

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-236625-00007-0000

Fecha: 2014-11-06 16:21:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-236.625

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SALES DE 2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINA SUSTITUIDA"

Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000181

der Agudelo
dos A. Parra
in F. Acosta
drés Rincón
ica Guevara
és Alvarado
C. Calderón
uricio Ávila
J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 9952, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 033

DE FECHA 19 DE AGOSTO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 07 de Mayo de 2014.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 8, 9 y 10;
- se eliminaron los términos "solvatos", "hidratos" y "formas cristalinas" de las Reivindicaciones 1 y 2;
- se modificó la Reivindicación 2, la cual ahora reclama la sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de la Fórmula (II) por medio del espectro IR de acuerdo con la figura 1, el espectro Ramán de acuerdo con la figura 2 y el espectro 13C-RMN de acuerdo con la figura 5;
- se eliminó la expresión "preferentemente" de la Reivindicación 3;

- se cambió la redacción de las Reivindicaciones 4, 5 y 6 con el fin de brindar mayor claridad y se limitó a su vez el alcance de dichas Reivindicaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 9 y 10 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron eliminadas completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque hacen referencia a un "solvato", "hidrato" o "forma cristalina", pero estos no se caracterizan apropiadamente debido a que no presentan los patrones de difracción de rayos X, las espectroscopías Raman, IR y RMN-C¹³, o los métodos de análisis térmico. La Examinadora por tanto solicita eliminar dichas expresiones o definir los polimorfos mediante los patrones mencionados (IR, Raman, RMN-C¹³, etc);
- las Reivindicaciones 3, 4 y 5 no son claras cuando emplean los términos "preferentemente", "tal como", "por ejemplo", "opcionalmente", entre otros, porque son imprecisos y no son limitativos, no permitiendo limitar la invención ni distinguirla del estado de la técnica. La Examinadora sugiere eliminar dichos términos del Capítulo Reivindicatorio;
- las Reivindicaciones 8 y 9 no son claras cuando emplean los términos "un agente farmacéutico adicional" y "uno o más agentes farmacéuticos adicionales" porque al no definir los componentes de la composición por un compuesto específico, hacen que se obtengan un número indefinido de composiciones y combinaciones que no encuentran soporte en la descripción. La Examinadora sugiere eliminar dichas expresiones del Capítulo Reivindicatorio;
- Las Reivindicaciones 9 y 10 no están soportadas en el Capítulo Descriptivo toda vez que en ninguna parte de la misma se ejemplifica la combinación de la sal de la invención con otro principio activo, sólo se hace alusión a un conjunto de

principios activos "que se pueden administrar como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos..." en el contexto de "Terapias que usan la sal de la presente invención: uno o más agentes farmacéuticos adicionales" (págs. 69 – 78), lo que demuestra que dichas reivindicaciones se refieren a un método de tratamiento, por lo que se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

ii) Con respecto a la claridad de las Reivindicaciones 1 y 2, los términos "solvatos", "hidratos" y "formas cristalinas" han sido eliminados.

De este modo, y con el ánimo de facilitar el trámite, en la Reivindicación 2, se definió la sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de la Fórmula (II) según los siguientes espectros característicos: el espectro IR de acuerdo con la figura 1, el espectro Raman de acuerdo con la figura 2 y el espectro RMN- C^{13} de acuerdo con la figura 5.

Adicional a lo anterior, es importante señalar que en la página 16 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud se menciona la posibilidad de obtener dichos solvatos e hidratos de estas sales así como sus formas cristalinas. Dicha página menciona que:

- Los resultados de XRPD son consistentes con los sólidos formados siendo cristalino.
- Los resultados de IC son consistentes con la formación del diclorhidrato.
- Los resultados de TGA son consistentes con los sólidos que contienen entre 13 y 14% de solvente y/o agua.
- HPLC analítica % en peso de DS es consistente con sólidos de diclorhidrato que contienen entre 13 y 14% de solvente y/o agua. El área de integración de HPLC muestra 2,2% de impureza.

