

267 212

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-129159-00008-0000

Fecha 2009-10-21 16:42:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios. 7

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05129159
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE
HISTONA DEACETILASA**
Solicitante : SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
Clase : A61K 031/070, A61K 031/282, A61K 031/337, A61K
031/4406, A61K 031/4745, A61K 031/475, A61K 031/513, A61K 031/555, A61K
031/704, A61K 031/7068, A61K 033/024, A61P 035/000
Fecha solicitud: 22 de diciembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 6832 notificado por fijación en lista del 12 de junio de 2009.

2. Mediante memorial radicado el día 04 de septiembre de 2009 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 6832.

3. Mediante oficio No. 6832 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 De la solicitud de patente

3.1.1 Reivindicaciones

De acuerdo con las apreciaciones del Examinador, la reivindicación 1 carece de soporte por cuanto reclama diversas composiciones, de las cuales sólo existe soporte para las composiciones

de MS-275 con paclitaxel, camptotecina, etoposido, cisplatino, gemcitabina y 5-fluoruracilo. Igualmente señala que al reclamarse combinaciones farmacéuticas (además de composiciones) se hace referencia a métodos de tratamiento. Se solicita la limitación del alcance del pliego.

3.2 Unidad de invención

El Examinador considera que la reclamación de composiciones y combinaciones farmacéuticas da lugar a más de un grupo inventivo. Adicionalmente considera que el kit de la reivindicación 63 carece de unidad de invención.

3.3 Excepción a la patentabilidad y usos

Las reivindicaciones 21, 26, 28, 31, 33, 36, 38, 41, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 64 han sido objetadas por encontrarse relacionadas con la forma de administración de los principios activos. De la misma manera, las reivindicaciones 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 23, 25, 29, 32, 34, 37, 39, 42, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62 han sido objetadas porque caracterizan el uso de las composiciones o combinaciones.

3.4 Análisis de patentabilidad

3.4.1 Nivel inventivo

Para el análisis de este requisito el Examinador cita los documentos D1: WO0018393 y D2: US6174905, considerando que éstos afectan el nivel inventivo de la solicitud. Afirma el Examinador que para un experto en la materia es obvio utilizar el compuesto de fórmula (10) de D2 en cambio del compuesto Acetyldinaline, C1-994 de D1 para lograr composiciones que contienen Entinostat, MS-275 y otro activo anticancerígeno.

4. Con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas son las siguientes:

- Siguiendo las observaciones del Examinador se ha limitado el pliego a las composiciones que se encuentran debidamente soportadas en la descripción.
- Igualmente se ha limitado el alcance únicamente a las composiciones farmacéuticas, eliminando las combinaciones, para superar las objeciones de método de tratamiento y unidad de invención
- Se han eliminado las reivindicaciones de uso y aquellas que se caracterizaban por la forma de administración de los compuestos activos

De acuerdo con lo anterior, el pliego reivindicatorio presentado es claro, conciso, se encuentra debidamente soportado en la descripción, no presenta usos ni reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento y además, posee un único concepto inventivo. Por lo tanto solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio que cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica [subrayado fuera del texto]

Con el fin de evitar la subjetividad en el análisis de la obviedad de la invención frente a las enseñanzas del estado del arte, fue necesario que la Doctrina internacional desarrollara el método problema-solución que delimita claramente el papel del examinador y le

CAVELIER

ABOGADOS

da certeza a los solicitantes de patentes sobre la forma cómo se estudiará la patentabilidad de sus invenciones.

A este respecto, se considera entonces que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

La aplicación de este método para el estudio del nivel inventivo de las solicitudes a su cargo por parte de las oficinas de patentes de los países miembros de la Comunidad Andina resulta obligatoria teniendo en cuenta la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

En adición a lo anterior, el Manual Andino de Patentes también señala, en su página 81, que los dentro de los indicios para determinar la existencia de nivel inventivo se encuentran:

- El carácter inesperado del resultado;
 - El hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- [...]

De acuerdo con lo anterior una invención que posee un carácter inesperado, es decir, un resultado o efecto técnico que no es esperable a partir del arte previo, goza de nivel inventivo.

CAVELIER

ABOGADOS

En el presente caso, mi representada desea poner de presente que la composición reivindicada muestra un efecto sinérgico de acuerdo con la tabla 3, página 26 de la descripción: efecto sinérgico en uso combinado del MS-275 y de otras sustancias anticáncer activas en uso combinado simultáneo. Dicho efecto sinérgico no se enseña ni se sugiere en ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador, mucho menos con respecto al efecto particular de cada una de las sustancias activas anticáncer.

