

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C.

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098249- -00004-0000

Fecha: 2011-05-31 15:44:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

REF: Expediente No.

07-098.249

Patente de Invención:

**“PROCESO DE OBTENCION DE
COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-
METOXIFENIL)-1,3-**

**DIHIDROXICICLOHEXANO, SUS SALES DE
ACIDOS FOSFORICOS, EN ESPECIAL
ACIDOS DIFOSFORICOS Y/O ACIDOS
ORTOFOSFORICOS Y SUS MEDIOS DE
REACCION”**

PCT:

PCT/EP2006/001547

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 04553 Y CONCEPTO TECNICO NO. 595 NOTIFICADO EL

11 DE MARZO DE 2011.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.04553 y Concepto Técnico No.595, notificado por fijación en lista de 11 de marzo de 2011, me permito:

Manifiestar

1. Nuevo Titulo

El examinador indica que el titulo no corresponde con el objeto de la solicitud; por lo tanto se modifica el título así:

**PROCESO DE OBTENCION DE COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-
METOXIFENIL)-1,3-DIHIDROXICICLOHEXANO, SUS SALES DE ACIDOS FOSFORICOS,
EN ESPECIAL ACIDOS DIFOSFORICOS Y/O ACIDOS ORTOFOSFORICOS Y SUS
MEDIOS DE REACCION**

2. Modificaciones al Capítulo de Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan de manera clara y concisa el objeto de lo que se desea reclamar. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

3. Determinación del Estado de la Técnica – Novedad y Análisis de Patentabilidad – Nivel Inventivo

Determinación del Estado de la Técnica – Novedad

La presente invención describe sales de fosfato de compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol correspondiente a la fórmula I así como también diferentes formas cristalinas (polimorfos) de sal de ortofosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi- fenil)ciclohexano-1,3-diol. Las sales de fosfato así como también las formas cristalinas específicas no han sido descritas como tal en el arte previo. Por lo tanto, la materia que se reivindica actualmente es novedosa.

En consecuencia, el Examinador ya ha reconocido la novedad de todas las reivindicaciones independientes que figuran en la presente solicitud de patente.

Interpretamos que todas las reivindicaciones que directa o indirectamente se refieren a las reivindicaciones para las cuales se reconoció novedad también se consideran novedosas, incluyendo las reivindicaciones 43-46 relacionadas con medicamentos.

4. Análisis de Patentabilidad - Nivel Inventivo

4.1 El Examinador opina que las sales de fosfato de la fórmula I reivindicadas actualmente no involucrarían un nivel inventivo en opinión de D1 (US 5.733.936, correspondiente a EP 0753506, ya citada en la presente solicitud) y D3 (MXPA03007467A correspondiente a WO 02/066026).

La presente solicitud reivindicada es una sal fosfórica de 6-dimetilaminometil -1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxíciclohexano. Se ha establecido inesperada y sorprendentemente que esta sal reivindicada inventivamente muestra una extraordinaria combinación de propiedades, incluyendo la efectividad analgésica, la estabilidad polimórfica, baja higroscopicidad, absorción y liberación constante de agua, excelente estabilidad de almacenamiento que la hace extraordinariamente apropiada para su uso en formulaciones farmacéuticas

D1 el cual es considerado por el Examinador el más cercano del arte previo, describe un amplio espectro de compuestos 6-dimetilaminometil-1- fenilciclohexano que tienen actividad analgésica. Se incluyó entre los numerosos ejemplos de dichos compuestos a la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-098249

Página 3 de 10

sal de clorhidrato de 6-dimetilaminometil- 1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidrox ciclohexano (cf. ejemplo 19). Dicha referencia describe en forma más detallada que los compuestos descritos en éste pueden ser convertidos a sales con ácidos fisiológicamente compatibles y enumera una serie de ácidos apropiados. No se mencionan sales con ácidos fosfóricos. Los clorhidratos son los únicos ejemplos de sales.

D3 describe un medicamento que contiene el racemato de tramadol en forma de liberación lenta y el enantiómero (+) de tramadol en forma de liberación inmediata. D3 describe con más detalle que al menos uno de los componentes del ingrediente activo, el racemato o el enantiómero (+) de tramadol, puede estar en forma de al menos una sal fisiológicamente tolerada. Se menciona en una lista muy extensa de posibles sales de fosfato. En la solicitud no se dan ejemplos específicos de sales de ácido fosfórico.

