SUHLRIN I LNDENCIA DE INDUS 1 RIA Y COMERCIO

iIIIuIIIIIIIIIIIIIIIIiIIiuIuIIIIIIIIIIIII
No. 04-052631- -00005.0000
Fecha: 2008-07-02 15:38:18 Dep. 2020 NULCRLACIONE Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 379 F-ASLNACIONALII Act, 444 RESPUESTARLQUL Folios: 13

2654/P

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

Re: Expediente No. 04-052.631
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. 4693 notificado por fijación en lista ci 4 de abril de 2008, relacionado con ci concepto tØcnico de fondo No. 412, me permito manifestar lo siguiente.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artIculo 34 de la Decision
486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trÆniite, presento junto con este memorial nuevo capItulo reivindicatorio que consta de diez (15) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes
modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 25 a 27, 33 a 44, que haclan
alusión al uso, al paquete y a mØtodos de tratamiento.

1.2 La nueva reivindicaciOn 1 es ci resultado de la combinación de las antiguas
reivindicaciones 1, 2 y 7.

1.3 La nueva reivindicación 2 corresponde a la antigua clÆusula 2 pero en
tØrminos de la composición.

1.4 Las nuevas reivindicaciones 3 a 15 corresponden a la materia objeto de las
antiguas reivindicaciones 8 a 17.

Sobre este particular me permito decir que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en est.a solicitud y se dan como respuesta a las objeciones presentadas por ci examinador en su concepto tØcnico No. 412.

Para este efecto, me permito acompaflar el recibo No. 08-49,753 del 20 de junio de 2008 con el cual, qucda cubierta la tasa correspondiente a la rnodificación de una solicitud dc patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la soLicitud

En cuanto a la objeción del seæor exatninador con relación a la descripción, me permito decir que la composición sI se cncucntra dcbidamente soportada. Sobre
este particular, atentamente dirijo la atención del examinador a las pÆginas65 a 67
donde se muestran las ventajas de la acción de la composición sobre ci efecto de
los compuestos individuales.

Es asI que, los resultados en ci modelo animal para medir la poliposis adenomatosa en ci tracto intestinal seæalan que la cuenta de pólipos intestinales Ses menor cuando se realiza ci tratamiento con las composiciones de la invención
- que cuando sc realiza con los compuestos tomados de manera individual.

3. Unidad de invención

Respecto a este requisito, me permito decir que con las modificaciones realizadas
en ci capItulo reivindicatorio, se supera cabalmente esta ohjeción to(la vez las reivindicaciones dirigidas at paquete que ya no haccn parte de dicho pliego. Es

asI que ahora las reivindicaciones se encuentran todas bajo ci mismo concepto ’ iuventivo que es la composición especifica que da como resultado ci efecto
tØcnico comiin de reducir ci nümero de pólipos intestinales en ci tratamiento de
lesiones del colon.

4. Reivindicaciones de mØtodo terapØutico y de uso

5 Esta objeción tambiØn queda totalmente superada con el capItulo reivindicatorio presentado con este escrito, ya que se cancelaron las reivindicaciones que se encontraban clirigidas a mØtodos y usos.

En conclusion, la ptcsente invención cumpic con los requisitos dc claridad y
unidad de invenciOn y por to tanto, se solicita atentamente a cse despacho se
prosiga con la evaluación de los demÆsrequisitos de patentabilidad.

Seæor Superintendente,

C.C. 39.779.452 dc Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

4

UPERiNTEN5ENCIA DE INDUSTRi V CEPu.0

N!T

RECIBO OFICIL DE CAR 00 - 49.753

n. WNIO 20 OF 2000 SUHLRINFENDENCIADLINDUSIRIAYCOMERCIO

No. 04-052631..00005.0000

-echa 2008-07-02 ’1538:18 Dep. 2020 NULCRLACIONE
- A 444 RLSPUESTAREQU
N i Fol ios,

379 FASLNACJQJ I
13

6 3 N 0010 N

OSPOOITAN1E TIPO PASO RANCO CUENTA No. P000 FECHA 900 Vr. PPJJO

:LARE MODE’ V CO. COIUMBCONSIRNAC!ON BAN170 PE BOGOTA 027543G7 341E:23 20/08/2000 4 20

C 0 N C E P 1 0

CANT. RENTISTILO CONCEPTO TOTAL CONCEPTo

1 50005-0143 CAMBIO OF M000LIEAD V NODIFICA

5ON CIENTO IPEG NIL PESO-11-

//L) RE0PON4BL
RECISO DE CAJA APLIC000 AL EXPEOIENTE No.

