



Banská Bystrica 28.1.2013
PP 43-2002 /patent 287480-I/9-2013

ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu na čiastočné zrušenie patentu č. 287480 s názvom „Chinuklidínové deriváty, spôsob ich prípravy, liečivé kompozície, ktoré ich obsahujú, a ich použitie“, podaného 28.12.2012 majiteľom A., S. A., Barcelona, Španielsko (pred zmenou mena L. A., S.A.) zastúpeným v konaní patentovým zástupcom Ing. P. T., P., t. a z. k. H.-T., (ďalej „majiteľ“), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej „úrad“) podľa § 46 ods. 2 a § 46 ods. 5 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov takto:

patent č. 287480 sa čiastočne zrušuje.

Patentové nároky sa obmedzujú a stanovujú sa v tomto rozsahu:

1. Chinuklidínový derivát všeobecného vzorca (I)

kde

© znamená fenylový kruh, heteroaromatickú skupinu so 4 a 9 atómami uhlíka, obsahujúci jeden alebo viacej heteroatómov, naftylovú, 5,6,7,8-tetrahydronaftylovú alebo bifenylovú skupinu;

R¹, R² a R³ každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, fenylovú skupinu, skupinu -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ a -CF₃, alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá môže byť prípadne substituovaná hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou, kde R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo s rozvetveným reťazcom, alebo spoločne tvoria alicyklický kruh; alebo R¹ a R² spoločne tvoria aromatický, alicyklický alebo heterocyklický kruh;

n znamená celé číslo od 0 do 4;

A znamená skupinu -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, SO₂ alebo -NR⁶-, kde R⁶ a R⁷ každý nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo s rozvetveným reťazcom,

alebo R⁶ a R⁷ spoločne tvoria alicyklický kruh;

m znamená celé číslo od 0 do 8; s výhradou, že keď m = 0, A neznámá -CH₂-;

p znamená celé číslo od 1 do 2 a substitúcia v azoniabicyklickom kruhu môže byť v polohe 2, 3 alebo 4, zahŕňajúcej všetky možné konfigurácie na asymetrických uhlíkoch;

B znamená skupinu vzorca (i) alebo (ii):

kde R¹⁰ znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo metylovú skupinu; a R⁸ a R⁹ každý nezávisle znamená

kde R¹¹ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo s rozvetveným reťazcom a Q znamená jednoduchú väzbu, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- alebo -CH=CH-;

a X znamená farmaceuticky prijateľný anión mono- alebo polyvalentnej kyseliny.

2. Chinuklidínový derivát podľa nároku 1, kde R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, alebo fenylovú skupinu, skupinu-OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ alebo -CF₃, alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá môže byť prípadne substituovaná hydroxyskupinou, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo s rozvetveným reťazcom alebo spolu tvoria alicyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka; alebo R^1 a R^2 spolu tvoria aromatický kruh so 6 až 14 atómami uhlíka, alicyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka alebo heterocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka.
3. Chinuklidínový derivát podľa nároku 1 alebo 2, kde A znamená skupinu -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, SO₂ alebo -NR⁶-, kde R^6 a R^7 každý nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka s priamym alebo s rozvetveným reťazcom alebo R^6 a R^7 spolu tvoria alicyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka.
4. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde všetky alkylové skupiny prítomné ako R^1 až R^7 alebo R^{11} obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka.
5. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde p znamená 2.
6. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde © znamená fenylovú, pyrolylovú, tienylovú, furylovú, bifenylovú, naftylovú, 5, 6, 7, 8-tetrahydronaftylovú, benzo[1, 3]dioxylovú, imidazolylovú alebo benzotiazolylovú skupinu.
7. Chinuklidínový derivát podľa nároku 6, kde © znamená fenylovú, pyrolylovú alebo tienylovú skupinu.
8. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, alebo hydroxyskupinu, metylovú, terc-butylovú skupinu, skupinu -CH₂OH, 3-hydroxypropylovú, skupinu -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe alebo -CF₃.
9. Chinuklidínový derivát podľa nároku 8, kde R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, alebo hydroxyskupinu.
10. Chinuklidínový derivát podľa nároku 9, kde atóm halogénu je fluór.
11. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde A znamená skupinu -CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NMe-, -O- alebo -S-; n znamená 0 alebo 1; a m znamená celé číslo od 1 do 6.
12. Chinuklidínový derivát podľa nároku 11, kde A znamená skupinu -CH₂-, -CH=CH- a -O- a m znamená 1, 2 alebo 3.
13. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde azonia-bicykloskupina je substituovaná na atóme dusíka 3-fenoxypropylovou, 2-fenoxyetylovou, 3-fenylalylovou, fenetylovou, 3-fenylpropylovou, 4-fenylbutylovou, 3-(2-hydroxyfenoxy)propylovou, 3-(4-fluórfenoxy)propylovou, 2-benzyloxyetylovou, 3-pyrol-1-ylpropylovou, 2-tién-2-ylytylovou alebo 3-tién-2-ylpropylovou skupinou.
14. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde B znamená skupinu všeobecného vzorca (i) a R^8 a R^9 každý nezávisle znamená fenylovú, 2-tienylovú, 3-tienylovú, 2-furylovú alebo 3-furylovú skupinu a R^{11} znamená atóm vodíka.

15. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 13, kde B znamená skupinu vzorca (ii) a Q znamená jednoduchú väzbu, skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ alebo atóm kyslíka.
16. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde X znamená bromidový, chloridový alebo trifluóracetátový anión.
17. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde azoniabicykloskupina je substituovaná v polohe 3.
18. Chinuklidínový derivát podľa nároku 17, kde substituent v polohe 3 má konfiguráciu (R).
19. Chinuklidínový derivát podľa nároku 18, kde v skupine vzorca (i) má substituent R^8 iný význam ako R^9 , a asymetrický uhlík, ku ktorému sú R^8 a R^9 pripojené, má konfiguráciu (R).
20. Chinuklidínový derivát podľa nároku 18, kde v skupine vzorca (i) má substituent R^8 iný význam ako R^9 , a asymetrický uhlík, ku ktorému sú R^8 a R^9 pripojené, má konfiguráciu (S).
21. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, ktorý je jediným izomérom.
22. Chinuklidínový derivát podľa nároku 1, ktorým je:
- 3(R)-difenylacetoxy-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-difenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2,2-difenylpropionyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-tién-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-furán-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenylalyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-furán-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(2-fenoxyetyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-furán-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-fenetyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; chlorid
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-[3-(2-hydroxyfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán;
 trifluóracetát
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(3-pyrol-1-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; trifluóracetát
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(2-tién-2-yletyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(3-tién-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-(2-benzyloxyetyl)-3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; trifluóracetát
 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-3-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-(3-fenylalyl)-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-fenetyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-tién-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-metyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylalyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-metyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-(4-fenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-(2-fenoxyetyl)-3(R)-(9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-fenetyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-(3-tién-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid
 alebo
 3(R)-(9-metyl-9[H]-xantén-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid.
23. Chinuklidínový derivát podľa nároku 1, ktorým je 3(R)-(2-hydroxy-2,2-ditién-2-ylacetoxy)-1-(3-

fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo-[2.2.2]oktán; bromid.

24. Chinuklidínový derivát podľa nároku 1, ktorým je 1-fenetyl-3(R)-(9[H]-xantén-9-karboxyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán; bromid.

25. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, ktorý má hodnotu IC_{50} pre muskarínové receptory M_3 ($Hm3$) menšie ako 35 nM.

26. Spôsob na prípravu chinuklidínového derivátu všeobecného vzorca (I), ktorý je definovaný v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 25

vyznačujúci sa tým, že zahŕňa reakciu alkylačného prostriedku všeobecného vzorca (II)

so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)

kde R^1 , R^2 , R^3 , ©, A, X, B, n, m a p v každom zo vzorcov (I), (II) a (III) majú význam uvedený v akomkoľvek z nárokov 1 až 24.