La presente solicitud reivindicada actualmente está dirigida específicamente a la sal fosfórica de un compuesto específico 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano, es decir, la sal fosfórica de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3- dihidroxiciclohexano. Aun cuando D1 describe la sal de clorhidrato de dicho compuesto, éste no describe ni hace mención a la posibilidad de una sal con ácido fosfórico. Además, D1 no singulariza el compuesto base específico 6-dimetilammomethyl-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano de entre los varios compuestos 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano descritos en éste.

D3 se refiere a un medicamento que comprende el racemato o el enantiómero (+) de tramadol, y por lo tanto un compuesto con una estructura molecular diferente. Si bien dicha referencia menciona el fosfato como una posible sal en una lista muy extensa de sales, ésta no contiene información que apunta específicamente a la sal de ácido fosfórico. En consecuencia, D3 no ofrece ninguna orientación en cuanto a que las sales sean apropiadas para compuestos 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano, especialmente para e- dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)- 1,3-dihidroxiciclohexano.

Una persona perita en el arte no puede predecir si una sal podría tener propiedades adecuadas para producir una formulación farmacéutica estable y consistente. Esto está confirmado indirectamente, por ejemplo por D1, que depende por completo de las sales de clorhidrato que producen un gran número de polimorfos interconvertibles y también tienen una pronunciada tendencia a absorber y liberar el agua, que las hacen no adecuadas para uso farmacéutico, a pesar de su buena actividad farmacológica [cf. por ejemplo, página 7, último párrafo de la página 8, primera párrafo y página 20, 1er párrafo de la página 25, 1er párrafo del presente WO 2006/089707].

Por otra parte, las sales de ácido fosfórico actualmente reivindicadas poseen excelentes propiedades superiores e inesperadas. Esto queda demostrado por la gran cantidad de datos de ensayos comparativos de la presente invención con relación a la técnica más cercana, a saber, el clorhidrato de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidroxiciclohexano de acuerdo con D1 [cf. Por ejemplo, página 20, 1er párrafo página 25, 1er párrafo para el clorhidrato y página 25, 2do párrafo página 32, 1er párrafo para la sal con ácido fosfórico].

Los resultados de estos ensayos muestran en forma clara que la sal de ácido fosfórico de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3- dihidroxiciclohexano reivindicada

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-098249

Página 4 de 10

muestra una estabilidad polimórfica superior, higroscopicidad y liberación de agua significativamente menor y estabilidad de almacenamiento sustancialmente mejor que el compuesto del arte previo más cercano.

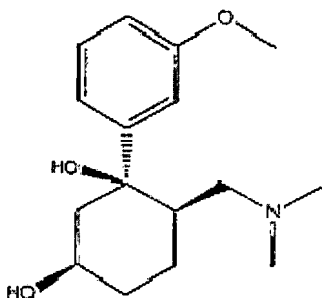
Estos resultados fueron inesperados y sorprendentes para aquellas personas peritas en el arte.

De este modo, la sal de ácido fosfórico de 6-dimetilaminometil- 1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidroxiciclohexano reivindicada actualmente no sólo es novedosa sino que también involucra un nivel inventivo en base al arte previo citado.

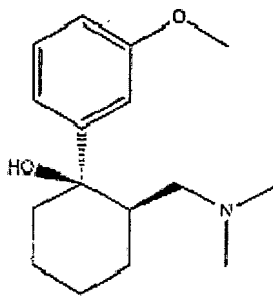
Adicionalmente, nos permitimos indicar que uno de los inventores, Michael Gruss, presento evidencia adicional de lo que se refiere a la estabilidad polimórfica superior, la absorción y liberación constante de agua y la estabilidad de almacenamiento muy superior de las sales reivindicadas actualmente en comparación con la sal de clorhidrato del arte previo más cercano, se proporcionaron más declaraciones que presentan aspectos útiles adicionales para demostrar la presencia de un nivel inventivo.

4.2 Un aspecto adicional que podría ser particularmente útil en lo que respecta a la referencia D3 citada por el Examinador, podría ser el siguiente experimento de cristalización.