Sin embargo, el espectro XRPD no ha sido descrito con referencia a sus picos característicos en el ángulo 2θ ni representado por medio de una figura. No obstante, la presente solicitud provee varios espectros característicos que identifican la presente sal, razón por la cual, la nueva Reivindicación 2 se definió por medio de la referencia al espectro IR de acuerdo con la figura 1, al espectro Ramán de acuerdo con la figura 2 y al espectro ^{13}C -RMN de acuerdo con la figura

5. Al respecto, el Capítulo Descriptivo describe las condiciones de medida de cada una de estas técnicas y además los resultados obtenidos se indican en las respectivas figuras 1, 2 y 5.

iii) Ahora bien, en relación a la claridad de las Reivindicaciones 3, 4 y 5, los términos “preferentemente”, “tal como”, “por ejemplo” y “opcionalmente” fueron eliminados, de acuerdo con las recomendaciones de la Examinadora.

iv) Finalmente, y como ya lo reseñaba en el primer punto del presente memorial, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se han eliminado las Reivindicaciones 8 y 9 superando así la objeción de falta de claridad expuesta por parte de la Examinadora.

v) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2008/070150 (D1), EP 2168582 (D2), WO2010/034414 (D3) y el libro Handbook of Pharmaceutical Salts (D4) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) La Examinadora argumenta que D1, D2 y D3 divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. La Examinadora muestra la tabla comparativa entre las características esenciales de la Reivindicación 1 y D1, D2 y D3, así:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Sal diclorhidrato de	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal de ácido clorhídrico
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	De diversos compuestos (págs. 289-290)

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la invención y D1, D2 y D3, consiste en que la presente invención divulga de manera expresa que la sal formada es la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. El efecto que logra el incluir esta característica es

que proporciona una sal estable y soluble del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como: "la necesidad de suministrar sales estables y solubles del 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida".

Sin embargo, la Examinadora argumenta que la formación de sales con el ácido clorhídrico, y otros ácidos del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida ya había sido divulgada en D1, D2 o D3.

Por otro lado, La Examinadora sostiene que D4 enseña que:

- el ácido clorhídrico se utiliza para la formación de sales farmacéuticamente aceptables;
- la velocidad de disolución de fármacos que son ácidos o bases débiles poco solubles se mejora y es uno de los principales motivos para la formación de sales;
- la selección y la preparación de una sal adecuada da la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos, lo que permite el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros;
- la elección de una sal en particular está determinada por la acidez o basicidad del grupo ionizable, la seguridad del grupo potencial para la formación de la sal (contra-ion), indicaciones del medicamento, ruta de administración y la dosis, ya que la mayoría de las sales se desarrollan con el fin de aumentar su solubilidad; y
- la factibilidad de la formación de disales en compuesto dibásicos se puede calcular, siendo más factible lograrlo con ácido clorhídrico que con otros ácidos.

En consecuencia, la persona versada en la materia se vería motivada para utilizar ácido clorhídrico para formar una sal farmacéuticamente aceptable, con el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual dicha Reivindicación es obvia y carece de nivel inventivo.

ii) Con respecto a la Reivindicación 3, La Examinadora presenta la siguiente tabla comparativa:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Método para preparar la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, que comprende:	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	La formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua. El procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal (págs. 250-251).
agregar ácido clorhídrico a 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, preferentemente en suspensión	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 22, líneas 22-24)	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 18, líneas 1-2)	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 36, líneas 22-25; pág. 37, línea 6)	

La Examinadora argumenta que D1, D2 y D3 divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales farmacéuticamente aceptables con ácido clorhídrico mediante la reacción de los dos compuestos. Así mismo, considera que la diferencia entre la invención y D1, D2 y D3, consiste en que divulga de manera expresa que la sal formada es la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona una sal estable y soluble del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como: “la necesidad de suministrar un procedimiento para obtener la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Sin embargo, la formación de disales de compuesto dibásicos ya había sido divulgada en el documento D4, señalando que se puede calcular y que su formación es más factible con la utilización de ácido clorhídrico en lugar de otros ácidos. Así mismo, el mismo documento indica que la formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua, donde el procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal; también que el ácido clorhídrico que se debe usar para la formación de sales es 36%.

