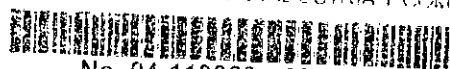


536 536

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-110920-00009-0000

Fecha: 2008-10-03 15:22:08 Del: 2020 NUL CREACION
DA 11 PATENTE Y EVI 379 FASE NACIONAL II
A 1 541 RESUESTA REQUE C/dest: 1074

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

P-584

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

Re: Expediente No. 04-110.920

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.**

Yo, **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN** identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9222 del 11 de julio de 2008 relacionado con el concepto técnico No. 1839, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONALES

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada DERIVADOS DE QUINOLINONA cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 14 reivindicaciones dirigidas a la composición farmacéutica que comprende el compuesto CPT 11 (irenotecan) y el compuesto de la fórmula (I). El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

1.2 La patente divisional titulada DERIVADOS DE QUINOLINONA cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 1 reivindicación dirigida a la composición farmacéutica que comprende el compuesto 5-FU (5-fluorouracil) y el compuesto de la fórmula (II). El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

1.3 La patente divisional titulada DERIVADOS DE QUINOLINONA cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 14 reivindicación dirigida a la composición farmacéutica que comprende el compuesto CPT 11 (irenotecan) y el compuesto de la fórmula (II). El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

a) Solicitudes y capítulos reivindicatorios correspondientes, junto con los extractos y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No. 04-110.920.

b) Recibos de pago No 08-71,753; 08-71,754 y 08-71,755 todos del 9 de septiembre de 2008, correspondientes a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de las tres solicitudes divisionales y la obtención de los respectivos certificados.

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta los documentos de cesión y el documento de poder otorgado a mi favor, junto con la prueba de existencia y representación legal del solicitante, los cuales obran en la solicitud original.

1.3 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que las solicitudes divisionales que ahora presento, se benefician de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de la prioridad estadounidense 10/116,117 del 5 de abril de 2002.

1.4 Finalmente, me permito aclarar que las solicitudes divisionales no

involucran ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial y obedecen al deseo del solicitante de superar la objeción de unidad de invención

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 04-110.920

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 que consta de 14 reivindicaciones y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se cancelaron la expresión: “-NH(heterocidilo), grupos -N(heterocidilo)₂, grupos -N(alquilo)(heterocidilo), grupos -N(arilo)(heterocidilo)”, dentro de los significados para el sustituyente R¹⁰.

2.2 Se limitó la reivindicación 1 a la composición farmacéutica que comprende el compuesto 5-FU y el compuesto de la fórmula (I).

2.3 Se extrajo del capítulo reivindicatorio la antigua reivindicación 14 dirigida a la composición farmacéutica que comprende el compuesto 5-FU ó CPT 11 y un compuesto de la fórmula (II). Esta materia se encuentra protegida mediante las solicitudes divisionales B y C.

2.4 La antigua reivindicación 15 se numeró como la nueva cláusula 14 y se restringió su alcance de acuerdo con lo manifestado en la reivindicación 1 modificada.

2.5 De otra parte, atendiendo la recomendación del señor examinador, se canceló la categoría farmacológica a la que pertenecen los agentes activos. Esta modificación también se llevó a cabo en los capítulos reivindicatorios de las solicitudes divisionales.

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad y unidad de invención a la solicitud, de acuerdo con lo sugerido por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos con número: 08-71,773; 08-71,920; 08-71,817; 08-71,818 y 08-71819, todos del 9 de septiembre de

2008, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto al capítulo reivindicatorio.

3. Claridad de la solicitud

3.1 De la descripción

El señor examinador afirma que la descripción solo ejemplifica la manera de obtener los compuestos de la fórmula (I) y (II) pero que no muestra nada en cuanto a la potenciación de las combinaciones reclamadas.

En efecto, en la memoria descriptiva se expone que: “*Los efectos sinérgicos fueron observados cuando 5-FU y/o CPT-11 fueron administrados junto con un compuesto del presente invento como 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona.*” Esto, a todas luces significa que los compuestos de la invención fueron probados por el solicitante.

Con relación a la objeción formulada, respetuosamente me permito manifestar que teniendo en cuenta lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486, el solicitante no tiene porqué consignar dentro de la solicitud todos los ensayos y experimentos realizados con todos los compuestos y sus combinaciones con los otros agentes activos. Por el contrario, la norma establece que se debe incluir “*una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y...*” (el resaltado es mío). Con la información suministrada por la descripción, es más que suficiente para que cualquier persona versada en la materia pueda llevar a cabo la invención, es decir, que a partir de lo divulgado en la solicitud, dicha persona podrá no sólo realizar los compuestos de la primera parte de la composición, sino que también podrá saber que los mismos pueden ser combinados con otros agentes como 5-FU y CPT 11 en proporciones que dependerán de variables como la edad y el peso del paciente entre otras.

Por ende, no es necesario aportar pruebas de todos los compuestos, pues se está haciendo referencia a un ejemplo representativo que muestra que los compuestos de la invención junto con los agentes activos 5-FU y CPT 11 presentan efectos sinérgicos comprobados.

En este sentido y basándonos en las disposiciones del artículo 28 de la Decisión 486, me permito manifestar que no comparto la opinión del

examinador, toda vez que la descripción es lo suficientemente clara para que una persona versada en la materia extraiga de ella, la información necesaria para llevar a cabo la invención, reconociendo además, cual es el problema técnico y la solución propuesta por la solicitud. En efecto, en la descripción se enseña que los compuestos de la invención fueron probados mediante un ensayo in vitro para receptor de quinasa tirosina. Este ensayo consiste en la actividad quinasa de varias proteínas de quinasa tirosina medida por ATP y por un péptido apropiado o por una proteína tirosina que contiene el sustrato. Adicionalmente, la descripción señala que este ensayo se llevó a cabo con una lista de más de trece hojas de compuestos de acuerdo con la invención y que cada uno de los compuestos allí señalados, mostró un valor IC₅₀ menor de 10 μ M con respecto a VEGFR1, VEGFR2 y vFGF en el ensayo anterior.

Esto claramente, está demostrando que existe dentro de la descripción, sustento tanto para la síntesis, como para la actividad biológica señalada para los compuestos de la invención en estudio. Por tales razones, solicito de manera atenta sean retiradas las objeciones de claridad expresadas por el señor examinador con relación a la descripción de la solicitud en cuestión.

De otra parte, en cuanto a la supuesta carencia de sustento técnico que fundamente el problema resuelto con las combinaciones de los ingredientes activos, respetuosamente me permito decir que en la descripción claramente se establece que: *"A pesar de la investigación de una variedad de químicos para proveer terapias antagonistas para VEGF-RTK, existe una continua necesidad por compuestos que inhiben la proliferación de capilares, inhiben el crecimiento de tumores y/o inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial del receptor quinasa Tirosina y de las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Existe también una necesidad por métodos para administrar estos compuestos y formulaciones farmacéuticas a los pacientes que lo necesiten."*, lo cual, es entendido por una persona versada en la materia técnica, quien dará por entendido que dicha necesidad es atendida y superada por la combinación de los compuestos revelados en la invención junto con los componentes 5-FU y CPT 11.

Adicionalmente, la información aportada por el solicitante junto con mi memorial del 7 de mayo de 2008, proporciona datos adicionales que muestran cómo las combinaciones reveladas en estas invenciones, muestran ventajas sorprendentes en comparación con los componentes conocidos tomados de manera independiente.

Con respecto a la supuesta falta de claridad de la descripción con base en lo manifestado en el artículo 28 de la Decisión 486, me permito decir que el artículo en mención, hace referencia en su literal d) a que la memoria descriptiva indicará “una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”.

En este orden de ideas y teniendo como base lo indicado en el artículo 28 de la Decisión 486, la única exigencia para una descripción, es que permita comprender el problema técnico y la solución aportada a través de la materia reivindicada, es decir, en el presente caso, las ventajas de las formulaciones que contienen los compuestos de la invención junto con un ingrediente activo como 5-FU o CDT 11. En consecuencia, la persona versada en la materia que lea la solicitud en estudio, podrá discernir que la ventaja de la invención, radica principalmente en la eficacia de la combinación de los compuestos de fórmula I ó II con los agentes activos 5-FU y CDT 11

Con todo respeto, hacemos un llamado para que ese despacho se ciña estrictamente a los requerimientos y no exija información adicional que no es de obligatorio cumplimiento según la Decisión 486.

