

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

152
159

As. 2376/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00-073.348
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00073348 00000003 Folios: 2
Fecha (MD): 2003-04-04 15:40:23
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG., domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 03 - 23,759 de abril 3, 2003, por la suma de \$335.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376
JEU/ra.

160

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00073340 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2003-04-04 15:40:20

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,799
FECHA : ABRIL 3 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7034866	02/04/2003	10,954,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90003-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTABILIDAD	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

154
161

**CORRECTED
VERSION***

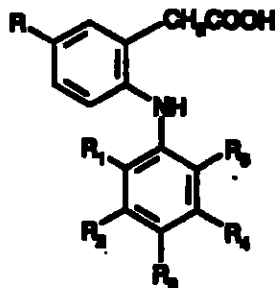
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 229/42, A61K 32/195		A1	(11) International Publication Number: WO 99/11605
			(43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/05414 (22) International Filing Date: 26 August 1998 (26.08.98) (30) Priority Data: 60069,837 28 August 1997 (28.08.97) US 60057,803 28 August 1997 (28.08.97) US (71) Applicant (for all designated States except AT): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT). (72) Inventors: FUJIMOTO, Roger, Aki; 21 Molly Stark Drive, Morristown, NJ 07960 (US). MCQUIRE, Leslie, Wighton; 17 Crown Drive, Warren, NJ 07059 (US). MUGRAGE, Benjamin, Biro; 10 Courter Street, Basking Ridge, NJ 07920 (US). VAN DUZER, John, Henry; 304 County Road 579, Asbury, NJ 08802 (US). XU, Daqiang; 12 Kathryn Drive, Whippany, NJ 07981 (US). (74) Agents: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).			(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>

(54) Title: **CERTAIN 5-ALKYL-2-ARYLAMINOPHENYLACETIC ACIDS AND DERIVATIVES**



(I)

(57) Abstract

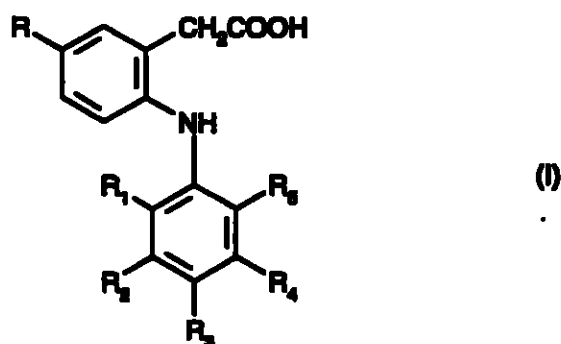
Disclosed are the compounds of formula (I), wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof, as selective COX-2 cyclooxygenase inhibitors.

* (Referred to in PCT Gazette No. 09/2000, Section II)

155
16Z

CLAIMS

1. A compound of formula I



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

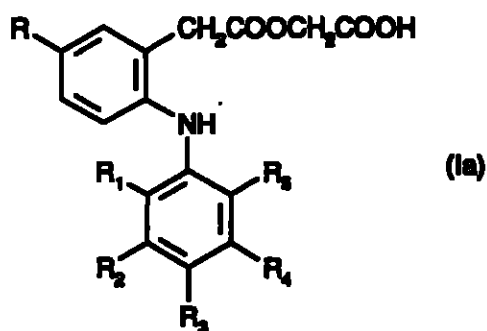
R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof.

2. A compound of formula (1a)



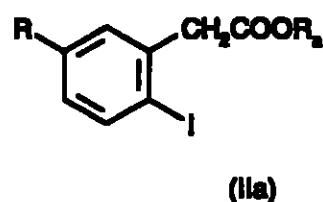
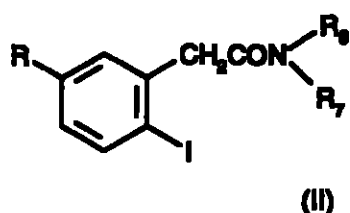
wherein R, R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined in claim 1; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl or hydroxy; R₄ is hydrogen;

156
163

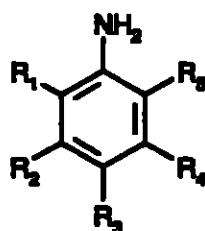
and R₂ is chloro, fluoro or methyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof.