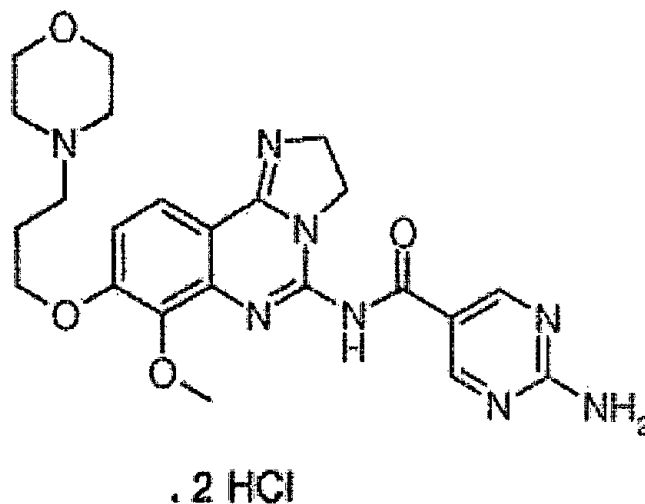
En consecuencia, la persona versada en la materia se vería motivada para utilizar el procedimiento sugerido en el documento D4, es decir, adicionar ácido clorhídrico al compuesto

básico 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3, para llegar así al objeto de la Reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual es obvia y carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, agradezco la opinión favorable de la Examinadora puesto que ha reconocido el cumplimiento del requisito de novedad.

ii) Ahora bien, con relación al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que difiero respetuosamente de las afirmaciones realizadas por la Examinadora, ya que los documentos citados no dan a conocer el problema técnico planteado por la presente invención ni la solución técnica reivindicada como lo sustento a continuación.

Particularmente, la presente invención reclama la sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (II):



(II).

Así como los métodos de preparación de dicha sal de diclorhidrato, y una composición farmacéutica que comprende dicha sal de diclorhidrato.

Ahora bien, vale la pena mencionar que dicha sal de diclorhidrato que se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad; en particular para tratamiento y/o profilaxis de un trastorno hiper-proliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento o la profilaxis del cáncer, en particular cáncer de pulmón, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal,

melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama.

Como se indica en el Capítulo Descriptivo, para un compuesto farmacéutico dado se desean formas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto farmacéuticamente activo, con el objeto de aumentar su eficacia farmacéutica, por ejemplo: mejorar las características físicas, como la estabilidad química, estabilidad física, solubilidad in vivo; mejorar la absorción del compuesto farmacéuticamente activo in vivo, etc. Adicionalmente, una molécula podría idealmente venir en una forma cristalina estable que se pueda producir de un modo confiable. Las formas amorfas o cristalinas de bajo orden (por ejemplo formas mesomórficas) son menos atractivas ya que tienen el riesgo de un cambio de forma posterior y por ende cambios de las propiedades físicas.

Sin embargo, el compuesto de Fórmula (I) (el cual es una base libre) podría ser sólo preparado en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en solución acuosa ácida y corre el riesgo mencionado anteriormente de un cambio de forma posterior.

La formación de una forma de sal cristalina de la base libre (I) podría resolver el problema mencionado anteriormente una vez que las propiedades de esta forma son ventajosas respecto a las propiedades de la base libre (I). En los esfuerzos de los inventores por preparar formas de sal cristalinas de (I), los mismos experimentaron que la preparación de formas de sal cristalinas de (I) no es tan fácil como uno esperaría de un compuesto que tiene centros básicos.

Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (I) exhibe una muy baja solubilidad en agua y mayor parte de solventes orgánicos. Con dos centros muy básicos (véase Tabla I), la solubilidad se mejora fuertemente en medio ácido. Consecuentemente, la purificación y el procesamiento final del compuesto de Fórmula (I) es una tarea difícil.

En particular, respecto a la estructura química única del compuesto de Fórmula (I), véase más arriba, las propiedades físicas del compuesto de Fórmula (I) no son sólo desafiantes respecto al proceso químico, al manejo de la molécula y la producción del medicamento que contiene dicha molécula, sino que adicionalmente ofrece desafíos significativos para el desarrollo de una metodología HPLC estable y confiable. Por lo tanto, sería deseable tener una forma farmacéuticamente aceptable y cristalina del compuesto de Fórmula (I) la cual permitiera su purificación confiable (por ejemplo por cristalización), en vista de la dificultad, de los problemas técnicos específicos y de la solubilidad acuosa tan baja que presenta dicho compuesto, y que a su vez, fuera de fácil manejo (por ejemplo, un sólido de libre fluidez).

Es importante aclarar que, a pesar de que se han hecho diferentes intentos para preparar sales cristalinas del compuesto de Fórmula (I), la formación de formas de sal cristalina probó ser difícil, ya que en general no se logró una solución y en varios casos se formaron materiales similares a goma, pegajosos.