En ese orden de ideas, me permito decir que el resultado sinérgico de las mezclas reivindicadas no es el producto de una afirmación especulativa o resultado de una simple extrapolación. Por el contrario, es el resultado de la experimentación con compuestos representativos de la solicitud en estudio.

4. Unidad de Invención

En cuanto a la objeción planteada por ese despacho con relación a este requisito, me permito manifestar que con la presentación de las tres solicitudes divisionales, en las cuales se reclama de manera específica la combinación de los componentes, de acuerdo con los cuatro grupos de invención señalados por el examinador en su concepto técnico No. 1839, queda cabalmente superada esta objeción.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Como primera medida, me permito decir que gracias a la cancelación de la categoría farmacéutica ya no se está reivindicando un resultado a alcanzar.

De otra parte, en cuanto a que se deba hacer precisión en cuanto a las características de los componentes de la composición farmacéutica como las proporciones, me permito decir que el efecto sinérgico de las combinaciones reclamadas en las solicitudes ahora presentadas, es independiente de la cantidad de los componentes. Adicionalmente, como se establece en la memoria descriptiva de las invenciones, dichos parámetros pueden ser ajustados por una persona versada en la materia teniendo en cuenta parámetros como la edad, el peso y la condición del paciente que recibirá la composición con la combinación específica de las invenciones presentes.

En cuanto a que el requisito de nivel inventivo, que según lo expuesto por el señor examinador en su concepto técnico No. 1839, no se cumple, me permito manifestar que como se demostró en mi memorial del 7 de mayo de 2008, ninguno de los documentos citados revela una combinación como la mostrada en esta solicitud, es decir, que las anterioridades no muestran una combinación específica de un compuesto como los compuestos revelados en esta solicitud junto con un agente activo como el 5-FU o el CPT 11.

En este sentido, es necesario señalar que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las presentes solicitudes, muestran sustituyentes muy específicos en la posición 4 del anillo de quinolinona que no son enseñados o sugeridos por ninguna de las anterioridades citadas por ese despacho. Más aún, ninguno de los documentos enseña o sugiere una combinación como las protegidas ahora en las solicitudes presentadas.

Sobre este particular, me permito decir que los argumentos presentados por el señor examinador en sus conceptos técnicos No. 295 y 1839 en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, son más el resultado de una apreciación del tipo **Hindsight** que de un análisis certero realizado de la materia reivindicada justo antes de la fecha de presentación de la prioridad de esta familia de invenciones, toda vez que es evidente que el señor examinador no ha hecho *“un esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”*.¹

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, 2004. Página 78, segundo párrafo.

En consecuencia, solicito atentamente a ese despacho realizar un análisis apropiado del requisito de nivel inventivo para la materia objeto de cada una de las solicitudes ahora presentadas con este memorial.

Así las cosas, me permito decir que existen fuertes evidencias de los resultados sorprendentes e inesperados que demuestran que las composiciones reivindicadas en las solicitudes, resultados que se muestran en la pruebas allegadas a ese despacho con mi memorial del 7 de mayo de 2008. En dichas pruebas se puede apreciar que el tratamiento de varias clases de compuestos de acuerdo con la invención en combinación con los agentes 5-FU y CPT muestran efectos sinérgicos cuando se compra con la administración de los compuestos administrados de manera independiente. De hecho, los resultados muestran cómo con el tratamiento realizado con la combinación retrasa el crecimiento tumoral en las ratas probadas.

Más aún, resulta prudente señalar que los compuestos de las solicitudes no se encuentran simplemente definidos por sus estructuras sino que además se encuentran definidos por sus propiedades químicas y biológicas. Por lo tanto, no existe manera alguna de predecir que alguna clase particular de compuestos mostraría un efecto sinérgico más que un efecto aditivo cuando se combina con otro medicamento como el 5-FU o el CPT 11, a partir de lo revelado en las anterioridades citadas por ese despacho. De hecho, simplemente no se podría predecir que todos los inhibidores de VEGF mostrarían una actividad de sinergia con agentes anticancerígenos, incluso si una de las clases hubiera mostrado tal efecto.

Esto, claramente quedó demostrado en las partes del póster y en lo divulgado en la WO2004/018419 donde se evidencia que las combinaciones reveladas en las solicitudes en estudio presentan ventajas y efectos inesperados que no son evidentes a partir de lo mostrado en la técnica anterior.

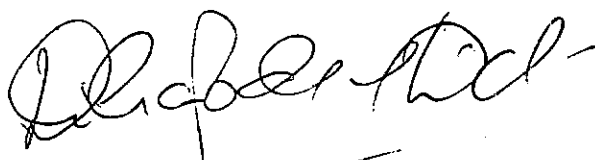
Adicionalmente, es necesario dirigir la atención de ese despacho a que la solicitud original ahora modificada y la solicitud divisional A (divisional 1) limitan su alcance principalmente a la combinación del compuesto 109 con 5-FU o con CPT 11, respectivamente. De hecho, el compuesto 109 no ha sido revelado ni sugerido en la técnica anterior. Más aún, los datos biológicos presentados con mi memorial del 7 de mayo de 2008 muestran que la mezcla del ejemplo representativo es sinérgica. En este sentido, atentamente dirijo la atención del señor examinador a los folios 12 a 25

544
-9-
544

presentados con el memorial anteriormente mencionado.

En conclusión, me permito decir que a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención y de las solicitudes divisionales, esta familia de patentes cumple con el requerimiento claridad, unidad de invención y nivel inventivo. Por ende, solicito comedidamente a ese despacho conceder el privilegio de patente a las solicitudes en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC 41.654.882
T.P. 20824 CSJ

545-545

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

- 1 ☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: California, Estados Unidos Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---------------------------------	--	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: <u>clarkemodet@clarkemodet.com.co</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>
---	--	--

4 Número del expediente: **04.110.920**

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio y 3 solicitudes divisionales.

Comprobante de pago No. 08.71.773, 08.71.920, 08.71.817, 08.71.818, 08.71.819

7 Anexos:

Todos los anteriores de 9 de septiembre de 2008

Comprobante de pago de la tasa

- ☐ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8
NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

Modificaciones
Solicitud originales

546 546

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,773
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

Superintendencia de Industria y Comercio
No. 04-110920-000009-0000
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 100 # 100-100, BOGOTÁ, D.C.
TEL: 274 4000 FAX: 274 4001

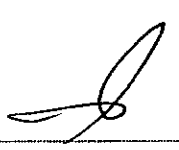
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	593162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
TOTAL :			\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

11 P-584

547
547

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,920
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	23,000.00
TOTAL :			23,000.00

SON: VEINTITRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12..
P-584

548
~~548~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,817
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	32 CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
TOTAL :			\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

17
P-584

549
549

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 71,818
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

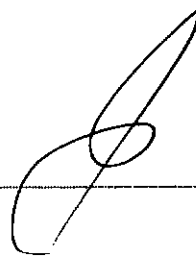
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	32 CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
TOTAL :			\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-534

550
550

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,817
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	32 CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
TOTAL :			\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

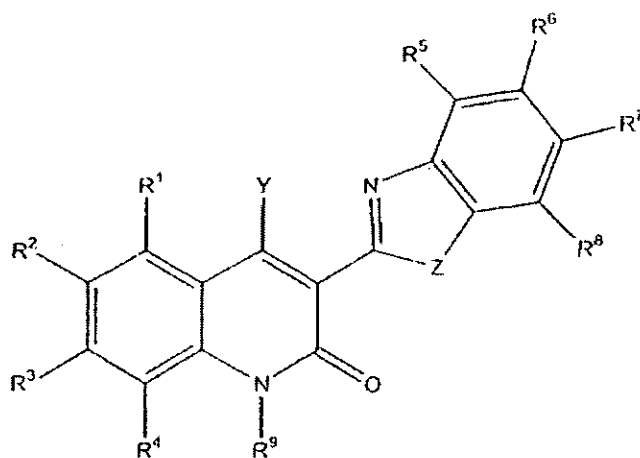
14.
P-584

551

584

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: 5-FU y un compuesto de ^{Fluorouracilo} Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero



I

en donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos -OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹² R¹³, -CN, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos

heterocicllaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicllilo saturados sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclliloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

(Z) es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14} ;

(R^1) (R^2) (R^3) y (R^4) pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos -NR¹⁶ R¹⁷, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicllilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicllilalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos -C(=O)R¹⁸;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁹, grupos -NR²⁰ R²¹, -SH, grupos -SR²², grupos -S(=O)R²³, grupos -S(=O)₂R²⁴, -CN, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos

alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, y grupos $-C(=O)$ -arilo;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquilo)(arilo), $-NH_2$,

grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo);