12 MARCAS V LEN8S COMERCIALES 1030000O
IC 0 10500000

REIVIN DICAC JO N ES

1.- Una composición que compreride (a) un irihibidor do COX -
2 seleccionado de un compuesto de la formula (I)
5
R*CH2COR*6

NH (I)

R*2 R*4

R
10

en donde R* es metiIoo etilo;
R*i es cloroo fluoro;
R*2 es hidrógen&o fluoro;
R*3 es hidrOgen&, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi 15 o hidroxi;
R*4 es hidrOgeno o fluoro; y
R*5 es cloro, fluord, trifluorometilo o metilo; y
R*6 es hidroxi’o OCH2COOH;
sus sales o solvatos farmacØuticamente aceptables; y
20 sus Østeres do profÆrmaco farmacØuticamente aceptables, y (b) un inhibidor de desacetilasa do histona de la fOrmula II:

25

HON

en doride

R2 R3 R4

I n2 n3

R1 es H, halógeno, 0 alquilo de 1 a 6 Ætomos de carbono de
cadena recta;
R2 Se selecciona de H, alquilo de I a 10 Ætomos de carbono,
cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterociclosiquilo de 4 a 9
5 atomos de carbono, heterocictoalquilalqUilO de 4 a 9 Ætomos de
carbono, cicloalqui!alquilo arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, -(CH2)C(0)R6, -(CH2)OC(0)R6, amino acito, HON-C(0)CH=C(R1)-ariI-atquiIo y (CH2)R7;
R3 y R4 son iguales a diferentes e independientemente son H,
10 alquilo de 1 a 6 Ætomos de carbono, acito a acilamino, o R3 y R4 junto
con et Ætomo al cual estÆn unidos representan C=O, CS a C=NR6, o
R2 junta con el nitrôgerlo al cual estA unido y R3 junta con el carbono
at cual est6 unido pueden formar un heterocicloalquito de 4 a 9 Ætomos de carbono, un heteroarilo, un potiheteroarito, un
15 poliheterociclo no aromÆtico, 0 Ufl anilto de poliheterociclo de arilo y
no arilo mezctado;
R5 Se selecciona de H, alquilo de I a 6 Ætomos de carbono,
cicloatquilo de 4 a 6 Ætomos de carbono, heterocictoatquilo de 4 a 6 Ætomos de carbono, acito, arilo, heteroarilo, aritatquilo,
20 heteroaritatquilo, poticiclo aromÆtico, policiclo no aromÆtico, policicto
de arilo y no arilo mezctado, poliheteroarilo, poliheterociclo no aromÆtico, y poliheterociclo de arilo y no arilo mezctado;
n, n1, n2 y n3 son iguates o diferentes y se seteccionan independientemente de 0 a 6, cuanda n1 es 1 a 6, cada Ætomo de
25 carbono opcionalmente puede ser e independientemente substituido
con R3 y/o R4;
X e Y son iguates o diferentes y se seleccionan

5

’U

independientemente de H, halOgeno, aiquilo do I a 4 Ætomos do carbono, NO2, C(0)R1, OR9, SR9, CN, y NR10R11;
R6 Se selecciona de H, aiquilo de 1 a 6 Ætomos de carbono,
cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloaIquilo de 4 a 9
5 6tomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilaiquilo,
heteroarilaiquilo, OR12, y NR13R14;
R7 se selecciona de OR15, SR15, S(0)R16, S02R17, NR13R14, y
N R12S02R6;
R5 se selecciona de H, OR15, NR13R14, aiquilo de 1 a 6 Ætomos
10 de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloalquito de 4 a 9 Ætomos do carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo:
R9 so selecciona de aiquilo de I a 4 Ætomos de carbono y C(0)-
aiquilo;
15 R10 y R11 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, aiquilo de I a 4 Ætomos de carbono, y
- C(0)-alquilo;