Inesperadamente, y esto representa una base de la presente invención, se ha descubierto que la sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención (de la cual no hay divulgación específica conocida en el arte previo), posee propiedades técnicamente ventajosas, tal como se muestra en la siguiente tabla comparativa (ver tabla 5 del Capítulo Descriptivo).

Propiedad	Ácido cítrico (Ej. Comp. 3)	Ácido succínico (Ej. Comp. 4)	Ácido maleico (Ej. Comp. 5)	Ácido metansulfónico (Ej. Comp. 6)	Ácido clorhídrico N° Ej. 1)	Compuestos de fórmula (I). base libre	Criterios
estequiometría	~ 1: 1	~ 1: 1	~ 1: 2	~ 1: 2	1: 2		En base a HPLC/IC
proceso químico	O	—	O	—	O	—	rendimiento, procesamiento final
pureza	+	+	O	O	+	O	área % en HPLC
estabilidad de sal	O	—	+	n.d.	++	n.a.	desintegración con/en agua
cristalinidad	O	—	+	O	++	O	XRPD
hidratos					~ 4 H ₂ O		1 semana a 95% r.horas.; solub. acuosa
solubilidad acuosa	~ 8,5.	~ 5,5	> 8,1	> 8,3	> 8,8	—	16h a 25 °C (mg/100ml)
estabilidad térmica en solución	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	O	24h a 70°C; 1 semana a 25°C
estabilidad térmica de sólido	+	— —	+	+	+	++	1 semana a 90°C
CD global	O	— —	O	— —	+	O	

Por lo tanto, la persona versada en la materia no podría anticipar las ventajosas e inesperadas propiedades de las sales de la presente invención.

Además, los documentos del arte previo citados (D1, D2, D3 y D4) no enseñan ni revelan las sales de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I), ni que estas pudieran exhibir las ventajosas e inesperadas propiedades respecto de otras sales. En efecto, los documentos D1, D2 y D3 divulgan la base libre del compuesto de Fórmula (I) y se refieren en forma general a las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I) que pueden ser, entre otras, la sal de ácido clorhídrico (véase en D1: página 22, líneas 22-24; ejemplo 13; Reivindicaciones 37,40-43; y en D2, página 13, líneas 24, 25, página 16, líneas 22, 23, 27; página 18, líneas 1, 2, Reivindicaciones 1, 2, 28 y en D3, página 36, líneas 15-18; página 80, líneas 18, 19; Reivindicación 28). Por su parte, D4 se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere en particular a la sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I). Por lo tanto, ninguno de los documentos describe o enseña específicamente la sal diclorhidrato puro del compuesto (I).

En adición a lo anterior, también es importante señalar que el objeto de la Reivindicación 1 difiere del arte previo en que esta se refiere a la sal diclorhidrato del compuesto (I), mientras que D1-D3 divulgan la base libre. Por consiguiente, el problema técnico a resolver puede ser considerado como: "la provisión de una sal alternativa del compuesto de fórmula (I) que sea adecuada para el tratamiento del cáncer".

Por otro lado, el Capítulo Descriptivo muestra pruebas comparativas de la sal de diclorhidrato con respecto a otras sales y la base libre (véanse las páginas 38-42). Las conclusiones extraídas de estas pruebas comparativas son que la sal reivindicada es ventajosa en términos de pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa sobre otras sales y que la sal diclorhidrato muestra una mejor potencia en ensayos bioquímicos que la base libre.

Al respecto, el Capítulo Descriptivo indica:

- Primero, como se pudo observar en el Ejemplo Comparativo 1, inesperadamente, los resultados indican que no se formó un monoclorhidrato cristalino del compuesto de Fórmula (I): el mismo fue predominantemente amorfo. Por el contrario, como se observa a partir del Ejemplo 1, la sal de diclorhidrato de Fórmula (II) puede formar una sal de diclorhidrato estable cristalina, la cual es estable contra la reversión en agua a la base libre.

Además, la sal de diclorhidrato de la presente invención tiene una estabilidad superior en agua en comparación con otras sales mencionadas. Esto significa que la sal no revierte en agua a la base libre bajo las condiciones probadas, es decir no ocurre precipitación de la base libre.

Adicionalmente, la cristalinidad de la sal de diclorhidrato de la presente invención fue superior versus la sal de monoclóhidrato (que se halló predominantemente amorfa por XRPD).