R¹¹ es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)₂, y grupos N(alquilo)(heterociclilo);

R¹² es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos;

R¹³ es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-

heterociclilo, grupos $C(=O)NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-C(=O)-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos $-C(=O)-N(\text{alquilo})(\text{heterociclilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})(\text{heterociclilo})$, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicilioxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilalquilo sustituidos y no sustituidos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-\text{alquilo}$, grupos $-C(=O)-\text{arilo}$, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(\text{alquilo})$, grupos $-C(=O)NH(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})(\text{arilo})$, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos $(\text{alquilo})(\text{arilo})\text{aminoalquilo}$ sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos $(\text{heterociclilo})(\text{alquilo})\text{aminoalquilo}$ sustituidos y no sustituidos, $(\text{heterociclilo})(\text{arilo})\text{aminoalquilo}$ sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicilioxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo

sustituídos y no sustituídos, y grupos heterociclilo sustituídos y no sustituídos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituídos y no sustituídos, grupos arilo sustituídos y no sustituídos, o grupos heterociclilo sustituídos y no sustituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos heterociclilalquilo, grupos aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos alquilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos dialquilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos arilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos diarilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-heterociclilo, grupos C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)-N(heterociclilo)₂, grupos C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo), grupos heterocicliloaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos hidroxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos alcoxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos ariloxialquilo sustituídos y no sustituídos, y grupos heterociclilooroxialquilo sustituídos y no sustituídos;

R^{18} , R^{23} , R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos NH(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)(alquilo), grupos -N(heterociclilo)(arilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos alquilo sustituídos y no sustituídos, grupos arilo sustituídos y no sustituídos, -OH, grupos alcoxi sustituídos y no sustituídos, grupos

ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, NHOH, grupos -N(alquilo)OH, grupos -N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos.

y además en donde al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 ó R^8 es seleccionado de un grupo conteniendo grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos $-OR^{19}$, donde R^{19} es seleccionado de grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo

sustituídos y no sustituídos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos diheterocicilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos (heterocicilo)(alquilo)aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, (heterocicilo)(arilo)aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos hidroxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos alcoxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos ariloxialquilo sustituídos y no sustituídos y grupos heterocicililoxialquilo sustituídos y no sustituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{20} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterocicilo sustituídos y no sustituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{21} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterocicilo sustituídos y no sustituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquilo)(arilo)$, grupos aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos alquilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos dialquilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos arilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos diarilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituídos y no sustituídos, grupos hidroxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos alcoxialquilo sustituídos y no sustituídos, grupos ariloxialquilo sustituídos y no sustituídos y grupos heterocicililoxialquilo sustituídos y no sustituídos; y grupos $-C(=O)R^{25}$, donde R^{25} es seleccionado de grupos conteniendo, H, $-NH_2$, grupos $-NH(alquilo)$, grupos $NH(arilo)$, grupos $-N(arilo)_2$, grupos $-N(alquilo)_2$, grupos $-N(alquilo)(arilo)$, grupos $-NH(heterocicilo)$, grupos $-N(heterocicilo)(alquilo)$, grupos $-N(heterocicilo)(arilo)$, grupos $-N(heterocicilo)_2$, grupos arilo sustituídos y no sustituídos, grupos ariloxi sustituídos y no sustituídos, y grupos heterocicilo sustituídos y no sustituídos; y en donde

cada grupo alquilo es independientemente 1-10 átomos de carbono; cada

grupo alquenilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo alquinilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo arilo es independientemente un grupo fenilo; cada grupo heterociclilo es independientemente seleccionado a partir de un grupo pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, biperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, o imidazolilo.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es seleccionado de un grupo conteniendo grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, y grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un grupo $-NR^{12}R^{13}$ y R^{12} y R^{13} son ambos H.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un grupo $-NR^{14}$.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^{14} es H.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es seleccionado del grupo que consiste de -H, grupos alcoxi sustituidos y no

sustituídos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es F.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de grupos -H, F, Cl, $-\text{NO}_2$, heterociclilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 o R^7 son un grupo alquilo.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 o R^7 son un grupo $-\text{OR}^{19}$ y R^{19} es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo o un grupo heterociclilalquilo.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde por lo menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde por lo menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido

seleccionado a partir de morfolina, piperazina, piperidina, o piridina.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^9 es H.

14. Una composición farmacéutica que comprende: 5-FU y un compuesto seleccionado a partir de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

562 562



FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1) SOLICITUD DE:		
☐ Conversión	☒ División	☐ Fusión
☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de diseño Industrial	☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados	
2) SOLICITANTE	Nombre: Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: California, Estados Unidos Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) CONVERSION	5) DIVISION	6) FUSION
Expediente No. _____ De: _____ A. _____	Expediente No. 04-110.920 No. de divisionales: 3	Expediente No. _____ Expediente No. _____
7) Comprobante de pago N°. 08-71,753 de 9 de septiembre de 2008		
8) Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la solicitud divisional.		
9)		
NOMBRE: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u> FIRMA: C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.		

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

- 1) SOLICITUD DE:
- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

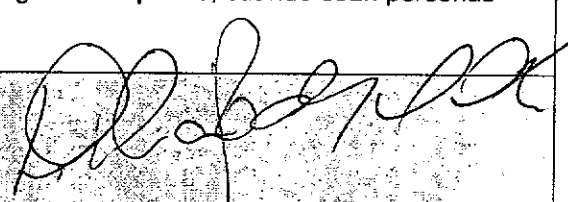
2) SOLICITANTE	Nombre: Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: California, Estados Unidos Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

4) CONVERSION	5) DIVISION	6) FUSION
Expediente No. _____ De: _____ A. _____	Expediente No. 04-110.920 No. de divisionales: 3	Expediente No. _____ Expediente No. _____

7) Comprobante de pago N°. 08-71,754 de 9 de septiembre de 2008

- 8) Anexos
- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Copia de la solicitud divisional.

9)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN FIRMA: 

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

564
564



FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1) SOLICITUD DE:

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2) SOLICITANTE	Nombre: Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: California, Estados Unidos Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____	

3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

4) CONVERSION	5) DIVISION	6) FUSION
Expediente No. _____ De: _____ A: _____	Expediente No. 04-110.920 No. de divisionales: 3	Expediente No. _____ Expediente No. _____

7) Comprobante de pago N°. 08-71,755 de 9 de septiembre de 2008

8) Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☒ Poderes, si fuere el caso.
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
☒ Copia de la solicitud divisional.

9)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN FIRMA:
C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/28993 A2

D1
565
565

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D** (74) Common Representative: **MERCK & CO. INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/28641
- (22) International Filing Date: 16 October 2000 (16.10.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/160,362 19 October 1999 (19.10.1999) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO. INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **FRALEY, Mark, E.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **HAMBAUGH, Scott, R.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **HUNGATE, Randall, W.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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:
— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/28993 A2

(54) Title: TYROSINE KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds which inhibit, regulate and/or modulate tyrosine kinase signal transduction, compositions which contain these compounds, and methods of using them to treat tyrosine kinase-dependent diseases and conditions, such as angiogenesis, cancer, tumor growth, atherosclerosis, age related macular degeneration, diabetic retinopathy, inflammatory diseases, and the like in mammals.

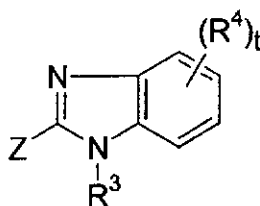
cancer since tumor growth is known to be dependent on angiogenesis.

(Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, pp. 1-8, 1991).