lbR12 so selecciona de H, aiquilo do I a 6 Ætomos do carbono, cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos do carbono, heterocicloalquilo do 4 a 9
20 Atomos de carbono, heterocicloalquilalquilo de 4 a 9 Ætomos de
carbono, arilo, policiclo do arilo y no arilo mezclado, heteroarilo, arilaiquilo y heteroarilaiquilo;
R13 y R14 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, aiquilo de I a 6 Ætomos de carbono,
25 cicloalquilo de 4 a 9 ªtomos de carbono, heterociclo&quilo de 4 a 9
ªtomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, amino acilo, o R13 y R14 junto con el nitrógeno al cual estÆn unidos

I

son heterocicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heteroarilo, poliheteroarilo, poliheterociclo no aromÆtico o poliheterociclo de arilo
y no arilo mezclado;
R15 se selecciona de H, aiquilo de I a 6 âtomos de carbono,
5 cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9
ªtomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, y

(CH2)mZR12;

R16 se selecciona del aiquilo de 1 a 6 Ætomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9
10 Ætomos de carbono, arilo, heteroarilo, poliheteroarilo, arilaiquilo,
heteroarilaiquilo, y (CH2)mZR12;
R17 se selecciona de alquilo de I a 6 Ætomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 ªtomos de carbono, arilo, policiclo aromÆtico, heteroarilo, arilaiquilo,
15 heteroarilalquilo, poliheteroarilo y NR13R14;
m es Un entero seleccionado de 0 a 6; y
Z se selecciona de 0, NR13, S y 5(0),
o una sal farmacØuticamente aceptable del mismo.

20 2.- La corn posición de la reivindicaciOn 1, en donde el inhibidor de COX-2 se selecciona de un compuesto de la formula (la)
R* CH2COOH

NH

R*IR*5

25
R*2 R*4
,’ 3

en donde R* es metilo o etilo;
R*i es cloro o fluoro;
R*2 es hidrOgeno o fluoro;
R*3 es hidrôgeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi
5 o hidroxi;
R*4 es hidrôgeno o fluoro; y
R*5 es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo;
sus sales o solvatos farmacØuticamente aceptables; y
sus Østeres de profrmaco farmacØuticamente aceptables.

10

3.- La composiciôn de acuerdo con la reivindicación 2, en
donde el inhibidor de COX -2 es Æcido 5-metil-2-(2’-cloro-6’-fIuoro-anilino)-fenilac6tico o una sal tarmacØuticamente aceptable del

mismo.
15

4.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones I a 3, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fOrmula (II) de la reiviridicaciOri 1, en donde cada uno de R1, X, Y, R3 y R4 es H, o una sal
20 farmacØuticamente aceptable de dicho compuesto.

5.- La composiciOn de acuerdo con Is reivindicación 4, en
donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fOrmula (II) de la reivindicaciOri 1, en donde cads uno de R1, X, Y, R3
25 yR4esHy uno deniYn2esCerO,YelOtrOe5lO una sal
farmacOuticamente aceptable de dicho compuesto.

f 1

6.- La composicióri de acuerdo con la reivindicaciÆn 4, en
donde el inhibidor de desacetliasa de histona es un compuesto de la formula (II) de la reivindicaciOn 1, en donde cada uno de R1, X, Y, R3
y R4 es H y uno de n2 y n3 es cero, y ci otro as 1, R2 es CH2-CH2-
5 OH a una sal farmacØuticamente aceptable de dicho compuesto.

7.- La composiciOn de acuerdo con la reivindicación 4, en
donde el inhibidor de desacetilasa de historia es un compuesto de la

. fOrmula Ha:
10

HON

15
en donde:
n4 es 0-3,

R2

(ha)

R2 se selecciona de H, aiquilo I a 6 âtomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 Ætomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9
20 âtomos de carbono, aiquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilaiquilo,
heteroarilalquilo, -(CH2)C(0)R6, amino acilo y (CH2)R7;
R5’ es heteroarilo, heteroarilaiquilo, policiclo aromÆtico,
policiclo no aromÆtico, un policiclo de arilo y no arilo mezclado, poliheteroarilo, o poliheterociclo de arilo a no arilo mezclado,
25 a una sal farmacØuticamente aceptable de los mismos.