- Segundo, como se ve a partir del Ejemplo Comparativo 5, (tabla de caracterización), a partir de los resultados de XRPD, hay diferencias en la sal de maleato del compuesto de Fórmula (I) del Ejemplo Comparativo 5. Como se menciona, estas diferencias son probablemente debidas a integración del solvente. Además, se puede observar a partir del Ejemplo Comparativo 5, que la pureza de la base no mejoró con la formación de la sal de maleato.

Por el contrario, como se observa en el Ejemplo 1 (la sal de diclorhidrato de la presente invención), la pureza de la base libre mejoró con la formación de la sal de diclorhidrato, así como la calidad de la molécula.

Además, una propiedad técnicamente ventajosa adicional de la sal de diclorhidrato (II) de la presente invención, es que la forma de sal cristalina idealmente ayudaría además a mejorar el proceso de purificación y el procesamiento final, ya que es estable como sólido y en solución, y se ajusta a la estrategia galénica (por ejemplo la sal de la presente invención se disuelve más rápidamente que el compuesto de Fórmula (I) (la base libre), lo que representa una clara ventaja técnica.

Por lo tanto, globalmente, como se ve a partir de la Tabla 5, el diclorhidrato es sorprendentemente ventajoso en términos de pureza, estabilidad de sal, cristalinidad, y solubilidad acuosa.

Más importante es, que aún cuando la base libre mostró actividades similares a la sal de diclorhidrato, tanto en el ensayo bioquímico de PI3K α como de PI3K β , como se observa en los ensayos bioquímicos de PI3K α y PI3K β , la potencia levemente mejor con la forma de sal de diclorhidrato podría deberse a una mejor solubilidad, lo que claramente es muy ventajoso.

Por lo tanto, al no ser estos resultados derivables del arte previo citado en el informe de búsqueda internacional, el cual coincide en parte con el arte previo citado en la presente oposición, pueden ser evaluados como un efecto sorprendente”.

En consecuencia, el objeto reivindicado debería ser considerado inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

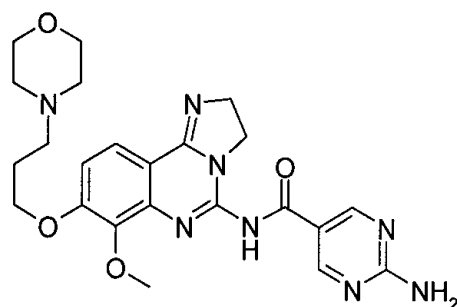


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):



. 2 HCl

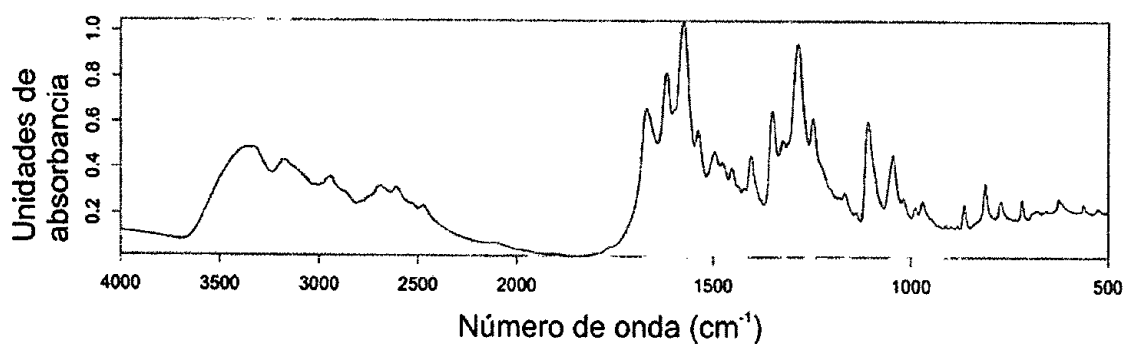
(II);

o un tautómero de la misma.