Accordingly, the identification of small compounds which specifically inhibit, regulate and/or modulate the signal transduction of tyrosine
5 kinases is desirable and is an object of this invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds that are capable of inhibiting, modulating and/or regulating signal transduction of both receptor-type and
10 non-receptor type tyrosine kinases. One embodiment of the present invention is illustrated by a compound of Formula I, and the pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof:

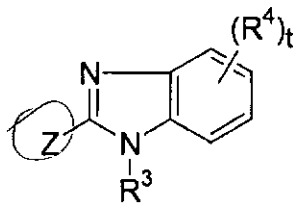


I

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

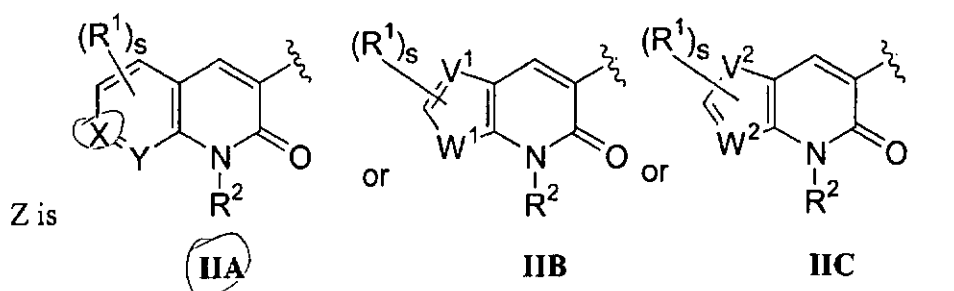
The compounds of this invention are useful in the inhibition of kinases and are illustrated by a compound of Formula I:



20

I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein



W¹ is S, O, or N-R;

5 V¹ is N or C;

W² is N or C;

V² is S, O, or N-R;

a is 0 or 1;

10 b is 0 or 1;

s is 1 or 2;

t is 1, 2, or 3;

X=Y is C=N, N=C, or C=C;

15

R is H or C₁-C₆ alkyl;

R¹ is selected from:

- 1) H,
- 20 2) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ alkyl,
- 3) (C=O)_aO_baryl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ alkenyl,
- 5) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ alkynyl,
- 6) CO₂H,
- 25 7) halo,
- 8) OH,

568

~~568~~

- 9) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl,
10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
11) CN,
12) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, and
5 13) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

- 10 1) H,
2) $(C=O)O_aC_1-C_6$ alkyl,
3) $(C=O)O_a$ aryl,
4) C_1-C_6 alkyl,
5) SO_2R^a , and
15 6) aryl;

R^4 is selected from:

- 1) H, provided that Z is not ΠA when $X=Y$ is $C=C$,
2) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl,
20 3) $(C=O)_aO_b$ aryl,
4) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ alkenyl,
5) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ alkynyl,
6) CO_2H ,
7) halo,
25 8) OH,
9) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl,
10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
11) CN,

12) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, and

13) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6 ;

5

R^6 is:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl,
- 2) $(C=O)_aO_b$ aryl,
- 3) C_2-C_{10} alkenyl,
- 10 4) C_2-C_{10} alkynyl,
- 5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halo,
- 8) CN ,
- 15 9) OH ,
- 10) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) oxo,
- 13) CHO ,
- 20 14) $(N=O)R^7R^8$, and
- 15) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a} ;

25 R^{6a} is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl, wherein r is 0 or 1,
- 3) (C_0-C_6) alkylene- $S(O)_mR^a$, wherein m is 0, 1, or 2,

S70

S70

- 4) oxo,
5) OH,
6) halo,
7) CN,
5 8) (C₂-C₁₀)alkenyl,
9) (C₂-C₁₀)alkynyl,
10) (C₃-C₆)cycloalkyl,
11) (C₀-C₆)alkylene-aryl,
12) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl,
10 13) (C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂,
14) C(O)R^a,
15) (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a,
16) C(O)H, and
17) (C₀-C₆)alkylene-CO₂H,
15 said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with up to three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

R⁷ and R⁸ are independently selected from:

- 20 1) H,
2) (C=O)O_bC₁-C₁₀ alkyl,
3) (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl,
4) (C=O)O_baryl,
5) (C=O)O_bheterocyclyl,
25 6) C₁-C₁₀ alkyl,
7) aryl,
8) C₂-C₁₀ alkenyl,
9) C₂-C₁₀ alkynyl,

571

571

- 10) heterocyclyl,
- 11) C₃-C₈ cycloalkyl,
- 12) SO₂R^a,
- 13) (C=O)NR^b₂,

5 said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a}, or

R⁷ and R⁸ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally
10 containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a};

R^a is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and
15

R^b is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

A second embodiment of the present invention exemplified by a
20 compound of Formula I wherein W¹ is S or N-R and V² is S or N-R.

Another embodiment is a compound as described immediately above, wherein R¹ is selected from:

- 1) H,
- 2) (C=O)_aO_bC₁-C₆ alkyl,
- 25 3) (C=O)_aO_bC₂-C₆ alkenyl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₆ alkynyl,
- 5) CO₂H,
- 6) halo,

572

~~572~~

- 7) OH,
- 8) $O_bC_1-C_3$ perfluoroalkyl,
- 9) CN, and
- 10) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ cycloalkyl;

5

R^2 and R^3 are independently selected from:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_aC_1-C_6$ alkyl,
- 3) C_1-C_6 alkyl, and
- 10 4) SO_2R^a ;

R^4 is selected from:

- 1) H, provided that Z is not ΠA when $X=Y$ is $C=C$,
- 2) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ alkyl,
- 15 3) $(C=O)_aO_b$ aryl,
- 4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ alkenyl,
- 5) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ alkynyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halo,
- 20 8) OH,
- 9) $O_bC_1-C_3$ perfluoroalkyl,
- 10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 11) CN,
- 12) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ cycloalkyl, and
- 25 13) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6 ;

S73
~~S73~~R⁶ is:

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₆ alkyl,
- 2) (C=O)_aO_baryl,
- 3) C₂-C₆ alkenyl,
- 5 4) C₂-C₆ alkynyl,
- 5) (C=O)_aO_b heterocyclyl,
- 6) CO₂H,
- 7) halo,
- 8) CN,
- 10 9) OH,
- 10) O_bC₁-C₃ perfluoroalkyl, or
- 11) O_a(C=O)_bNR⁷R⁸,
- 12) oxo,
- 13) CHO,
- 15 14) (N=O)R⁷R⁸, and
- 15) (C=O)_aO_bC₃-C₆ cycloalkyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a};

20 R^{6a} is selected from:

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1,
- 2) O_r(C₁-C₃)perfluoroalkyl, wherein r is 0 or 1,
- 3) (C₀-C₆)alkylene-S(O)_mR^a, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 25 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₂-C₁₀)alkenyl,

574

574

- 5 9) (C₂-C₁₀)alkynyl,
 10) (C₃-C₆)cycloalkyl,
 11) (C₀-C₆)alkylene-aryl,
 12) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl,
 13) (C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂,
 14) C(O)R^a,
 15) (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a,
 16) C(O)H, and
 17) (C₀-C₆)alkylene-CO₂H,

10 said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with up to three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

R⁷ and R⁸ are independently selected from:

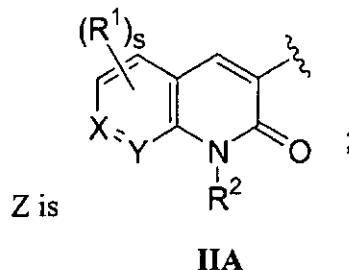
- 15 1) H,
 2) (C=O)O_bC₁-C₆ alkyl,
 3) (C=O)O_bC₃-C₆ cycloalkyl,
 4) (C=O)O_baryl,
 5) (C=O)O_bheterocyclyl,
20 6) C₁-C₆ alkyl,
 7) aryl,
 8) C₂-C₆ alkenyl,
 9) C₂-C₆ alkynyl,
 10) heterocyclyl,
25 11) C₃-C₆ cycloalkyl,
 12) SO₂R^a,
 13) (C=O)NR^b₂,

575
~~875~~

said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a}, or

R⁷ and R⁸ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form
 5 a monocyclic, 5-7 membered heterocycle and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a}.

And yet another embodiment of the invention is the compound
 10 described above, wherein



X=Y is C=C;

15

R is H or C₁-C₆ alkyl;

R¹ is selected from:

- 1) H,
- 20 2) (C=O)_aO_bC₁-C₆ alkyl,
- 3) (C=O)_aO_bC₂-C₆ alkenyl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₆ alkynyl,
- 5) CO₂H,
- 6) halo,
- 25 7) OH,
- 8) O_bC₁-C₃ perfluoroalkyl,

576

~~576~~

- 9) CN, and
10) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from:

- 5 1) H,
 2) $(C=O)O_aC_1-C_6$ alkyl,
 3) C_1-C_6 alkyl, and
 4) SO_2R^a ;

10 R^4 is selected from:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl,
 2) $(C=O)_aO_b$ aryl,
 3) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ alkenyl,
 4) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ alkynyl,
15 5) CO_2H ,
 6) halo,
 7) OH,
 8) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl,
 9) $(C=O)_aNR^7R^8$,
20 10) CN,
 11) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, and
 12) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6 ;

25

R^7 and R^8 are independently selected from:

- 1) H,
 2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ alkyl,

577
577

- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl,
4) (C=O)O_baryl,
5) (C=O)O_bheterocyclyl,
6) C₁-C₁₀ alkyl,
5 7) aryl,
8) C₂-C₁₀ alkenyl,
9) C₂-C₁₀ alkynyl,
10) heterocyclyl,
11) C₃-C₈ cycloalkyl,
10 12) SO₂R^a,
13) (C=O)NR^b₂,

said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a}, or

- 15 R⁷ and R⁸ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic 5-7 membered heterocycle and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a}.

