

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-047585- -00007-0000

Fecha: 2008-08-25 15:18:10 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 2

2562/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 03.047.585
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7033 notificado por fijación en lista el 30 de mayo de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1099, me permito manifestar:

Que en dicho oficio el examinador establece los documentos estudiados de la siguiente manera:

“1.1 Descripción: Folios: 72 a 107 (como se radicó inicialmente)”

1.2 Reivindicaciones: Folios: 108 a 112 (como se radicó inicialmente)”

Como se puede apreciar el examinador no tuvo en cuenta las reivindicaciones corregidas contenidas en el Informe del Examen Preliminar Internacional, cuya traducción se presentó junto con la solicitud original y que se encuentran en los folios 54 a 58 del expediente en cuestión. En vista de lo anterior, respetuosamente se solicita al examinador realizar nuevamente el estudio de la solicitud teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio correcto.

1. Novedad

El examinador objeta la novedad de la solicitud argumentando que la anterioridad WO 98/22461 (en adelante D1) ya divulgaba un proceso similar empleando solventes apolares o débilmente polares. Al respecto el solicitante quisiera anotar que la presente solicitud no solo reclama un solvente apolar o débilmente polar como en la reivindicación 1, sino que especifica en la reivindicación 5 que dicho solvente comprende una mezcla de solventes



2

seleccionados de haluros de alquilo inferior y solventes aromáticos o mezclas de los mismos.

De acuerdo con el Manual Andino de Patentes, en la página 60, la novedad de una solicitud se ve afectada por el arte previo de la siguiente manera:

“Falta de novedad: se afecta la novedad de la materia reivindicada si ésta se deriva de una que forma parte del estado de la técnica de manera directa, sea de manera explícita o implícita por un técnico en la materia.”

Puesto que la anterioridad D1 no enseña o sugiere solventes de haluros de alquilo inferior, solventes aromáticos o mezclas de los mismos resulta evidente, pues, que no existe información en dicha anterioridad que afecte la novedad de la presente solicitud.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de Novedad respecto al proceso de aislamiento y purificación expuesto en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC. 39.779.452 de Usaqué
TP 68228
Cód. 5376

CHR/srr

2

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



133
D2
D1
D1

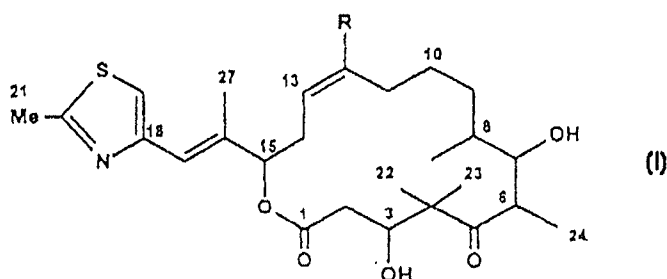
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 417/06, 493/04, C12P 17/08, A01N 43/78, A61K 31/425 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/22461 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06442 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. November 1997 (18.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 47 580.5 18. November 1996 (18.11.96) DE 197 07 506.1 25. Februar 1997 (25.02.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REICHENBACH, Hans [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). HÖFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). GERTH, Klaus [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). STEIN- METZ, Heinrich [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, 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, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>		

(54) Title: EPOTHILONE C, D, E AND F, PRODUCTION PROCESS, AND THEIR USE AS CYTOSTATIC AS WELL AS PHYTOSANITARY AGENTS

(54) Bezeichnung: EPOTHILONE C, D, E UND F, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS CYTOSTATISCHE MITTEL BZW. ALS PFLANZENSCHUTZMITTEL

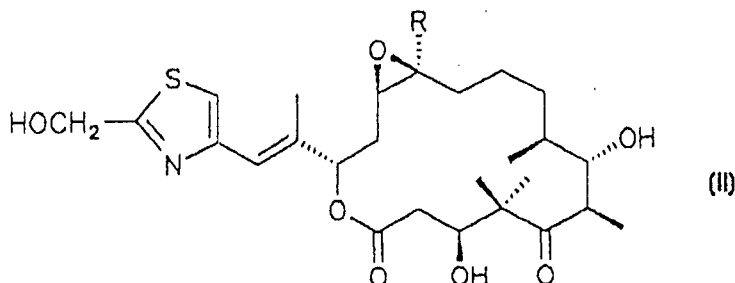
(57) Abstract

The present invention concerns the epothilone, especially epothilone C (R = hydrogen) and epothilone D (R = methyl) of formula (I), as well as epothilone E (R = hydrogen) and epothilone F (R = methyl) of formula (II), the production process and their application for producing therapeutic agents, including cytostatic agents, as well as phytosanitary agents.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilone, insbesondere Epothilon C (R = Wasserstoff) und Epothilon D (R = Methyl) der Formel (I) sowie Epothilon E (R = Wasserstoff) und Epothilon F (R = Methyl) der Formel (II), deren Herstellung, sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen, insbesondere cytostatischen Mitteln sowie Mitteln für den Pflanzenschutz.