Según lo observado por el Examinador, la estructura de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano es similar a la estructura química del conocido compuesto analgésico tramadol de acuerdo a la referencia D3 como se puede ver en las siguientes fórmulas químicas:



(1RS,3RS,6RS)-B-dimetilamino-
metil-1-(3-metoxifenil)-1,3-
dihidroxi-ciclohexano



Tramadol

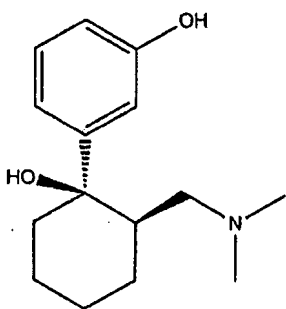
Otros compuestos similares son metabolito (+)-M1 de tramadol y 3-[(1R,2R)-2-dimetilaminometilciclohexil] fenol que tienen las siguientes fórmulas:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

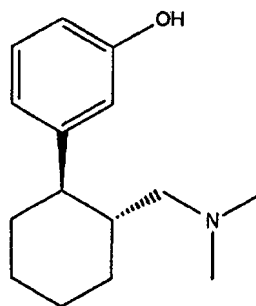
ABOGADOS

Expediente No. 07-098249

Página 5 de 10



(+)-M1 metabolito de tramadol



3-[(1 R,2R)-2-dimetilamino-
metilciclohexil]fenol

El comportamiento de cristalización de cada uno de los anteriores cuatro compuestos estructuralmente similares con el ácido fosfórico fue analizado mediante el procedimiento siguiente.

Un gramo del compuesto base fue suspendido o disuelto en 5 ml de etanol y luego se enfrió en un baño de hielo. Luego, al ser agitado, se agregó gota a gota la solución en agua del ácido ortofosfórico (2,125 mol / L) en un plazo de 10 minutos, manteniendo la temperatura de 0 a 10°C. Los precipitados sólidos se filtraron, se lavaron con 3 ml de etanol pre-enfriado, y secaron a 40°C y 6 mbar durante 1 hora.

Para mezclas de reacción donde no se produjo precipitación, el disolvente se quitó al vacío.

El análisis de ¹H-RMN mostró una formación de sal en cada caso, pero los productos resultantes fueron muy diferentes.

Con ortofosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclo-hexano, una sal cristalina blanca de ortofosfato formada espontáneamente. El siguiente análisis de difracción de rayos X mostró que el precipitado era una sal cristalina de ortofosfato (1RS,3RS,6RS)-6- dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi- ciclohexano.

Con cada tramadol, el metabolito (+)-M1 de tramadol, y el 3-[(1R,2R)-2-dimetilaminometilciclohexil]fenol, no se produjo ninguna precipitación, ya sea espontáneamente o después de 16 horas de congelamiento en el refrigerador de 4 a 8°C por un periodo de 16 horas, y el solvente removido al vacío para obtener un producto sólido. En cada caso, la evaporación produjo un material espumoso, higroscópico delicuescente, que el análisis de rayos X indicó que era un material amorfo. La determinación gravimétrica de la producción indica la ocurrencia de 15 a 20% de moléculas de disolvente para 3 - [(1R,2R) -2 - dimetilaminometil-ciclohexil] fenol y (+)-M1-tramadol, respectivamente.

Debido a que un químico farmacéutico conocedor en la materia sabe que el ácido fosfórico no produce una sal cristalina estructuralmente similar con el metabolito (+)-M1 de tramadol y 3 - [(1R,2R)-2-dimetilaminometilciclohexil] fenol, un conocedor de la materia no esperaría que el ácido fosfórico podría producir una sal cristalina con (1RS,3RS,6RS)-6-

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 07-098249
Pagina 6 de 10

dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano. En su lugar, el experto en la materia esperaría lo contrario y es poco probable que seleccione el ácido fosfórico para hacer una sal de RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano.

La formación espontánea de una sal cristalina sustancialmente pura de (1 RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi- ciclohexano con ácido fosfórico no podría haberse esperado o pronosticado en modo alguno por un químico farmacéutico experto y sólo puede ser considerado como un resultado inesperado y sorprendente.

4.3 Por otra parte, se comprobó sorprendentemente que el diastereómero (1RS,3RS,6RS) esperado se enriquece al ser precipitado como una sal de fosfato monohidrato de una mezcla que comprende dicho diastereómero, que también debe ser considerado sorprendente e inesperado por un experto en la materia. En detalle:

Los experimentos se llevaron a cabo para investigar el comportamiento de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)- ciclohexano-1,3-diol con Ácido clorhídrico y ácido fosfórico. Además del deseado diastereómero (1RS,3RS,6RS), un proceso de síntesis para producir 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol rinde cantidades sustanciales de diastereómero no deseado (1RS,3SR,6RS). Esta mezcla se disolvió en etanol y ácido fosfórico (85%) se añadió gota a gota en refrigeración. Una segunda porción de la misma mezcla inicial también se disolvió en acetona con una pequeña cantidad de agua, y se agregó trimetilclorosilano con refrigeración para generar acido clorhídrico (HCl).