- 20 A further embodiment is the compound described above, wherein
s is 1;
t is 1 or 2;

R is H or C₁-C₆ alkyl;

25

R¹ is selected from:

- 1) H,
2) OC₁-C₆ alkyl,
3) C₁-C₆ alkyl,

578

578

- 4) halo,
5) OH,
6) OC₁-C₃ perfluoroalkyl,
7) OC₁-C₃ perfluoroalkyl,
5 8) OC₃-C₆ cycloalkyl, and
9) C₃-C₆ cycloalkyl;

R² and R³ are H;

10 R⁴ is selected from:

- 1) OC₁-C₆ alkyleneNR⁷R⁸,
2) (C=O)_aC₀-C₆ alkyl, said alkyl optionally substituted with OH,
CO₂H, or OC₁-C₆ alkyl,
3) OC₀-C₆ alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with one to
15 three substituents selected from R^{6a},
4) C₀-C₆ alkyleneNR⁷R⁸,
5) (C=O)NR⁷R⁸, and
6) OC₁-C₃ alkylene-(C=O)NR⁷R⁸.

20 A preferred embodiment is a compound selected from:

- 3-[5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzimidazol-2-yl]-quinolin-2-one;
3-[5-(2-piperidin-1-yl-propoxy)-benzimidazol-2-yl]-quinolin-2-one;
2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-pyrrolidin-
1-yl-ethyl)-amide;
25 3-[5-(1-piperazinylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; and
3-{5-[(4-amino-1-piperidinyl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-
quinolinone, or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

Also included within the scope of the present invention is a
pharmaceutical composition which is comprised of a compound of Formula I as

579
~~579~~

described above and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also encompasses a method of treating or preventing cancer in a mammal in need of such treatment which is comprised of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I.

- 5 Preferred cancers for treatment are selected from cancers of the brain, genitourinary tract, lymphatic system, stomach, larynx and lung. Another set of preferred forms of cancer are histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancers, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

- Also included is a method of treating or preventing a disease in
10 which angiogenesis is implicated, which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. Such a disease in which angiogenesis is implicated is ocular diseases such as retinal vascularization, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like.

- 15 Also included within the scope of the present invention is a method of treating or preventing inflammatory diseases which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1. Examples of such inflammatory diseases are rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis, delayed hypersensitivity
20 reactions, and the like.

- Also included is a method of treating or preventing a tyrosine kinase-dependent disease or condition in a mammal which comprises administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. The therapeutic
25 amount varies according to the specific disease and is discernable to the skilled artisan without undue experimentation.

- A method of treating or preventing retinal vascularization which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of compound of Formula 1 is also
30 encompassed by the present invention. Methods of treating or preventing

ocular diseases, such as diabetic retinopathy and age-related macular degeneration, are also part of the invention. Also included within the scope of the present invention is a method of treating or preventing inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis and delayed hypersensitivity reactions, as well as treatment or prevention of bone associated pathologies selected from osteosarcoma, osteoarthritis, and rickets.

The invention also contemplates the use of the instantly claimed compounds in combination with a second compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

Preferred angiogenesis inhibitors are selected from the group consisting of a tyrosine kinase inhibitor, an inhibitor of epidermal-derived growth factor, an inhibitor of fibroblast-derived growth factor, an inhibitor of platelet derived growth factor, an MMP (matrix metalloprotease) inhibitor, an integrin blocker, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, a cyclooxygenase inhibitor, carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, and an antibody to VEGF. Preferred estrogen receptor modulators are tamoxifen and raloxifene.

Also included in the scope of the claims is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a

compound of Formula 1 in combination with radiation therapy and/or in combination with a compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 5 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 10 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

And yet another embodiment of the invention is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective
15 amount of a compound of Formula 1 in combination with paclitaxel or trastuzumab.

Also within the scope of the invention is a method of reducing or preventing tissue damage following a cerebral ischemic event which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of
20 Formula I.

These and other aspects of the invention will be apparent from the teachings contained herein.

"Tyrosine kinase-dependent diseases or conditions" refers to pathologic conditions that depend on the activity of one or more tyrosine kinases.
25 Tyrosine kinases either directly or indirectly participate in the signal transduction pathways of a variety of cellular activities including proliferation, adhesion and migration, and differentiation. Diseases associated with tyrosine kinase activities include the proliferation of tumor cells, the pathologic neovascularization that supports solid tumor growth, ocular neovascularization (diabetic retinopathy, age-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 11/03/2009

Abogado
Dilia María Rodríguez D'Aleman
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 110920
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	08472
	Folios	014

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

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:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 131 a 311
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 312 a 376
Folios: 513 a 528 Memorial de 07/05/2008
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/US03/10463
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	04/04/2003
Publicación. Internacional:	WO03/087095
Fecha Pub. Internacional:	23/10/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	05/11/2004
Solicitud Nacional:	CO 04 110920
Fecha Sol. Nacional:	04/11/2004
- 1.4. Prioridad: US10/116,117 de 05/04/2002
- 1.5. Respuesta del Solicitante: Folios: 483 a 528 Memorial de 07/05/2008
Folios: 536 a 564 Memorial de 03/10/2008

2. Modificaciones no aceptadas

- A pesar de la respuesta allegada por el señor solicitante mediante el memorial de fecha 03/10/2008 se considera que la materia aún no ha sido objeto de división en sentido estricto, toda vez que los cuatro pliegos reivindicatorios presentados obvian lo señalado por esta Dependencia en relación con la definición del primer componente activo. Si bien el señor solicitante acoge la recomendación formulada en el concepto técnico No. 1839 de 11/07/2008 en cuanto a los grupos inventivos, se obvian las razones esbozadas en el folio 533 del requerimiento técnico sobre la forma inespecífica como se caracteriza estructural y funcionalmente el primer componente activo y en particular, sobre el incremento en el número de grupos inventivos en virtud de las connotaciones más representativas de las fórmulas (I) y (II) que llega a sobrepasar los cuatro primeros grupos identificados por esta Dependencia.

En el requerimiento técnico de fondo No. 1839 de 11/07/2008 se le indicó al señor solicitante la imperiosa necesidad de que redefiniera las connotaciones de las dos estructuras Markush, toda vez que no existía sustento técnico para reclamar todas las posibles combinaciones que se obtienen cuando se combinan la serie de especies químicas definidas al amparo de las fórmulas Markush (I) o (II) bien sea con Irinotecan o con 5-FU. Se indicó además, la necesidad de que el solicitante indicara el primer componente en la forma de especies químicas particulares y específicas y no como generalizaciones de las estructuras Markush I ó II.

Como se indicó tanto en el aparte reivindicaciones como en el aparte unidad de invención, cada vez que la estructura se modifica en virtud de las connotaciones químicas que asumen sus radicales (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , Y y Z) se modifican las características estructurales y éstas dependerán en estricto sentido de los grupos que se elijan para conformar las fórmulas. Si sumado a esto se tiene que el segundo componente puede ser elegido entre dos posibilidades químicas, a saber: Irinotecan o 5-FU, se presenta un incremento en los grupos inventivos que dificulta la búsqueda y valoración del estado del arte por la variación en las características que identifican cada grupo o combinación farmacológica.

En consecuencia, los grupos inventivos tal y como fueron presentados, continúan presentando falta de unidad de invención derivada de la complejidad química de las estructuras.