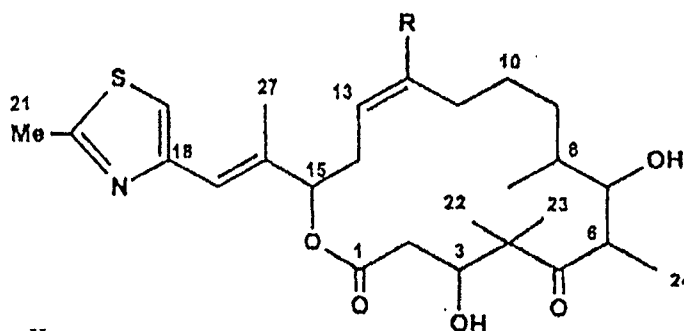


- eine dritte Fraktion mit einem ersten weiteren Epothilon und
- eine vierte Fraktion mit einem zweiten weiteren Epothilon gewinnt und

(h1) und das Epothilon der ersten weiteren Fraktion und /oder
(h2) das Epothilon der zweiten weiteren Fraktion isoliert.

2. Epothilon der Summenformel $C_{26}H_{39}NO_5S$, **gekennzeichnet** durch das 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum gemäß Tabelle 1.

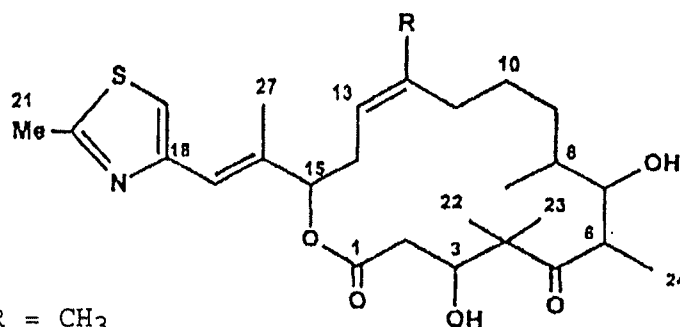
3. Epothilon C der Formel:



Epothilon C R = H

4. Epothilon der Summenformel $C_{27}H_{41}NO_5S$, **gekennzeichnet** durch das 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum gemäß Tabelle 1.

5. Epothilon D der Formel:



Epothilon D R = CH₃

6. Biotransformant von Epothilon A, dadurch gewinnbar, daß man

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



D3

135

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C12P 17/18, C07D 493/04, B01D 15/08		(11) International Publication Number: WO 99/42602
A2		(43) International Publication Date: 26 August 1999 (26.08.99)
(21) International Application Number: PCT/EP99/01025		(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).
(22) International Filing Date: 17 February 1999 (17.02.99)		
(30) Priority Data: 396/98 19 February 1998 (19.02.98) CH 1007/98 5 May 1998 (05.05.98) CH		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, 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).
(71) Applicant (for all designated States except AT): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, D-4058 Basel (CH).		
(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).		
(72) Inventors: HOFMANN, Hans; Bottmingerstrasse 31, CH-4107 Ettingen (CH). MAHNKE, Marion; Birkenweg 1, D-79585 Steinen (DE). MEMMERT, Klaus; Erlenweg 11, D-79540 Lörrach (DE). PETERSEN, Frank; Eimeldingerweg 8, D-79576 Weil am Rhein (DE). SCHUPP, Thomas; Fröschmattweg 5, CH-4313 Möhlin (CH). KÜSTERS, Ernst; Gallenweilerweg 1, D-79427 Eschbach (DE). MUTZ, Michael; Schlüsselstrasse 30, D-79104 Freiburg (DE).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
(54) Title: FERMENTATIVE PREPARATION PROCESS FOR CYTOSTATICS AND CRYSTAL FORMS THEREOF		
(57) Abstract The invention relates to a process for concentrating epothilones in culture media, a process for the production of epothilones, a process for separating epothilones A and B and a strain obtained by mutagenesis for the production of epothilones, as well as aspects related thereto. Crystal forms of epothilone B are also described.		

10. A culture medium according to claim 9, in which the microorganism is a myxobacterium.
11. A process for the production of epothilones, in which the epothilones are obtained by working up a culture medium for the biotechnological preparation of these compounds, the medium comprising microorganisms which are suitable for producing epothilones, especially myxobacteria, as producers of natural substances, to which medium is added a complex-forming component which is soluble in the culture medium, and subsequently purifying and, if desired, separating the epothilones.
12. A process according to claim 11, wherein the epothilones are obtained by working up a culture medium for the biotechnological preparation of these compounds, the culture medium containing a myxobacterium of the genus *Sorangium*, and to which medium is added a complex-forming component which is soluble in the culture medium, the culture is separated into the solid and the liquid phase (centrifugate) by centrifugation; the centrifugate is mixed with a resin or is run over a column filled with such a resin; if necessary the resin is washed with water; the epothilone(s) is or are desorbed from the resin with a polar solvent; if necessary this is concentrated with prior, simultaneous or subsequent addition of water; an organic solvent which is immiscible with water is added and the epothilone(s) is or are transferred into the organic phase; the organic phase obtained is concentrated if required; the epothilones from the organic solution obtained are concentrated through a molecular sieve for compounds of low molecular weight; and subsequently the fractions containing the epothilones undergo separation on a reversed-phase column; whereby epothilones A and B are obtained separately and, if desired, can be further concentrated by recrystallisation.
13. A process for the production of epothilones, which
- a) is a process for concentrating epothilones in a culture medium for the biotechnological preparation of these compounds, which contains a microorganism suitable for the preparation thereof, water and other suitable customary constituents of culture media, whereby a cyclodextrin or a cyclodextrin derivative is added to the medium, or a mixture of two or more of these compounds; and
 - b) comprises a step for separating epothilones from one another, which is characterised by chromatography on a reversed-phase column with an eluant containing a lower alkyl-