4. A compound according to claim 1 as disclosed in any of Examples 1 to 37; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof
5. A pharmaceutical composition comprising an effective cyclooxygenase-2 inhibiting amount of a compound of claim 1 or 2 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.
6. A method of treating cyclooxygenase-2 dependent disorders in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof an effective cyclooxygenase-2 inhibiting amount of a compound according to claim 1 or 2.
7. A method of selectively inhibiting cyclooxygenase-2 activity in a mammal without substantially inhibiting cyclooxygenase-1 activity which comprises administering to a mammal in need thereof an effective cyclooxygenase-2 inhibiting amount of a compound of claim 1 or 2.
8. A method of treating rheumatoid arthritis, osteoarthritis, pain, inflammation, ocular inflammatory disorders, glaucoma or dry eye disease in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof a correspondingly effective amount of a compound of claim 1 or 2.
9. A method for the preparation of a compound of formula I which comprise:
(a) coupling a compound of formula II or IIa

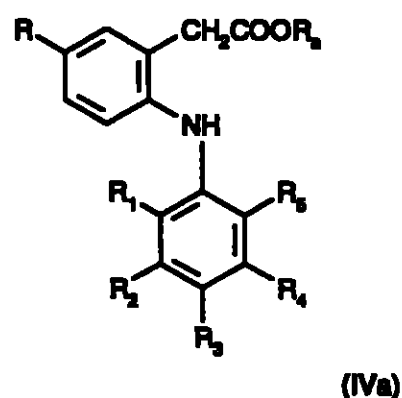
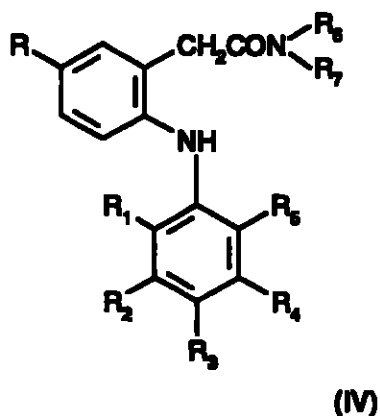


wherein R has meaning as defined in claim 1; R₆ is lower alkyl; and R₆ and R₇ represent lower alkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen atom represent piperidino, pyrrolidino or morpholino;

with a compound of formula III

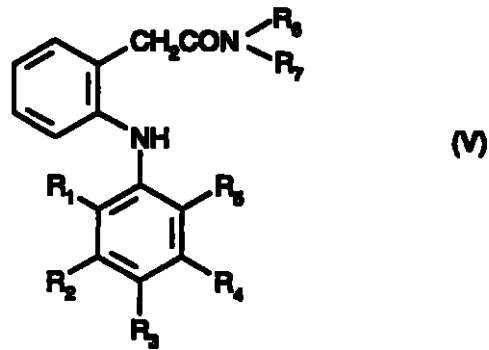


wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ have meaning as defined in claim 1 in the presence of copper and cuprous iodide to obtain a compound of formula IV

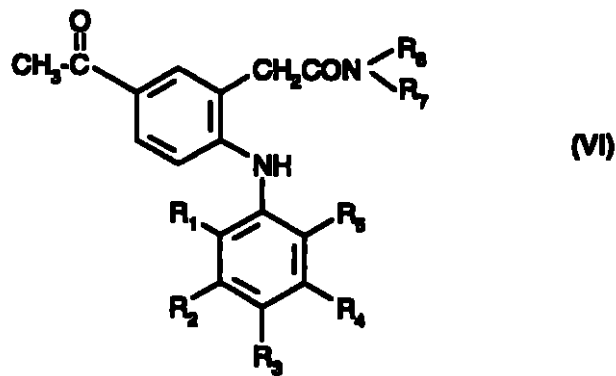


and hydrolyzing the resulting compound of formula IV or IVa to a compound of formula I; or

(b) for compounds in which R represents ethyl, condensing a compound of formula V