2. La sal de diclorhidrato de Fórmula (II) de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque presenta un espectro IR de acuerdo con la Figura 1

FIGURA 1

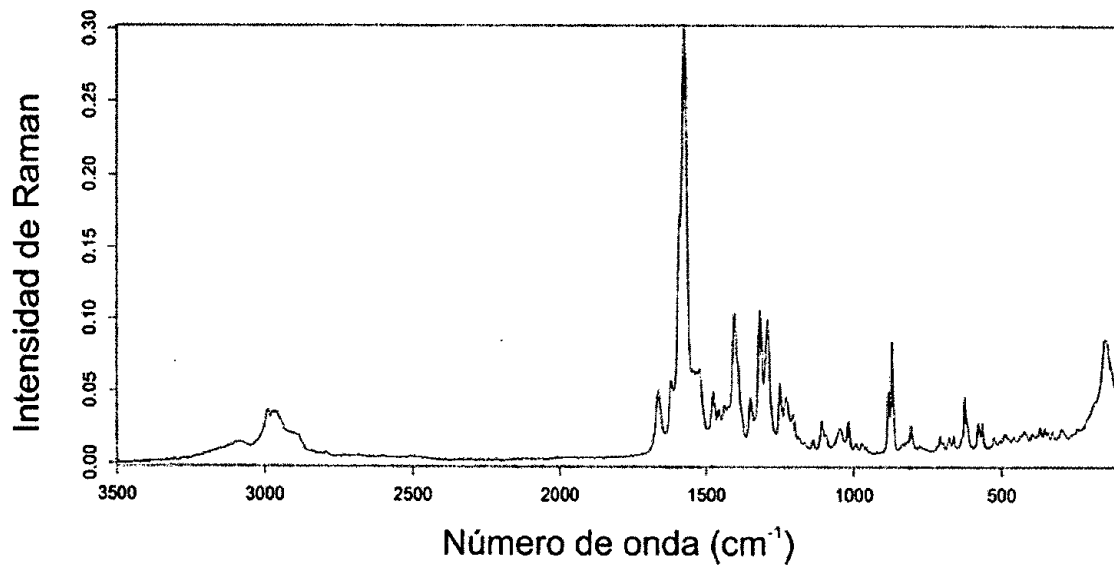
Espectro IR del diclorhidrato de fórmula (II)



un espectro Ramán de acuerdo con la Figura 2

FIGURA 2

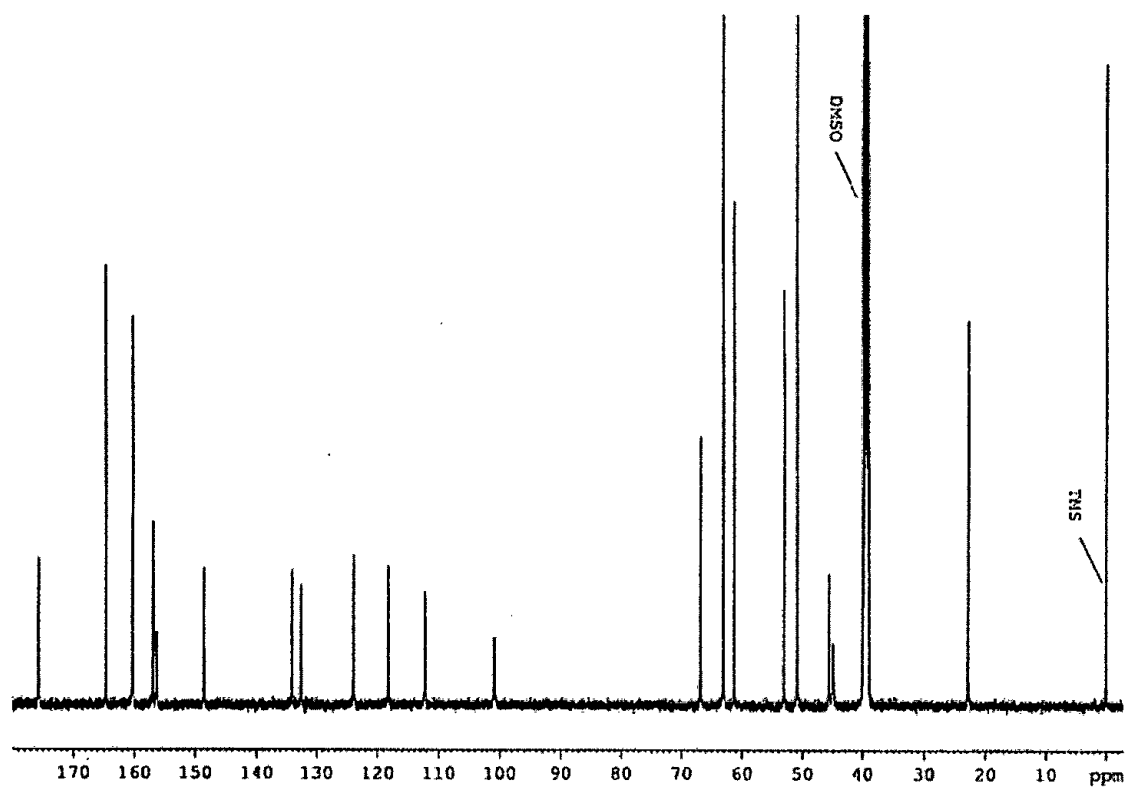
Espectro Raman del diclorhidrato de fórmula (II)