Como un control cruzado, una segunda mezcla de diastereómeros se disolvió en acetona y ácido fosfórico (85%) se añadió gota a gota en refrigeración. Una segunda porción de esta mezcla inicial también se disolvió en etanol con una pequeña cantidad de agua y trimetilclorosilano y se añadió con refrigeración para generar ácido clorhídrico (HCl).

Los precipitados resultantes se analizaron para determinar la distribución de los diastereómeros. Las distribuciones porcentuales de los diastereómeros no deseados con impurezas se indican entre paréntesis. Los resultados se muestran en las tablas siguientes

Precipitación como sal de ácido clorhídrico en etanol		
	Composición de material inicial	Composición de precipitado
Diastereómero deseado (1RS,3RS,6RS)	69,37% (76,5%)	69,76% (71,8%)
Diastereómero no-deseado (1RS,3SR,6RS)	21, 34% (23,5%)	27,36% (28,2%)
Suma de impurezas	7,49%	2,83%
Precipitación como sal de fosfato monohidrato en etanol		
	Composición de material inicial	Composición de precipitado

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 07-098249
Pagina 7 de 10

Diastereómero deseado (1RS,3RS,6RS)	52,66% (76,4%)	86,18% (98%)
Diastereómero no-deseado (1RS,3SR,6RS)	16,28% (23,6%)	1,76% (2%)
Suma de impurezas	28,54 %	11,36%
Precipitación como sal de ácido clorhídrico de acetona		
	Composición de material inicial	Composición de Precipitado
Diastereómero deseado (1RS,3RS,6RS)	52,66% (76,4%)	67,63% (73,9%)
Diastereómero no-deseado (1RS,3SR,6RS)	16,28% (23,6%)	23,89% (26,1%)
Suma de impurezas	28,54%	6,75%
Precipitación como sal de fosfato monohidrato de acetona		
	Composición de material inicial	Composición de Precipitado
Diastereómero deseado (1RS,3RS,6RS)	69,37% (76,5%)	95,09% (96,7%)
Diastereómero no-deseado (1RS,3SR,6RS)	21,34% (23,5%)	3,24% (3,3%)
Suma de impurezas	7,49%	1,15%

Como se puede observar en las tablas anteriores, la precipitación con HCl no produjo una disminución significativa en la concentración del diastereómero no deseado, y en el caso de la precipitación como una sal de ácido clorhídrico desde etanol, la proporción del diastereómero no deseado- aumentó efectivamente.

Por el contrario, la precipitación con ácido fosfórico produjo un producto enriquecido en gran medida con enantiómero deseado.

El enriquecimiento del compuesto deseado (1RS,3RS,6RS) en precipitación como una sal de fosfato monohidrato de la mezcla fue sorprendente y no podría haber sido esperada por una persona conocedora de la materia.

El hecho que el diastereómero deseado (1RS,3RS,6RS) de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ortofosfato ciclohexano preferentemente cristaliza a partir de una mezcla de los diastereómeros (1RS,3RS,6RS) y (1RS,3SR,6RS) principalmente como una sal purificada (1RS,3RS,6RS) con el ácido fosfórico, es una gran ventaja en la producción de una composición farmacéutica útil. Este resultado superior no podría haber sido esperado o previsto de ninguna manera por un químico farmacéutico especializado, y sólo puede ser considerado como un resultado inesperado y sorprendente.

4.4 Por otra parte, un perito externo contratado por nuestra empresa proveyó los siguientes argumentos adicionales por los cuales un químico rehuiría la selección de ácido fosfórico para formar la sal reivindicada actualmente (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)- ciclohexano-1,3-diol.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-098249

Página 8 de 10

Aún cuando las propiedades de las sales formadas con diferentes ácidos por lo general no son impredecibles, hay algunas consideraciones químicas generales que un químico perito debe tomar en cuenta en la selección de un ácido para formar una sal con un compuesto dado. Estas incluyen las fuerzas relativas del ácido y del compuesto base del cual se debe formar la sal, las posibilidades de reacciones secundarias y/o la formación de subproductos no deseados, y cualquier tendencia hacia la formación de aductos. Así, al examinar qué ácido puede ser utilizado para formar una sal con dicho compuesto ciclohexanodiol amino-sustituido, un químico perito debe tener en cuenta una variedad de factores que incluyen: (1) si el ácido es un ácido fuerte adecuado o no, (2) si el ácido interactuará o no preferentemente con el grupo funcional amino deseado, (3) si el ácido inducirá o no reacciones secundarias no deseadas, y (4) si el ácido se co-cristalizará o no con la sal deseada. En el caso de un compuesto ciclohexanodiol amino-sustituido, cada una de estas consideraciones podría desincentivar a un profesional calificado para tratar de usar el ácido fosfórico.