- Por otra parte, la solicitud no cuenta con el sustento descriptivo requerido para reivindicar el concepto de sinergia o interacción farmacológica aditiva de las especies químicas y ninguna de las combinaciones reclamadas han sido objeto de comprobación técnica del efecto inesperado, dado que el sustento descriptivo de la solicitud se orienta hacia la divulgación de los procedimientos de síntesis para la obtención del componente (II) que se deriva de las connotaciones específicas que acompañan cada una de las fórmulas Markush (I) y (II).
- Asimismo, el capítulo reivindicatorio de la solicitud originalmente allegada ante esta dependencia y que reposa en los folios 312 a 375, así como las modificaciones presentadas con motivo del requerimiento técnico de fondo No. 295 de 08/02/2008, las que reposan en los folios 513 a 528, en ningún tiempo mencionaron las combinaciones específicas correspondientes a las cláusulas 14 de los pliegos reivindicatorios de las solicitudes divisionales 04-110920 y 04-110920A. En consecuencia, dicha materia amplía el objeto de la solicitud originalmente reivindicada y por ende, incumple las disposiciones

normativas del artículo 36 de la Decisión 486, toda vez que ni la solicitud prioritaria ni la publicación de la fase internacional WO 03/087095 incluye alguna de las combinaciones específicas que a continuación se señalan, y por el contrario reivindican en la forma de géneros funcionales las mezclas.

1) Capítulo reivindicatorio de 04-110920: 5-FU y 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)ona

2) Capítulo reivindicatorio de 04-110920A: CPT-11 y 4-amino 5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)ona

Así las cosas, si bien el solicitante se encuentra facultado por las disposiciones normativas de la Decisión para dividir en cualquier momento del trámite la solicitud, en ningún momento la división puede implicar una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación de la solicitud inicial y en razón a que el solicitante incluye combinaciones de especies que nunca fueron objeto de divulgación, es claro para esta Dependencia que se incumplen las disposiciones del artículo 36 de la norma Andina.

Por otra parte, las combinaciones específicas tampoco encuentran sustento en el aparte descriptivo de la solicitud, toda vez que el sustento de la misma se orienta hacia los procedimientos de síntesis del componente (II) de la combinación, tal y como se evidencia de la lectura del capítulo descriptivo y sus ejemplos de los folios 225 a 281 y en general, de las especies que revelan los ejemplos 50 a 270 de la Tabla.

Así las cosas, mediante el presente requerimiento técnico esta dependencia se pronuncia nuevamente sobre el capítulo reivindicatorio que reposa en los folios 513 a 528 como quiera que cada una de las solicitudes divisionales tal y como se encuentran fraccionadas no agrupan un único concepto común e inventivo (artículo 25 de la D. 486) e incurrir en ampliación de la materia (artículo 36 D. 486).

3. Objeto de la invención

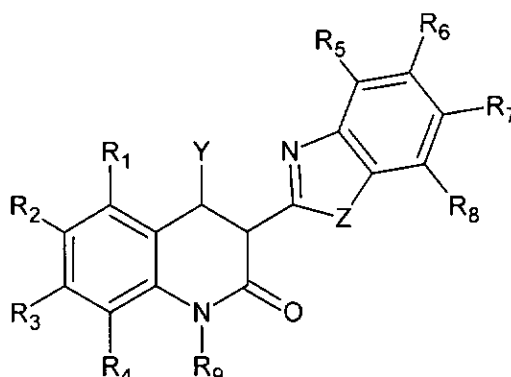
Título de la solicitud

Derivados de la Quinolinona

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende:

- Primer componente: Una droga anticáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11, y
- Segundo componente: Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o del tautómero.



Reivindicación 14: Se reivindica la composición farmacéutica que comprende:

Una droga anticancerígena seleccionada entre 5-FU o CPT-11 y un compuesto de fórmula (II), un tautómero del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero.

Reivindicación 15: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende una droga anticancerígena seleccionada a partir de 5-FU o CPT 11 y un compuesto seleccionado a partir de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

Sustento Descriptivo

Este invento se relaciona de manera general con el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogénesis incluyendo el cáncer, enfermedades mediadas por el factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de quinasa tirosina. Se encuentra variedad de compuestos y composiciones químicas que demuestran actividad en contra de uno o más VEGF-RTKs, dentro de ellos los derivados de quinolina, derivados de aminonicotinamidas, peptidomiméticos, derivados de quinazolina y anticuerpos.

Sin embargo y a pesar de la investigación de una variedad de sustancias químicas para proveer terapias con antagonistas de VEGF-RTK existe una continua necesidad de diseñar compuestos que inhiben la proliferación de capilares, el crecimiento de tumores y el factor de crecimiento vascular endotelial de receptor de quinasa tirosina.

La invención provee un método para suministrar compuestos y formulaciones farmacéuticas que incluye la administración al paciente de un compuesto de fórmula (I) junto con los activos 5-FU (5-fluorouracilo) o CPT-11 (irinotecan).

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/47** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. De la solicitud de Patente

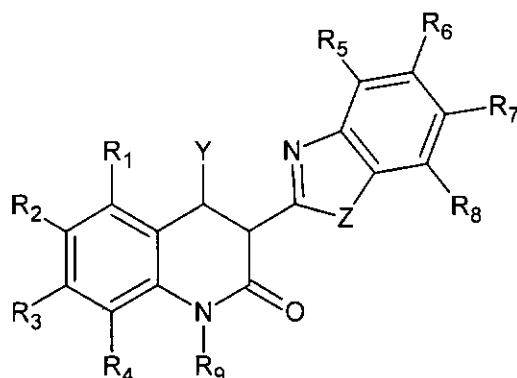
4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance del pliego reivindicatorio que reposa en los folios 551 a 561 esta dependencia se permite señalar lo siguiente:

- El señor solicitante en un intento por subsanar la falta de especialidad del lenguaje técnico empleado para caracterizar las sustituciones más representativas dentro del anillo de fórmula (I) y (II) incorpora un párrafo aclaratorio en el folio 520 en el que establece:

Y en donde cada grupo alquilo es independientemente 1-10 átomos de carbono; cada grupo alquenilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo alquinilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo arilo es independientemente un grupo fenilo; cada grupo heterociclilo es independientemente seleccionado a partir de un grupo pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, biperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, o imidazolilo.

Dicho párrafo si bien se entiende aplicado a todos y cada uno de los radicales que forman parte de las sustituciones representativas tanto del anillo de la fórmula (I) como del anillo de la fórmula (II) no permite identificar un grupo específico de compuestos derivados de dicha modificación, porque, no obstante la aclaración, aún la fórmula Markush agrupa tantas series y características esenciales como posibilidades de sustitución heterocíclica se derivan de las modificaciones al anillo de quinolinona, tal y como se observa a continuación:



Cuando:

Y es Arilo = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, biperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

Z es O, S o NR¹⁴ y R¹⁴ es arilo

R¹, R², R³ y R⁴ es **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, biperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, biperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R⁹ y R¹⁴ es un grupo arilamino sustituido y no sustituido, grupos diarilamino sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos donde **Arilo** = fenilo o

Heterociclilo = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹⁰ es $-C(=O)N(\text{heterociclilo})_2$, $-C(=O)\text{-arilo}$, entre otros, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹¹ es $-NH(\text{arilo})$, $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $N(\text{alquilo})(\text{heterociclilo})$, entre otros, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹² es **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹³ es un grupo $-C(=O)\text{-heterociclilo}$, diarilamino, entre otros de índole arilo o heterociclico y **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹⁵ y **R¹⁹** es un grupo arilo sustituido, heterociclilo sustituido e incluso (heterociclilo)(arilo)aminoalquilo, entre otros, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹⁶ y **R²⁰** es un grupo arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹⁷ y **R²¹** es un grupo arilo sustituido, heterociclilo sustituido e incluso heterocicliloaminoalquilo, entre otros, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R¹⁸, **R²³**, **R²⁴** y **R²⁵** es un grupo arilo sustituido, heterociclilo sustituido e incluso $-N(\text{heterociclilo})_2$, $-N(\text{arilo})OH$, entre otros, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo, diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

R²² es seleccionado entre grupos arilo sustituidos y no sustituidos o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, donde **Arilo** = fenilo o **Heterociclilo** = pirrolidinilo, biperrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo, bipiperidinilo,

diazapanilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo o imidazolilo.

Una vez contemplado un grupo pequeño de posibles sustituciones arílicas y heterocíclicas para cada uno de los radicales: Y, Z, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁹, R¹⁶ y R²⁰, R¹⁷ y R²¹, R¹⁸, R²³, R²⁴ y R²⁵, R²², es claro que por el grado de complejidad de las sustituciones, el anillo de quinolona deja de ser la estructura representativa de los compuestos y por ende, las características de las especies que se obtengan dependerán de las opciones de sustitución que sean elegidas. De esta manera, con el cambio en las características estructurales, funcionales y químicas de la segunda especie combinada, se modifica el comportamiento sinérgico de la segunda especie (5-FU o Irinotecan) y un conocedor en la materia sabe que la extrapolación de resultados en mezclas sinérgicas e interacciones farmacológicas entre sustancias con diferencias estructurales marcadas debe ser objeto de comprobación técnica, porque de lo contrario, la generalización del efecto inesperado constituye una mera especulación¹.