11

8.- La composiciôn de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el irihibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la formula lIb:

HON

en donde:

2

(lIb)

R5"

10 R2’ se selecciona de H, aiquilo de I a 6 âtomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 Ætornos de carbono, alquilcicloalquilo y (CH2)2 40R21, en donde R21 es H, metilo, etilo, propilo, e i-propilo, y
R51’ es 1 H-indol-3-ilo no substituido o substituido, benzofuran-
3-ilo o quinolin-3-ilo, o
15 una sal farmacØuticamente aceptable de los mismos.

20

25

9.- La composición de acuerdo con la reivindicaciOn 4, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la formula lie:

0 RI

N

en donde los substituyentes variables son como se definieron para

p

1.J

un compuesto de la fOrmula II de la reivindicación 1, o una sal
farmaceuticamente aceptable del mismo.

10.- La composiciOn de acuerdo con la reivindicaciOn 9, en
5 donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la

10

fOrmula (lie) en donde R18 es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de I a 4 Ætomos de carbono, un grupo cicioaiquilo de 3 a 7
Ætomos de carbono, fenilo o un anillo heteroarilo, o una sal
farmacØuticamente aceptable de dicho compuesto.

11.- La composición de acuerdo con la reivindicaciOn 10, en
donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la formula (lie) en donde R18 es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 ªtomos de carbono, un grupo cicioalquilo de 3 a 7
15 Ætornos de carbono, fenilo 0 un anillo heteroarilo, R2 es H o
(CH2)CH20H y s es 1-3, o una sal farmacŒuticamenteaceptable de dicho compuesto.

12.- La composiciOn de acuerdo con Ia reivindicaciOn 10, en
20 donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la
formula (lie) en donde R18 es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de I a 4 Ætomos de carbono, un grupo cicloalquiio de 3 a 7
Ætomos de carbono, fenilo 0 Ufl anillo heteroarilo, R2 es H o -
(CH2)CH20H y s es 1-3, R1 es H, X e Y son cada uno H y q es 1-3 y
25 r es 0 o q es 0 y r es 1-3, o una sal farmacØuticamente aceptable de
dicho compuesto.

, J

13.- La composiciOn de acuerdo con la reivindicación 10, en
donde el inhibidor de desacetilasa de histona se selecciona del
grupo que consiste de N-hidroxi-3-(4-[((2-hidroxietil)[2-(1 H-indol-3-
iI)etil]-amino]metiI]feniI]-2E-2-PrOPeflamida N-hidroxi-3-[4-[[[2-(l H-
5 indol-3-iI)etil]-amino]metil]feflhl]-2E-2-ProPeflamida y N-hidroxi-3-[4-
([[2-(2-metil-1 H-indol-3-iI)-etil]-amino]metillfenil]-2E-2-properlamida,
o una sal farmacØuticamente aceptable de los mismos.

14.- La composiciôn de acuerdo con la reivindicación 10, en
10 donde el inhibidor de desacetilasa de histona es N-hidroxi-3-[4-[[[2-
(2-metil-1 H-.indol-3-iI)-etil]-amino]metil]fenhl]-2E-2-propenamida, o una sal farmacØuticamente aceptable del mismo.

15.- La composición de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones I a 14 la cual tambiØn comprende al menos un
vehIculo farmacØuticamente aceptable.

I

RESUMEN

La invención se refiere a una composiciOn que comprende (a)
tin inhibidor de ciclooxigenasa-2 ("inhibidor de COX-2") y (b) un
5 inhibidor de desacetilasa de histona ("HDAI") para uso simultªneo,
concurrente, separado o secuencial, especialmente para utilizarse en
el tratamiento de lesiones colon pre-malignas 0 Ufl cancer de colon u
otras malignidades en un mamifero, particularmente un ser humano.

0 La invenciOn tambiØn se refiere a composiciones farmacØuticas que
10 comprenden dicha composiciÆn y a un mØtodo para tratar lesiones de
colon pre-malignas (por ejemplo, pólipos) y cancer de colon, asl
como otras malignidades, en un mamIfero, particularmente un ser
humano, con dicha composición. La presente invenciôn ademªs
tam biØn se refiere a un paquete o producto comercial que comprende
15 dicha composición.