Para formar una sal estable de forma confiable debe haber una diferencia de al menos dos, y preferiblemente tres, unidades pK_a entre el grupo ionizable y el contra-ión previsto. En un caso general, sin un conocimiento detallado de la sustancia que debe ser protonada, el ácido que se utiliza, por tanto, debe ser el más fuerte posible. La primera desprotonación del ácido fosfórico sólo representa un ácido medianamente fuerte ($pK_a = 2,12$). Esto es mucho más débil que el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o la primera etapa de disociación del ácido sulfúrico y aún más débil que el sulfato de hidrógeno ($pK_a = 1,92$), que es la segunda etapa de disociación del ácido sulfúrico. También es más débil que el más fuerte de los ácidos orgánicos no halogenados como el ácido oxálico ($pK_a = 1,46$), el ácido maleico ($pK_a = 1,9$), la arginina ($pK_a = 2,01$) o asparagina ($pK_a = 2,02$). Por supuesto, las etapas posteriores de desprotonación del ácido fosfórico son aún más débiles. Por lo tanto, con respecto a la fuerza del ácido, el ácido fosfórico no tiene una posición preferida.

El P_4O_{10} , frecuentemente formulado como P_2O_5 representa un agente de la deshidratación fácilmente disponible en el laboratorio. En disolventes orgánicos, un químico asocia los efectos de deshidratación no sólo con anhídridos de ácido fosfórico, sino también con el ácido fosfórico mismo. Un experimento común llevado a cabo en muchos laboratorios universitarios en la enseñanza de la química es la eliminación del agua del ciclohexanol para formar la olefina correspondiente, el ciclohexeno. Los procedimientos estándares de laboratorio para estos experimentos pueden ser fácilmente encontrados en Internet. El ciclohexanol es un sustrato especialmente apropiado para esta reacción. La eliminación de agua se produce más fácilmente en alcoholes secundarios y sobre todo en alcoholes terciarios que en los alcoholes primarios, debido a la mejor estabilización de los iones intermediarios de carbenio que lo forman. Es sabido que el ácido fosfórico es particularmente apropiado para la inducción de la deshidratación de alcoholes desde el comienzo del siglo 20. En un típico experimento de laboratorio, la deshidratación se lleva a cabo únicamente con el ácido fosfórico, sin agregar ningún agente de deshidratación adicional y también sin la adición de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado. Debido a que el compuesto activo de la presente invención tiene una estructura de ciclohexano con las dos funciones secundarias y terciarias de alcohol, un profesional calificado no seleccionaría ácido fosfórico para formar una sal con dicho compuesto, ya que está la posibilidad real de que podría inducir una deshidratación no deseada del ciclohexanol del compuesto.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-098249

Página 9 de 10

Hay buenas razones por las que el término "fosfatos" trae a la mente de un químico esteres en lugar de sales. En el caso del compuesto ciclohexano diol de la presente invención es fácilmente posible para el ácido fosfórico someterse a esterificación con uno o ambos de los grupos hidroxí así como también la formación de sal por protonación del átomo de nitrógeno básico.

Las descripciones en la literatura técnica de la síntesis de esteres de ácido fosfórico se inician no sólo con derivados del ácido activado, sino también directamente a partir de ácido fosfórico. Por ejemplo, el éster del ácido fosfórico monobencílico puede ser producido por el alcohol y el ácido fosfórico de bencilo. Los textos de química disponibles describen la esterificación como una reacción de equilibrio entre el ácido y el alcohol con eliminación de agua.

En vista de la naturaleza de equilibrio de la reacción, una reacción directa entre el ácido fosfórico y un alcohol no es a menudo el método de síntesis de elección para la producción de un éster del ácido fosfórico. Pero por otro lado, fácilmente se puede producir durante las reacciones que no están destinadas a producir esteres, que los esteres de ácido fosfórico se forman como subproductos. Debido a la posibilidad muy real de que el ácido fosfórico puede formar subproductos de esteres no deseados con las funciones de alcohol de diol ciclohexano de la invención, un químico perito probablemente no seleccionaría el ácido fosfórico para formar una sal con dicho compuesto.