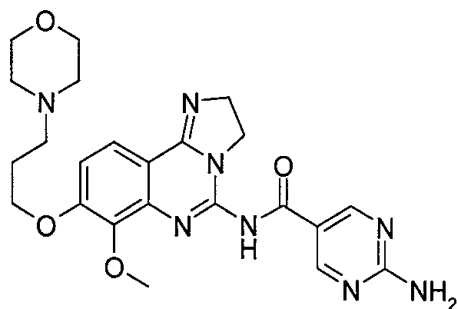
y un espectro ¹³C-RMN de acuerdo con la Figura 5

FIGURA 5

Espectro ¹³C-RMN del diclorhidrato de fórmula (II)



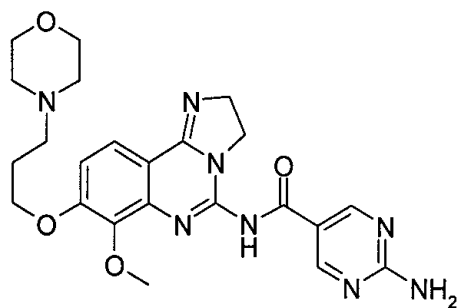
3. Un método para preparar la sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende agregar ácido clorhídrico a un compuesto de Fórmula (I):



(I);

en suspensión;

formando de esa manera dicha sal de diclorhidrato de Fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

4. El método de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizado porque comprende:
 - a) agregar ácido clorhídrico, a una suspensión de dicho compuesto de Fórmula (I) en agua a una temperatura de 20 °C (+2°), hasta que se alcance un pH entre 3 y 4;
 - b) agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente;
 - c) separar por filtración el sólido resultante y lavar el filtro de la torta con agua, ajustar luego el pH del filtrado a un pH entre 1,8 y 2,0 usando ácido clorhídrico;
 - d) agitar la mezcla a temperatura ambiente, agregar etanol, seguido por agitación adicional;
 - e) agregar cristales de siembra, seguido por agregado de etanol a lo largo de un período de tiempo de 5 horas; y
 - f) separar por filtración el diclorhidrato de fórmula (II) resultante, lavar con una mezcla de agua/etanol y secar, proveyendo de esa forma la sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2.

5. El método de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizado porque comprende:
 - a) agregar dicho ácido clorhídrico a dicho compuesto de Fórmula (I) en acetona/agua o etanol/agua; y luego,
 - b) calentar a una temperatura entre 40 y 60 °C; luego,

c) calentar adicionalmente a una temperatura entre 30 y 40 °C, durante un período de tiempo entre 1 y 4 horas, con agitación de dicha suspensión a una temperatura de entre 10 y 45 °C durante un período de tiempo de entre 12 y 72 horas seguido por agitación de dicha suspensión a temperatura ambiente durante un período de tiempo de entre 0 y 4 horas,

d) filtrar, lavar y secar, proveyendo de ese modo la sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2.

6. El método de acuerdo con la Reivindicación 3 o 5, caracterizado porque dicho ácido clorhídrico es solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (HCl al 36%) y se agrega a dicho compuesto de Fórmula (I) en una mezcla de acetona/agua (8:2 v/v); seguido por calentamiento a una temperatura de 50 °C, durante un período de tiempo de 0,5 horas; luego seguido por calentamiento adicional, a una temperatura de 35 °C, durante un período de tiempo de 72 horas; luego con agitación de dicha suspensión a la temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 2 horas; seguido por filtración; lavado con una mezcla de acetona/agua; y secado en un horno de vacío (a 40 °C, 100 mbar, 16 horas), proveyendo de ese modo dicha sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2.

7. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2.