27. Spôsob podľa nároku 26, **vyznačujúci sa tým**, že výsledná reakčná zmes sa prečistí extrakciou v tuhej fáze.

28. Chinuklidínový derivát všeobecného vzorca (III)

kde B a p majú význam uvedený v niektorom z nárokov 1, 4, 5, 14, 15 alebo 17 až 22, a kde substituent na azabicykloskupine má konfiguráciu (R).

29. Chinuklidínový derivát podľa nároku 28, ktorým je:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-ylester kyseliny 9-metyl-9[H]-fluoren-9-karboxylovej;

1-azabicyklo[2.2.2.]okt-3(R)-ylester kyseliny 9-metyl-9[H]-xantén-9-karboxylovej alebo

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-ylester kyseliny 2-hydroxy-2,2-difurán-2-yloctovej.

30. Chinuklidínový derivát všeobecného vzorca (VII)

kde

p je definovaný v nároku 1 alebo 5 a R^8 znamená 2-tienylovú alebo 2-furylovú skupinu, a kde substituent na azabicykloskupine má konfiguráciu (R).

31. Chinuklidínový derivát podľa nároku 30, ktorým je:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-ylester kyseliny oxotién-2-yl-octovej alebo

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-ylester kyseliny oxofurán-2-yloctovej.

32. Farmaceutická kompozícia, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 25 v zmesi s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

33. Chinuklidínový derivát podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 25 alebo farmaceutická kompozícia podľa nároku 32 na použitie ako liečivo.

34. Použitie chinuklidínového derivátu podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 25 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 32 na výrobu liečiva na liečenie respiračného, urinárneho alebo gastrointestinálneho ochorenia.

35. Použitie chinuklidínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 25 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 32 na výrobu liečiva na liečenie COPD, chronickej bronchitídy, astmy a rinitídy.

Odôvodnenie:

Úradu bol 28.12.2012 doručený návrh na čiastočné zrušenie patentu č. 287480 s názvom „Chinuklidínové deriváty, spôsob ich prípravy, liečivé kompozície, ktoré ich obsahujú, a ich použitie“.

Majiteľ pripojil k návrhu upravené patentové nároky a uviedol, že čiastočné zrušenie patentu pozostáva v spojení pôvodných nárokov 30 a 31 a následnom prečíslovaní ďalších nárokov 32 až 36 na nároky 31 až 35 a v úprave ich závislostí.

Majiteľ poznamenal, že podobnú úpravu patentových nárokov vykonal aj Európsky patentový úrad podľa článku 105 písm. b) Zmluvy o patentovej spolupráci v súbežnom európskom patente EP 1 200 431 B1 a za účelom preukázania uvedenej skutočnosti pripojil k návrhu aj európsky patent EP 1 200 431 B3, z ktorého je zrejme obmedzenie nárokov 28 a 29. Majiteľ dodal, že citované obmedzené nároky obsahovo zodpovedajú upraveným nárokom 30 a 31 patentu č. 287480.

Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:

Podľa § 46 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, ak sa dôvody zrušenia týkajú patentu čiastočne, patent sa zruší len v rozsahu primeranom zisteným dôvodom, a to zmenou patentových nárokov, opisu alebo výkresov.

Podľa § 46 ods. 5 citovaného zákona, úrad môže čiastočne zrušiť patent podľa odseku 2 aj na návrh jeho majiteľa bez ohľadu na existenciu dôvodov podľa odseku 1.

Vzhľadom na to, že návrh majiteľa na čiastočné zrušenie patentu č. 287480 obmedzuje resp. zužuje rozsah pôvodne udelených patentových nárokov, bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výrokovej časti tohto rozhodnutia.

Poučenie o opravnom prostriedku:

Podľa § 55 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov možno proti tomuto rozhodnutiu podať na úrade rozklad v lehote 30 dní od jeho doručenia. Včas podaný rozklad má odkladný účinok.