Las consideraciones expuestas anteriormente significan que la producción de una sal con ácido fosfórico está sujeta a una serie de desventajas y complicaciones y se requiere una cuidadosa planificación y la adopción de medidas cautelares que no sería necesario en la producción de una sal con, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, por lo tanto, el ácido fosfórico no sería una opción obvia en el laboratorio para formar una sal con el compuesto dimetilaminometil ciclohexanodiol de la invención.

Aunque la formación de la sal puede ser predecible, porque las características y propiedades de las sales son impredecibles, un químico perito no puede saber una sal produciría una forma cristalina estable, y particularmente no podría saber si una forma cristalina podría ser producida con cualquier ácido que mostrara la estabilidad polimórfica superior, higroscopicidad baja, constante absorción y liberación de agua y una excelente estabilidad de almacenamiento atribuido a la sal de fosfato de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil) -1,3 - dihidroxíciclohexano. Es imposible que un químico perito pudiera esperar o predecir dicho resultado.

Debido a que la acidez del ácido fosfórico es comparativamente más débil que otros ácidos disponibles, el uso conocido de ácido fosfórico como agente deshidratante de alcoholes, la propensión del ácido fosfórico para formar esteres con compuestos hidroxí, y la tendencia conocida del ácido fosfórico para formar aductos, sales con ácido fosfórico no serían una opción lógica para una composición farmacéutica de 6-dimetilaminometil -1 - (3-metoxifenil) -1,3-dihidroxi-ciclohexano. Más bien, la química del ácido fosfórico podría alejar a un químico perito de la selección de ácido fosfórico para formar una sal con dicho compuesto de dihidroxí ciclohexano.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 07-098249
Pagina 10 de 10

Por otra parte, es una práctica bien establecida en muchas jurisdicciones de todo el mundo, que las sales distintivas y las formas cristalinas distintivas pueden ser patentadas, siempre que sean nuevas y tengan una propiedad característica, por ejemplo, una propiedad ventajosa que no puede deducirse del arte previo.

Como ha expuesto anteriormente y de una manera amplia, la sal reivindicada en la presente invención tiene una sorprendente combinación inesperada y destacada de propiedades que la hacen especialmente apropiada para su uso en formulaciones farmacéuticas. Así, la sal reivindicada no sólo es nueva, sino también cumple con el requisito de nivel inventivo. En consecuencia, las diferentes formas polimórficas así también la forma amorfa según se reivindica en la presente solicitud, son también nuevas e inventivas como son los métodos para la producción de sal y de estas formas y medicamentos que contienen estos ingredientes activos.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

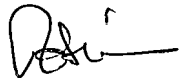
Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación y lo expuesto anteriormente, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

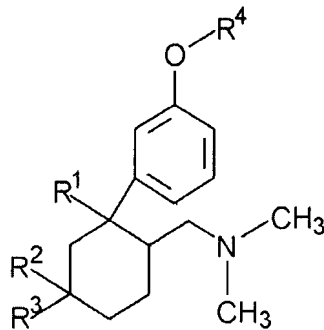
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

1249/P000682

REIVINDICACIONES

1. Compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxiciclohexano de la fórmula (I).



(I)

CARACTERIZADOS porque:

R^1 es OH y

R^2 es OH y R^3 es H ó

R^3 es OH y R^2 es H, y

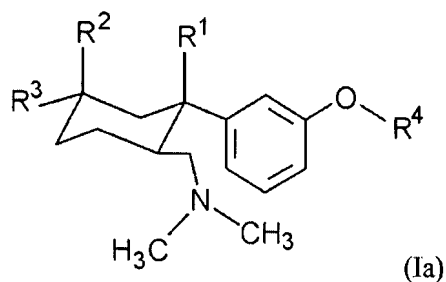
R^4 es CH_3 ,

en forma de sus sales de ácidos fosfóricos, preferentemente ácidos difosfóricos y/o ácidos ortofosfóricos.

2. Sales fosfato de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque el ácido fosfórico es el ácido ortofosfórico.

3. Sales fosfatos de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADAS porque los compuestos (I) en las sales tienen la configuración de la fórmula

la.