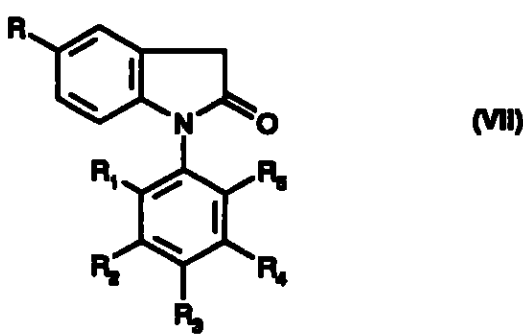


wherein R₁-R₇ have meaning as defined herein, with a reactive functional derivative of acetic acid, such as acetyl chloride, in a Friedel-Crafts acylation to reaction to obtain a compound of the formula VI



wherein R₁-R₇ have meaning as defined herein which is in turn hydrogenolyzed and then hydrolyzed to obtain a compound of formula I wherein R represents ethyl; or

(c) hydrolyzing a lactam of formula VII



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined herein, with a strong base; and

in above processes, if desired, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting any resulting compound into another compound of the invention; and/or if desired converting a free carboxylic acid of the invention into a pharmaceutically acceptable ester derivative thereof; and/or if desired, converting a resulting free acid into a salt or a resulting salt into the free acid or into another salt.

160 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 04 de noviembre de 2004

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio: 010631

ASUNTO

Radicación: 0-73348

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Follos

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆capítulo descriptivo, follos 03 a 62;
- ◆capítulo reivindicatorio, follos 139 a 150;
- ◆1° examen de forma, follos a 81 y 82;
- ◆respuesta técnica al 1° examen de forma, follos 137 y 138;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción, follos 85 a 136;
- ◆2° examen de forma, folio 157;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, follos 159 y 160.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "PROCESO PARA DEL ACIDO FENILACETICO".

El objeto de la presente solicitud se refiere a un proceso para la producción de los ácidos 2-fenilamino-5-alkylaceticos.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

Las reivindicaciones 1, 4, no son claras puesto que no fueron corregidos los términos "un ester de profarmaco", que en el primer examen de forma se le objetó y el interesado rehusó corregir, con el argumento de que cualquier persona versada en la técnica sabe la definición de su significado. Respecto a la opinión personal del interesado es necesario aclararle que la materia reclamada debe estar enteramente sustentada en la descripción y en ninguna parte aparece el dicho "ester de profármaco", y además los profármacos son compuestos específicos, no son sustantivos indefinidos como aparece en las reivindicaciones, necesitan sustento técnico.

Evaluación de la unidad de invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

Se configura la falta de unidad inventiva, porque se haciendo un extracto de la forma mezclada como fue reivindicado, puesto que existen los siguientes grupos de invenciones:

- a) Proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I) desde (II) (reivindicación 1); proceso para la producción de los compuestos de fórmulas III, VII y VIII.
- b) proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII por reacción de un compuesto de fórmula XI con p-toluidina o 4-etil-anilina; o por reacción de un compuesto de fórmula IV con 4-bromotolueno o 4-bromoetil benceno.
- c) proceso para la producción de un compuesto de fórmula VIII, partiendo desde los compuestos de fórmula IX, X o XII.
- d) proceso para la producción de un compuesto de fórmula VIII partiendo desde

compuestos de fórmula XIII.

Dichos grupos no cumplen con el requisito de unidad de invención de acuerdo al art. 25 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."*

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9911805	Certain 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acids and derivatives	11-marzo-1999

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

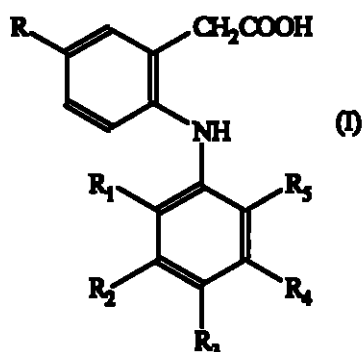
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha*

de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

La solicitud en estudio se refiere un método de tratamiento para tratar la ascitis en aves de corral, el tratamiento consiste en tratar las aves de corral que tengan los síntomas de la enfermedad con una cantidad efectiva de natamicina.

-La anterioridad D1 enseña, procesos, intermedarios, para obtener los compuestos de fórmula (I):



Esta anterioridad que enseña los compuestos que se reclaman en la solicitud en estudio también bajo la denominación fórmula (I), los intermedarios y métodos de síntesis de los mismos que indican con antelación a la fecha de presentación que los compuestos y los métodos reclamados en la solicitud en estudio, eran conocidos.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 MAY. 2012

CONCEPTO TÉCNICO No <u>1778</u>	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
---------------------------------	--