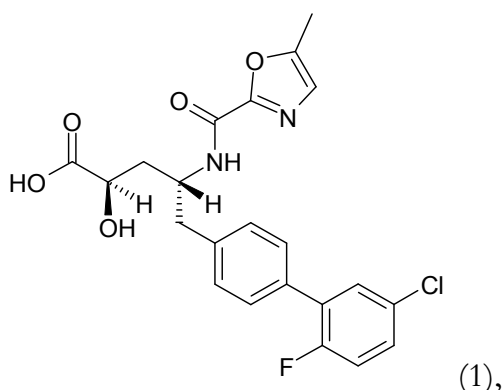


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una forma cristalina de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metil-oxazol-2-carbonil)amino]pentanoico, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $8,48 \pm 0,20$; $14,19 \pm 0,20$; $17,03 \pm 0,20$; $21,15 \pm 0,20$; y $25,41 \pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $7,51 \pm 0,20$; $8,48 \pm 0,20$; $14,19 \pm 0,20$; $17,03 \pm 0,20$; $17,62 \pm 0,20$; $17,87 \pm 0,20$; $20,59 \pm 0,20$; $21,15 \pm 0,20$; $21,88 \pm 0,20$; $24,45 \pm 0,20$; $24,78 \pm 0,20$; $25,41 \pm 0,20$; $25,67 \pm 0,20$; $27,67 \pm 0,20$; y $28,22 \pm 0,20$.

4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA además por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $16,09 \pm 0,20$; $18,70 \pm 0,20$; $19,21 \pm 0,20$; $19,40 \pm 0,20$; $21,64 \pm 0,20$; $22,25 \pm 0,20$; $26,43 \pm 0,20$; $28,55 \pm 0,20$; $30,73 \pm 0,20$; $31,10 \pm 0,20$; $32,64 \pm 0,20$; $33,14 \pm 0,20$; y $34,46 \pm 0,20$.

5. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $169\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un antagonista de los receptores AT₁, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), un inhibidor de la renina, un diurético, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

9. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una cápsula, comprimido, líquido o suspensión.

10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque el material de la cápsula es gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula dura comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

12. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

13. Una forma farmacéutica intravenosa CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una solución tamponada.

14. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende acoplar éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico con ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

15. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) combinar ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) en N,N-dimetilformamida (DMF) y agitar a temperatura ambiente;

- (b) agregar éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico y *N,N*-diisopropiletilamina y agitar a temperatura ambiente;
- (c) aislar y luego disolver los sólidos resultantes en etanol seco y tetrahidrofurano seco;
- (d) agregar una solución de hidróxido de litio en agua; y
- (e) aislar los sólidos resultantes para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque los sólidos resultantes en los pasos (c) y (e) son purificados mediante cromatografía.

17. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

- (a) disolver ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico en etil acetato y hexanos para completar la disolución; y

- (b) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.

18. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

- (a) acoplar éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico con 5 -metiloxazol-2-carboxilato de sodio para formar ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico;

- (b) tratar el ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico con etil acetato y hexanos para completar la disolución; y

- (c) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.

P-2017/14020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0008426**

Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC**, domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8773** notificado por medio electrónico el 19 de julio de 2018, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

Respecto al requerimiento del señor examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por: “FORMA CRISTALINA DEL ÁCIDO (2R,4R)-5-(5'-CLORO-2'-FLUOROBIFENIL-4-IL)-2-HIDROXI-4- [(5-METILOXAZOL-2-CARBONIL)AMINO]PENTANOICO COMO INHIBIDOR DE NEP”.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se eliminó la reivindicación 2 de acuerdo a las sugerencias del señor examinador
- 2.2** Se modificó la antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 2) incluyendo las características de la antigua reivindicación 4.
- 2.3** Se eliminó la antigua reivindicación 12 por incluir características que no son esenciales.

- 2.4 Se reemplazó el término “copular” por el término “acoplar” en las antiguas reivindicaciones 17 y 21 (nuevas reivindicaciones 14 y 18) de acuerdo a las sugerencias del señor examinador.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

3. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 3.1 Como se indicó previamente, se eliminó la antigua reivindicación 2 por falta de concisión de acuerdo con las sugerencias del señor examinador.

3.2 El señor examinador indica que *“La reivindicación 3 no es concisa porque menciona una forma cristalina del compuesto reclamado sin caracterizar el cristal por sus picos de difracción de rayos X ni datos térmicos por lo que su alcance”*. En ese respecto, se informa a este Despacho que la antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 2) se ha modificado incluyendo las características de la antigua reivindicación 4 con el fin de definir claramente la forma cristalina reclamada.