4. Sales fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADAS porque R^1 y R^2 significan cada uno OH, R^3 significa H y R^4 significa CH_3 .
5. Sales fosfatos de acuerdo a la reivindicación 4, CARACTERIZADAS porque tienen la forma de una mezcla racémica, en particular de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetil-aminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol.
6. Sales fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADAS porque como compuesto de la fórmula (I) está presente el (+)-(1R,3R,6R), -6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol o (-)-(1R,3R,6R), -6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol.
7. Procedimiento para preparar una sal fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de no sal, con ácido fosfórico en un medio de reacción.
8. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar el clorhidrato de (I) o la base libre de (I) en ácido fosfórico, preferentemente en la relación molar de (I) con respecto del ácido fosfórico de 2:1 hasta 1:2, de particular preferencia de 1,5:1 hasta 1:1,5, en especial de 1,1:1 hasta 1:1,1.

9. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7 u 8, CARACTERIZADO porque la base (I) se suspende, a 10-40°C, preferentemente 20-30°C, más preferentemente opcionalmente 25°C en alcohol, preferentemente isopropanol y/o etanol, en especial etanol, y se hace reaccionar con ácido fosfórico diluido, se agita a 0-10°C, preferentemente 5-7°C y eventualmente se recubre con la sal fosfato de (I) a 0-10°C, de preferencia 5-7°C.
10. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo comprendiendo uno o ambos reflejos siguientes: 30,0 y 33,7 (cada uno +/- 0,2 2 θ).
11. Polimorfo A de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque, además, presenta uno o varios de los siguientes reflejos: 4,6, 13,8, 15,6, 15,9, 18,0, 18,4, 19,1, 19,6, 21,6, 24,8 y 32,0 (cada uno +/- 0,2 2 θ).
12. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo que contiene una o ambas de las siguientes reflexiones: 30,0 y 33,7 (en cada caso $\pm$ 0,2 2teta), medido con radiación CuKalfa.
13. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque comprende un espectro de Raman que presenta una o varias de las señales siguientes: 2912, 3020 y 3060 (cada uno en cm⁻¹ $\pm$ 4 cm⁻¹).

14. Polimorfo A de acuerdo a la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o varias de las siguientes señales: 2843, 2922, 2966 y 3089 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).

5

15. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman medido con una longitud de excitación de 1064 nm.

10

16. Procedimiento para preparar un polimorfo A, de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 10-15, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, con ácido ortofosfórico en un medio de reacción y luego se purifica y aísla opcionalmente el polimorfo A obtenido.

15

17. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque se hace el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, y el ácido fosfórico en la relación molar de 2:1 hasta 1:2, preferentemente de 1,5:1 hasta 1:1,5; de particular preferencia de 1,1:1 hasta 1:1,1.

20

18. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 16 ó 17, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una temperatura de 10-40 °C, preferentemente 20-30°C, de particular preferencia alrededor de 25 °C.

25

19. Procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 18, CARACTERIZADO porque como medio de reacción se tiene alcohol,

opcionalmente mezclado con agua, preferentemente isopropanol y/o etanol
opcionalmente en mezcla con agua, de particular preferencia, etanol
opcionalmente mezclado con agua.

- 5 20. Procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 19,
CARACTERIZADO porque la mezcla formada por (1RS,3RS,6RS)-6-
dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, y el ácido fosfórico se
agita a la temperatura de 0-10 °C, preferentemente 5-7 °C, y opcionalmente
se siembra con polimorfo A a 0-10 °C, de preferencia 5-7 °C.
- 10
21. Polimorfo A, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un
procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 20.
22. Polimorfo B de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-
15 metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un
diagrama de difracción en polvo que comprende uno o varios de los reflejos
siguientes: 17,0 17,4 y 29,2 (cada uno $\pm 0,2$ 2 θ).
23. Polimorfo B de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque,
20 además, presenta uno o varios de los siguientes reflejos: 4,3, 14,6, 15,2, 15,6,
19,0 y 31,6 (cada uno $\pm 0,2$ 2 θ).
24. Polimorfo B de la sal orto-fosfato de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-
(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 22,
25 CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo,
determinado mediante radiación CuKalfa.

25. Polimorfo B de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman el cual comprende una o ambas señales siguientes: 2940 y 3070 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).
26. Polimorfo B de acuerdo a la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o varias señales: 2839, 2964 y 3084 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).
27. Polimorfo B de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman con una longitud de onda de excitación de 1064 nm.
28. Procedimiento para preparar el polimorfo B de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 22 hasta 27, CARACTERIZADO porque se agita el polimorfo A en acetonitrilo o en un medio basado en acetonitrilo, opcionalmente a temperatura aumentada, y se aísla el polimorfo B obtenido.
29. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque el medio basado en acetonitrilo contiene más de 50%, en volumen, preferentemente igual o mayor que un 75%, en volumen, de acetonitrilo.
30. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 28 ó 29, CARACTERIZADO porque el medio contiene, fuera de acetonitrilo, un alcohol, preferentemente, etanol.