- Por otra parte, el interesado solicita protección para un grupo variado de combinaciones farmacológicas, presentes en la forma de composiciones farmacéuticas, las cuales, no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción.

1 Interacción farmacológica: se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente. Esta acción puede ser de tipo sinérgico (cuando el efecto aumenta) o antagonista (cuando el efecto disminuye)

Sinergismo Farmacológico

Las interacciones entre dos fármacos no siempre son en sentido negativo, es decir que no siempre se manifiestan como la disminución del efecto de uno por la presencia de otro. Hay combinaciones farmacológicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse. Y al fenómeno del aumento de la acción farmacológica de un fármaco ocasionada por la administración simultánea de otro(s) fármaco(s) en dosis subterapéuticas se llama Sinergismo, y comprende dos posibilidades:

Sinergismo de Suma: se refiere al hecho de que los dos fármacos implicados en la respuesta tienen actividad por sí solos, la cual se suma al estar presentes ambos para producir un efecto que es la SUMA de los efectos individuales. Generalmente se da cuando los mecanismos de producción del efecto de cada fármaco son diferentes. Ejemplo: uso concomitante de agonistas adrenérgicos y antagonistas muscarínicos: Ambos son capaces de producir taquicardia, la cual se manifiesta en presencia de los dos en forma más intensa (suma de los efectos).

Sinergismo de Potenciación: uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de "ayudar" a que ese efecto se realice más fácilmente, pero de por sí, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas. Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciará un efecto notable, sin embargo, estas sustancias serán capaces de hacer que las penicilinas actúen más favorablemente, puesto que no se verán destruidas.

Cuando el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada uno de los fármacos, es decir, cuando existe potenciación, la curva dosis-respuesta al agonista en presencia del potenciador se desplaza hacia la izquierda, o sea, se necesita menos dosis para obtener el mismo efecto, esto es evidente cuando se emplea la representación semilogarítmica.

Harman, J.G. et al. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. Pergamon Press, 1996. New York, U.S.A.

Katzung, Bertram G. Farmacología Básica y Clínica. 4ta ed. Editorial El Manual Moderno, 1991. México, D.F.

La descripción se orienta a ejemplificar la manera como se obtienen por vía sintética los compuestos de las fórmulas (I) y (II) dejando de lado la sustentación de la sinergia de potencia o el efecto aditivo que se consigue con la administración de una combinación farmacológica cuando se presenta en un mismo sistema de entrega farmacéutico, el cual, de acuerdo con la respuesta del solicitante y el pliego reivindicatorio, corresponde al eje central de la invención.

Vale la pena señalar que en el folio 134 de la solicitud se indica que el invento consiste en un método para tratar el cáncer que incluye la administración al paciente de un compuesto de fórmula (I) junto a una medicina anti-cáncer seleccionada entre 5-FU e Irinotecán y este hecho se traduce, para el ámbito de las reivindicaciones, en la combinación de por lo menos dos componentes activos y su presentación en una misma composición, de acuerdo con los grupos inventivos que se infieren a partir del contenido del pliego reivindicatorio.

Sin embargo, el sustento descriptivo sólo hace referencia a los procedimientos de síntesis para la obtención del segundo componente activo y algunas pruebas para determinar la actividad de los componentes que se derivan de la fórmula Markush que se listan en los folios 298 310, pero no hacen referencia a las mezclas de sustancias activas que reivindica el solicitante.

- Por otra parte, dado que el concepto inventivo reclamado se deriva de la mezcla de sustancias, las cláusulas no incorporan las características esenciales que definen una combinación sinérgica de sustancias con actividad farmacológica. Por ello, se reitera que la definición de efecto sinérgico se predica no sólo de los atributos de las especies químicas combinadas sino de las dosis subterapéuticas requeridas en el caso que corresponda a un sinergismo de potenciación o por lo menos al efecto aditivo de la interacción farmacológica, lo cual, se evidencia en un mayor efecto terapéutico asociado a la administración combinada de los fármacos que el generado mediante la suma de las incidencias individuales de los fármacos, cuando se contemplan aisladamente.

De igual forma, se recomienda eliminar de la definición del inventivo la categoría farmacológica a la que pertenecen los agentes activos, dado que esto equivale a reivindicar el objeto por el resultado a alcanzar y no en términos de las características esenciales de una composición de sustancias farmacológicamente activas.

4.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Tal y como se mencionó en la oportunidad jurídica anterior, no existe el sustento técnico descriptivo que verse sobre la superioridad técnica de todas las mezclas que se reivindican, tampoco existe evidencia de los estudios técnicos realizados con el fin de comprobar el efecto técnico de sinergia o potenciación de composiciones medicamentosas que contienen la combinación farmacológica.

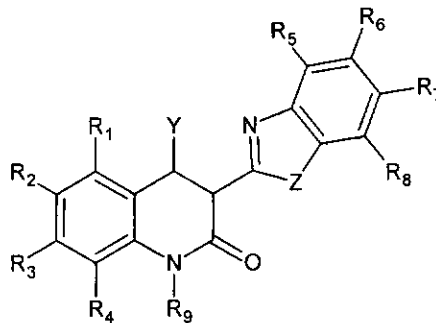
Al respecto es importante resaltar que, en general, la ventaja técnica de combinar sustancias con actividad farmacológica se deriva del efecto inesperado que se produce alrededor de la dosis requerida para alcanzar el efecto terapéutico, que en suma ya no corresponde a los efectos individuales de las especies sino a la potenciación del efecto causado por el concurso de los activos o al efecto aditivo causado por la interacción farmacológica. Sin embargo, no existen pruebas positivas dentro de la divulgación inicial que evidencie el salto cualitativo en la regla técnica común, es decir, de qué manera la administración por separada de las sustancias

con actividad terapéutica es técnicamente inferior a la administración de comprimidos que contengan la mezcla de sustancias activas, motivo por el cual se reitera el incumplimiento de las disposiciones normativas sobre divulgación suficiente del invento.

5. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

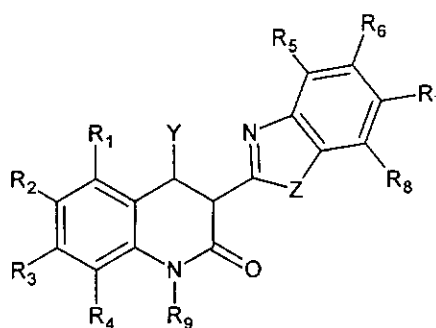
Esta Dependencia reitera que se encuentran por lo menos cuatro grupos de invención, a saber:

- 1) Las composiciones medicamentosas que contienen la mezcla:



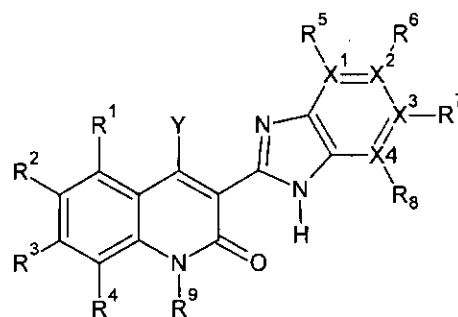
5-FU y compuestos de Fórmula (I)

- 2) Las composiciones medicamentosas que contienen la mezcla:



CPT-11 y compuestos de Fórmula (I)

- 3) Las composiciones medicamentosas que contienen la mezcla:



5-FU y compuestos de Fórmula (II)

- 4) Las composiciones medicamentosas que contienen la mezcla:

En consecuencia, esta Dependencia reitera que existe falta de unidad de invención de la materia reivindicada y por ende, incumplimiento de las disposiciones normativas del artículo 25 de la Decisión 486.

Vale la pena anotar que en la oportunidad jurídica anterior se efectuó el examen de requisitos de patentabilidad para un grupo específico de invención afectado en el nivel inventivo por algunos documentos que anticipaban mezclas y composiciones medicamentosas de agentes anticancerígenos derivados de la fórmula Markush (I) con inhibidores de la proliferación celular, así como de 5-FU e Irinotecan en terapia combinada con agentes anticancerígenos, sin incluir por ello los demás grupos inventivos identificados por esta Dependencia en la presente oportunidad.