3.3 Respecto a la objeción *“la reivindicación 12 no es clara porque caracteriza una forma farmacéutica porque es de liberación inmediata, controlada o retardada lo que no corresponde a características esenciales”*, se informa a este Despacho que dicha reivindicación ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

3.4 El señor examinador indica que *“las reivindicaciones 17 y 21 no son claras porque mencionan “copular” lo cual no es un término técnico en el ámbito de la química”*. En este respecto, se informa a este Despacho que se reemplazó el término “copular” por el término “acoplar” en las antiguas reivindicaciones 17 y 21 (nuevas reivindicaciones 14 y 18) de acuerdo a las sugerencias del señor examinador. Por tanto, se supera dicha objeción.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 18 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

Por otra parte, no se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad considerando que, aunque el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, dichas modificaciones no son de carácter sustancial y no se incluye materia que no haya sido estudiada previamente.

5. Descripción

El señor examinador indica que *“La descripción no divulga de manera suficiente las composiciones que comprenden el compuesto de la fórmula I y segundo compuesto activo y la persona normalmente versada en la materia no podría reproducir su preparación ni podría observar el efecto técnico de dichas composiciones”*. En este respecto, la solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo ya que, la descripción divulga el segundo compuesto activo de manera suficiente en la Página 29, línea 30, a la página 41, línea 26 de la solicitud PCT. Además, la descripción proporciona un ejemplo de una composición de un compuesto de fórmula I y segundo compuesto activo en la Página 42, líneas 1-3. Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

6. Patentabilidad

El señor examinador establece en su concepto técnico que no se encontraron documentos que afecten las características de patentabilidad, lo que muestra que la invención es nueva y tiene nivel inventivo, así como aplicación industrial.

7. Conclusiones

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

7.1 La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

8. Anexos

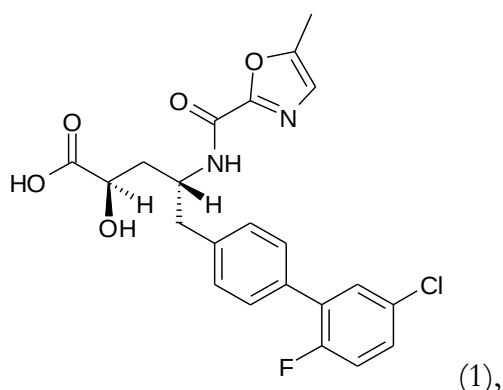
8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una forma cristalina de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metil-oxazol-2-carbonil)amino]pentanoico, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $8,48 \pm 0,20$; $14,19 \pm 0,20$; $17,03 \pm 0,20$; $21,15 \pm 0,20$; y $25,41 \pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $7,51 \pm 0,20$; $8,48 \pm 0,20$; $14,19 \pm 0,20$; $17,03 \pm 0,20$; $17,62 \pm 0,20$; $17,87 \pm 0,20$; $20,59 \pm 0,20$; $21,15 \pm 0,20$; $21,88 \pm 0,20$; $24,45 \pm 0,20$; $24,78 \pm 0,20$; $25,41 \pm 0,20$; $25,67 \pm 0,20$; $27,67 \pm 0,20$; y $28,22 \pm 0,20$.

4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA además por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $16,09 \pm 0,20$; $18,70 \pm 0,20$; $19,21 \pm 0,20$; $19,40 \pm 0,20$; $21,64 \pm 0,20$; $22,25 \pm 0,20$; $26,43 \pm 0,20$; $28,55 \pm 0,20$; $30,73 \pm 0,20$; $31,10 \pm 0,20$; $32,64 \pm 0,20$; $33,14 \pm 0,20$; y $34,46 \pm 0,20$.

5. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $169\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un antagonista de los receptores AT₁, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), un inhibidor de la renina, un diurético, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

9. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una cápsula, comprimido, líquido o suspensión.

10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque el material de la cápsula es gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula dura comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

12. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

13. Una forma farmacéutica intravenosa CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una solución tamponada.

14. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende acoplar éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico con ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

15. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) combinar ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) en N,N-dimetilformamida (DMF) y agitar a temperatura ambiente;

- (b) agregar éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico y *N,N*-diisopropiletilamina y agitar a temperatura ambiente;
- (c) aislar y luego disolver los sólidos resultantes en etanol seco y tetrahidrofurano seco;
- (d) agregar una solución de hidróxido de litio en agua; y
- (e) aislar los sólidos resultantes para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque los sólidos resultantes en los pasos (c) y (e) son purificados mediante cromatografía.

17. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

- (a) disolver ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico en etil acetato y hexanos para completar la disolución; y
- (b) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.

18. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

- (a) acoplar éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico con 5 -metiloxazol-2-carboxilato de sodio para formar ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico;
- (b) tratar el ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico con etil acetato y hexanos para completar la disolución; y
- (c) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.