20

’3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO Radicaciôn 04-052631
TrÆmite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio -
Folios 4

Patente de InvenciOn j Patente do Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (fase nacional) [K] Cap. I Cap. II LXI
No. Sal. Internacional PCT/EP02/12343
Fecha de Presentación Internal. Noviembre 05 de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artIculo 45 de a DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripcion: Folios: 12 a 78 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 79 a 94 como se radicÆinicialmente
Folios: 128 a 136 modificadas

1.3. Prioridad: US No. 60/333016 del 06 de Noviembre de 2001
US No. 60/419,314 del 17 de Octubre de 2002

1.4 Respuesta del solicitante: Folios: 125 a 137

2. Objeto de la invención

Titulo de la solicitud: "COMBINACION DE INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2/ INHIBIDOR DE
DESACETILASA DE HISTONA"

El objeto de la solicitud de la presente irivención consiste en:

Reivindicaciones de la 1 a la 15: Una composición que comprende:

(a) Un inhibidor de COX-2, seleccionado de un compuesto de fOrmula (I):

R* CH2COR*6 tIji NH (I)

.

S ’

* R3

(b) Un inhibidor de desacetilasa de histona, es un compuesto de fOrmula (II):

HON
N
F-I

K.1

R2 R3 R4

N R5

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar una combinación que se pueda utilizar especialmente en el tratamiento de lesiones de colon pre malignas o cancer de colOn u otras malignidades.

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudlo presenta una composiciOn que comprende (a) un inhibidor de cic!ooxigenasa-2 ("COX-2") y (b) un inhibidor de desacetilasa de histona (HDAI").

El objeto de la invenciOn definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la PC: A61 K 45/06

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante pasa un nuevo capitulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

4, De la solicitud de Patente

4.1 Titulo

El titulo de la presente solicitud deberia ser mÆs especifico;de acuerdo a lo que se quiere proteger en el nuevo capitulo reivindicatorio. Se solicita hacer la correcciôn pertinerite.

4.2 Descripción (articulo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite senalar que dentro de la descripción Se encontró falta de sustento debido a que:

No hay informaciÆn que permita concluir que lacomposición farmacØutica Reivindicada solucione el problema tØcnico planteado y la misma no es explicita ni concreta en cuanto a las ventajas 0 el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la tØcnica.

4.3 Reivindicaciones (artIculo 30 D 486)

La Reivindicación 1 y sus depend ientes pretenden proteger una composición farmacØutica, la cual no Se encuentra sustentada en el capitulo descriptivo;
de igual manera no es concisa ya que los radicales correspond ientes a las formulas (I) y (II) no se encuentran inequlvocamente definidos.

En la Reivindicación 1: las palabras y/o expresiones: "arilo mezclado", opcionalmente; no son claras ni concisas y portanto no permiten delimitar la materia a proteger.

En la Reivindicación 5: correspondiente a la antigua reivindicación 9, no corresponde "n2 igual a cero’, a lo reivindicado en la antigua reivindicación
9, en donde es "n3 igual a cero". Hacer la aclaración pertinente.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que seæaleel verdadero alcance de su invención.

5. DeterrninaciOn del Estado de la TØcnica

Dc acuerdo a lo observado, NO es posible realizar una correcta Determinaciôn
del Estado de la TØcnica y Evaluación de los Requisitos de Patentabilidad. Solo cuando se haya corregido adecuadamente la solicitud y se haya orientado de forma tal que sea claro lo que quiere ser protegido, sOlo en ese momento esta oficina pod r6 elaborar una correcta Determinaciôn del Estado de la TØcnica y de los Requisitos de Patentabilidad.

6. Conclusion:

En cumplimiento del articulo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaciôn de la presente comunicaciOn, En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, 0 si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegarÆla patente.

S

[]

NotifIquese el presente oficlo conforme a lo dispuesto en el articulo 8 de la resoluciOn reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra ØI no procede recurso alguno en la via gubernativa.

ALIX CARENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de DisiOn de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciÆn en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No. 2743 EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202080