2012964 are described quinuclidine derivatives of the formula



136
123

abicyclo[2.2.2]octane; bromide

1-(3-phenylallyl)-3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

5 3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-phenethyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Hydroxy-9H-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

10 3(R)-(9-Methyl-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenylallyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Methyl-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

15 1-(4-Phenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

1-(2-Phenoxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

1-(3-Phenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

20 1-Phenethyl-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

25 3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-phenethyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Hydroxy-9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide or

3(R)-(9-Methyl-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxy-propyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

30 21. A compound according to any one of the preceding claims characterised in that it has an IC_{50} value for muscarinic M_3 receptors (Nm3) of less than 35 nM.

22. A process for the preparation of a compound of formula (I)

136
~~137~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 06-121216
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 2667
Folios 7

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/005839

Fecha de Presentación Interna.

Mayo 31 de 2005

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: 48 a 104 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 105 a 109 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: ES P200401312 del 31 de Mayo de 2004
ES PCT/EP2005/001969 del 24 de Febrero de 2005
GB PCT/GB2005/000740 del 25 de Febrero de 2005
GB PCT/GB2005/000722 del 25 de Febrero de 2005

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

**"COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS
E INHIBIDORES DE PDE4"**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

- Reivindicaciones 1 a 3: Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Reivindicación 4: Producto

Exp 2006 121216

- Reivindicaciones 5 a 6: Kit de partes o paquete
- Reivindicaciones 7 a 9: Usos
- Reivindicación 10: Método de tratamiento
- Reivindicaciones 11 a 17: Combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método.

El problema planteado en esta solicitud es el proveer nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con inhibidores de PDE4; las cuales se usan en el tratamiento de trastornos respiratorios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta una combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabidclo[2.2.2]octano.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/439, A61K 31/167 y A61K 31/137

3. De la solicitud de Patente

3.1 Título

Se recomienda ajustar el título, a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Reivindicación 4; desea proteger un producto que hace referencia a una preparación combinada para el uso simultáneo, concurrente, separado y secuencial y método de tratamiento en pacientes que presentan enfermedades respiratorias, más no a una composición farmacéutica como tal.
- Reivindicaciones 11 a 17; no presentan claridad ni concisión, ya que mencionan combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método, como además están generando una falsa dependencia.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Las reivindicaciones 5 y 6, reclaman un kit de partes y/o un paquete (folio 67), que contienen (d) un antagonista de receptores muscarínicos M3 junto con las instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado y secuencial, en combinación con: (a) un inhibidor de PDE4.

139
128

Se observa que puede existir más de un grupo inventivo, por la presencia de cada uno de los principios activos generando un gran número de combinaciones posibles, la presencia de instrucciones para el uso, lo cual no posee una relación técnica entre sí que las haga dependientes. Y que una parte necesite de la otra para poder coexistir y ser consideradas como un solo concepto inventivo. Por tal razón se considera que el equipo de partes y/o paquete no tienen unidad de invención.

En consecuencia esta Oficina recomienda que las reivindicaciones que no guardan unidad de invención en sí mismas sean eliminadas del alcance de la invención.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d)

La Reivindicación 10, reclama método de tratamiento, y de acuerdo con la legislación Colombiana, y los métodos de tratamiento no se consideran para protección por patente.

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

Las Reivindicaciones 7 a 9 reclaman uso, y de acuerdo con la legislación Colombiana, los usos reclamados no se consideran para protección por patente.

7. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Mayo 31 de 2004

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha
D1	WO 01/04118	NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME	Junio 18 de 2001 (Publicación)

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

8.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Reivindicación 1: Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-121216	D1 = WO 01/04118
Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabidiclo[2.2.2]octano	Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabidiclo[2.2.2]octano Págs. 1 (líneas 19 a 21) y 78 (líneas 20 y 21) del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, la combinación de la reivindicación 1 y sus dependientes, que comprende (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabidiclo[2.2.2]octano; no es nueva.

9. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/04118	1 a 3	Novedad

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 (5), 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

26 FEB. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 456	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---