Sobre el particular es preciso enfatizar que, no por el hecho de que en esta oportunidad se omita trasladar los mismos documentos citados en el examen inmediatamente anterior se puede interpretar que han quedado subsanadas las objeciones formuladas en tal estudio técnico, en sentido contrario, persiste el incumplimiento del requisito de patentabilidad señalado.

Al parecer, las recomendaciones técnicas que sobre el particular fueron formuladas en el examen técnico fueron obviadas por el señor solicitante y acontece que el capítulo reivindicatorio allegado en la fecha 07/05/2008 continúa presentado varios grupos de invención, frente a los cuales, el único llamado a decidir sobre la unidad inventiva es el señor solicitante, motivo por el cual, en el momento en que se subsane la objeción se podrá efectuar la evaluación del estado de la técnica para la totalidad del grupo inventivo que cumple con el requisito establecido en el artículo 25 de la norma andina.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor memorialista manifiesta lo siguiente: *"el solicitante no tiene porqué consignar dentro de la solicitud todos los ensayos y experimentos realizados con todos los compuestos y sus combinaciones con los otros agentes activos"*.

"No es necesario aportar pruebas de todos los compuestos, pues se está haciendo referencia a un ejemplo representativo que muestra que los compuestos de la invención junto con los agentes activos 5-FU y CPT11 presentan efectos sinérgicos comprobados".

Dado que el señor solicitante indica la generación de un efecto inesperado con motivo de la combinación de los agentes activos derivados de la estructura (I) ó (II) con 5-FU e Irinotecan, que se traduce en la reivindicación de composiciones medicamentosas que contienen dichas mezclas, es evidente que el sustento descriptivo que fundamenta el contenido de las reivindicaciones debe orientarse hacia la divulgación de un resultado positivo en términos de la interacción farmacológica aditiva o de la sinergia de potenciación originada por la administración combinada de los agentes activos. Lo anterior, toda vez que el uso farmacológico de los mismos como agentes anticancerígenos ya había sido reportado por el estado del arte y más aún su administración separada e independiente.

Como se ha indicado en repetidas oportunidades, la sinergia no se predica de géneros químicos y funcionales sino de especies farmacológicas y sus unidades de dosificación, tampoco es posible la extrapolación de resultados por el simple hecho de que se comparta un núcleo como la quinolinona, cuando alrededor de su

estructura pueden efectuarse un variado número de sustituciones que modifican su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico.

Por otra parte, esta Dependencia no ha requerido el aporte de pruebas técnicas o documentos adicionales. Por el contrario, se ha limitado a señalar la falta de sustento técnico para reivindicar las mezclas y por ende, la falta de congruencia entre el contenido de la divulgación aportada y la materia que se reivindica, dado que no existe información relacionada con las ventajas que se puedan derivar de combinar agentes anticancerígenos reconocidos como es el caso de 5-FU, Irinotecan y los derivados de las fórmulas (I) y (II). Para corroborar esta afirmación se remite al solicitante al folio 134 de la solicitud en el que claramente se indica que los derivados de quinolina y cumarina han sido publicados en las solicitudes de patente US5801212, JP829979, JP743896, JP69952, JP63258903, EP0797376 Y DE2363459, situación que se ha corroborado por esta dependencia con la información que aporta el documento WO0128993.

Por otra parte, en repetidas oportunidades esta Dependencia ha señalado que el efecto aditivo por la interacción medicamentosa o el sinérgico de potenciación sólo se predica de las especies combinadas y su dosificación y dado que las especies de manera independiente son conocidas en el estado del arte, tal y como se evidencia de la simple lectura de los documentos señalados en el aparte anterior, esta dependencia nuevamente se interroga acerca de: ¿cuál es la ventaja técnica atribuida a la combinación de géneros funcionales y químicos (mezclas de sustancias activas), si ya se tenía conocimiento de la actividad anticancerígena de cada uno de los componentes de la formulación cuando se administraban de manera independiente?.

Ahora bien, si conceptualmente el efecto técnico de sinergia se predica de las especies combinadas y sus dosis subterapéuticas requeridas, con referencia al resultado alcanzado mediante la administración independiente de las especies, y en el aparte descriptivo no se hace referencia al resultado favorable e inesperado conseguido con la administración de al menos una mezcla, esta Dependencia nuevamente se interroga sobre: ¿cuál es el fundamento técnico sobre el cual el señor solicitante sustenta que el efecto puede extrapolarse a un variado grupo de géneros funcionales y químicos derivados del núcleo de la quinolinona de fórmulas (I) y (II) cuando este se combina con 5-FU o Irinotecan?.

Tal y como se ha señalado en repetidas oportunidades, la superioridad técnica no se puede colegir a partir de la información aportada en el aparte descriptivo porque no existe ningún ejemplo representativo que haga referencia a las combinaciones, contrario sensu hace referencia a los procedimientos de síntesis para obtener el segundo componente, razón por la cual, se reitera la falta de sustento técnico para reivindicar la materia objeto del presente estudio.

- El señor solicitante indica además: *"toda vez que la descripción es lo suficientemente clara para que una persona versada en la materia extraiga de ella, la información necesaria para llevar a cabo la invención, reconociendo además, cual es el problema técnico y la solución propuesta por la solicitud. En efecto, en la descripción se enseña que los compuestos de la invención fueron probados mediante un ensayo in vitro para receptor de quinasa tirosina"*.

Sobre el particular es preciso señalar que la invención no reivindica los compuestos de fórmulas (I) y (II) sino las combinaciones de dichas sustancias activas con 5-FU e Irinotecan dentro de una misma composición farmacéutica, razón por la cual, los

ensayos encaminados a determinar la actividad independiente de los activos de fórmulas (I) y (II) no corresponde técnicamente al sustento que fundamenta la superioridad de las mezclas.

- Además, el señor solicitante extrae el siguiente párrafo del capítulo descriptivo y argumenta lo siguiente:

"En cuanto al a supuesta carencia de sustento técnico que fundamente el problema resuelto con las combinaciones de los ingredientes activos, respetuosamente me permito decir que en la descripción claramente se establece que: A pesar de la investigación de una variedad de químicos para proveer terapias antagonistas para VEGF-RTK, existe una continua necesidad por compuestos que inhiben la proliferación de capilares, inhiben el crecimiento de tumores y/o inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial del receptor de quinasa tirosina y de las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Existe también una necesidad por métodos para administrar estos compuestos y formulaciones farmacéuticas a los pacientes que lo necesiten. Lo cual es entendido por una persona versada en la materia técnica, quien dará por entendido que dicha necesidad es atendida y superada por la combinación de los compuestos revelados en la invención junto con los componentes 5-FU y CPT-11.

Como se indicó en apartes anteriores, el contenido del pliego reivindicatorio hace referencia a las composiciones que contienen combinaciones de agentes farmacológicamente activos, dicho pliego no reclama protección para los agentes de fórmulas (I) y (II), sino para sus combinaciones con 5-FU e Irinotecan. En consecuencia, la descripción de la invención en términos de los procedimientos de síntesis para la obtención de uno de los componentes que forman parte de las composiciones medicamentosas no sustenta el efecto inesperado derivado de la combinación. Por otra parte, el mismo solicitante señala en el folio 134 de la memoria descriptiva que los agentes de fórmulas (I) y (II) se encuentran divulgados por el Estado del arte, hecho que se corrobora con la publicación WO0128993, motivo por el cual, la solicitud no versa sobre los agentes independientes sino sobre combinaciones con 5-FU e Irinotecan.

En consecuencia, el problema técnico y la solución aportada no tiene como asidero el diseño y desarrollo de un procedimiento de síntesis para la obtención de las fórmulas estructurales (I) y (II), por el contrario, se sustenta en la necesidad de diseñar técnicas para la administración de terapias y por ello lleva a reivindicar por parte del señor solicitante el diseño de formulaciones medicamentosas que contienen terapias combinadas, es decir, dos agentes activos en un mismo SENF (sistema de entrega farmacéutico).

Así, una persona interesada en ejecutar la invención no encontraría el sustento técnico relacionado con la obtención de las composiciones y con el efecto inesperado que se deriva de la administración combinada de los activos dentro del capítulo descriptivo de la solicitud, toda vez que esta información no se encuentra consignada dentro de la divulgación aportada por el solicitante.

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.

595

595

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 N° 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
24 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 770	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---