31. Procedimiento de acuerdo a una o varias reivindicaciones 28-30, CARACTERIZADO porque la reacción al polimorfo B, se realiza a una temperatura de 10 hasta 60°C, preferentemente 20 hasta 50°C.
- 5 32. Procedimiento de acuerdo a una o varias reivindicaciones 28-31, CARACTERIZADO porque después de aislar el polimorfo B, se seca a una temperatura igual o inferior a 60°C, preferentemente al o inferior a 40°C, opcionalmente a presión reducida.
- 10 33. Polimorfo B, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 28-32.
34. Polimorfo C, de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un
15 diagrama de difracción en polvo que comprende a uno a ambas reflexiones siguientes: 10,7 y 11,4 (cada uno +/- 0,2 2θ).
35. Polimorfo C de acuerdo a la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o ambas reflexiones siguientes: 16,7 y 18,8 (cada uno
20 +/- 0,2 2θ).
36. Polimorfo C de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo,
25 determinado mediante radiación CuKalfa.
37. Polimorfo C de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de acuerdo a la reivindicación 34,

CARACTERIZADO porque presenta uno o varias de los máximos medidos en el diagrama de difracción en polvo, determinado mediante radiación CuKalfa.

38. Procedimiento para preparar el polimorfo C de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 34-37, CARACTERIZADO porque se suspenden menos 10 miligramos de la sal ortofosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, durante 2 días a 50°C en acetonitrilo, se filtra la solución sobrenadante, se evapora lentamente el acetonitrilo y el sólido obtenido se seca durante un día a temperatura ambiente en el vacío.

39. Polimorfo C, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 38.

40. Polimorfo "amorfo" C de la sal ortofosfato polimorfo C de la sal ortofosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo, determinado mediante radiación CuKalfa.

41. Procedimiento para preparar el polimorfo amorfo" de acuerdo a la reivindicación 40, CARACTERIZADO porque, el polimorfo B se seca a una temperatura superior a 50°C, preferentemente a presión reducida.

42. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 41, CARACTERIZADO porque el polimorfo B se seca en el vacío durante un período igual o superior a 48 horas, de particular preferencia igual o superior a 72 horas a una temperatura de más de 60°C, preferentemente de alrededor de 68°C.

43. Polimorfo "amorfo", CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 41 ó 42.
- 5 44. Medicamento, CARACTERIZADO porque contiene por lo menos una sal de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, 10-15, 21-27, 33-37, 39-40 y 43, y opcionalmente una o varias sustancias auxiliares fisiológicamente tolerables.
- 10 45. Medicamento de acuerdo a la reivindicación 44, CARACTERIZADO porque el mencionado medicamento contiene uno o varios, preferentemente un polimorfo relacionado entre el o de las Formas A, B, C y "amorfo" de acuerdo a uno o varias de las reivindicaciones anteriores, de preferencia la Forma A.
- 15 46. Medicamento de acuerdo a la reivindicación 44 ó 45, CARACTERIZADO porque es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, de preferencia el dolor seleccionado del grupo formado por el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, dolor visceral y dolor debido a inflamaciones; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la esclerosis múltiple, morbus
- 20 Alzheimer, morbus Parkinson, y morbus Huntington; enfermedades cognitivas o del conocimiento, en particular, el síndrome de deficiencia del conocimiento, en particular el síndrome de déficit atencional (ADS); estado de temor; ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito, esquizofrenia; isquemia cerebral; espasmos musculares, calambres y
- 25 alteraciones de la alimentación de los alimentos, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia del alcohol; dependencia de los medicamentos; dependencia de las drogas y de preferencia, nicotina y/o cocaína;

- alcoholismo; mal uso de medicamentos; mal uso de las drogas, de preferencia nicotina y/o cocaína; síntomas de desacostumbramiento de la dependencia del alcohol, los medicamentos y/o drogas (en particular, nicotina y/o cocaína); desarrollo de tolerancia frente a los medicamentos, preferentemente frente a los opcionales naturales o sintéticos; síndrome de reflujo del estómago-esófago para la diuresis; para la antiuresis de sodio; para influenciar el sistema cardiovascular, para aumentar el estado de vigilancia, para aumentar la libido, para modular la actividad del movimiento o para la anestesia local.
- 5