Por lo tanto, consideramos que la presente solicitud posee un efecto inesperado y no obvio a partir del arte previo y que dicho efecto le otorga nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2. Consecuentemente, solicitamos tener en cuenta estos argumentos, para tener por superada la objeción formulada a este respecto. Sin embargo, en caso de que su Despacho considere necesaria cualquier aclaración pertinente respecto a la patentabilidad de la presente solicitud, solicitamos atentamente y en virtud del artículo 45 la expedición de un nuevo oficio para atender dicho requerimiento.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

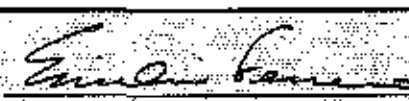
C.P.A. No. 31.929

COLO-06367-841-002-6

JMS\JMS\ID-160024\WPCJ6367

No. M-2009-160024\JMS

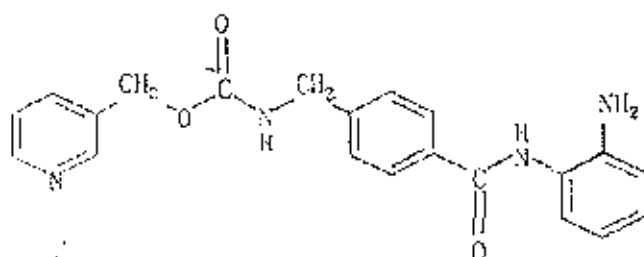
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SHERING AKTIENGESSELLSCHAFT Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania Domicilio: Berlín, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>05.129.159</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos:

a).- uno de los derivados de benzamida que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, representado por la siguiente fórmula (5):



(5)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b).- una de las sustancias que es otra sustancia anticáncer activa, seleccionada en el grupo consistente en: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina y paclitaxel.

2.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el cisplatino.

3.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual una sustancia es seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el etoposido.

4.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el camptotecina.

5.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el 5-fluoruracilo.

6.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la gemcitabina.

7.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el paclitaxel.

1

CELL DIFFERENTIATION INDUCER

CROSS REFERENCE

This application claims priority of Foreign Japanese Application #258863 filed Mar. 9, 1996.

1. Field of the Invention

This invention relates to a differentiation-inducing agent. In particular, this invention relates to the use of a novel benzamide derivative or anilide derivative for an anticancer drug or other drugs based on its differentiation-inducing activity.

2. Description of the Related Art

Cancers have now become a top cause of death, exceeding heart and cerebrovascular diseases, and so many studies have been conducted with enormous expense and time to overcome cancers. They have not been, however, overcome in spite of a variety of investigations for therapy such as a surgical operation, a radiation therapy and chemotherapy. Among these therapies, chemotherapy is one of the main area for cancer treatment. To date, however, no satisfactory drugs have been discovered, and thus an anticancer drug with reduced toxicity and high therapeutic effect has been desired. Many of the conventional anticancer drugs show their effect by affecting mainly DNA to express their cytotoxicity and then injuring carcinoma cells. However, since they do not have sufficient selectivity between carcinoma cells and normal cells, adverse reactions expressed in normal cells have limited their use in therapy.

Meanwhile, differentiation-inducing agents among anticancer drugs are intended to induce differentiation of carcinoma cells for controlling their infinite proliferation, rather than directly kill the cells.

The agents may, therefore, be inferior to the anticancer drugs directly killing carcinoma cells, with regard to involution of a carcinoma, but may be expected to have reduced toxicity and different selectivity. In fact, it is well known that retinoic acid, a differentiation-inducing agent, may be used for treatment of acute promyelogenous leukemia to exhibit a higher effect [Huang et al., Blood, 72, 567-572(1988); Castaigne et al., Blood, 76, 1704-1709 (1990); Warrell et al., New Engl. J. Med. 324, 1385-1393(1991) etc.]. In addition, vitamin D derivatives exhibit differentiation-inducing effect, and thus their application for anticancer drugs have been investigated [e.g., Olsson et al., Cancer Res. 43, 5862-5867 (1983) etc.].

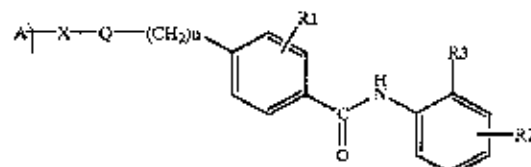
As the results of these investigations, there have been reported applications for anticancer drugs, of a variety of differentiation-inducing agents such as vitamin D derivatives (JP-A 6-179622), isoprene derivatives (JP-A6-192073), tocopherol (JP-A6-256181), quinone derivatives (JP-A 6-305955), noncyclic polyisoprenoids (JP-A 6-316520), benzoic acid derivatives (JP-A 7-206765) and glycolipids (JP-A 7-258100). There have been no agents having sufficient level of effect for cancer treatment in spite of the investigations, and thus there has been greatly desired a highly safe agent effective to a variety of cancers.

SUMMARY OF THE INVENTION

An objective of this invention is to provide a compound which exhibits differentiation-inducing effect and is useful as a pharmaceutical agent such as therapeutic or improving agents for malignant tumors, autoimmune diseases, dermatologic diseases and parasitism.

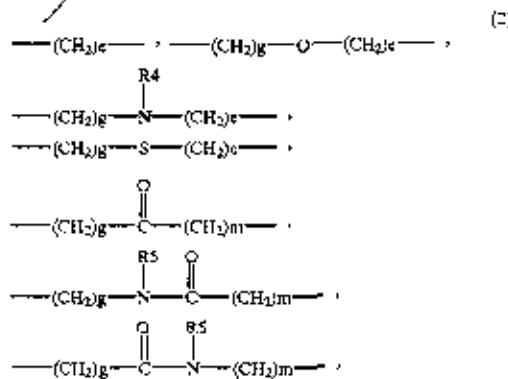
We have intensely attempted to achieve the above objective and have found that a novel benzamide derivative and

a novel anilide derivative having differentiation-inducing effect show antitumor effect, leading to this invention. Specifically, this invention provides a compound represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



wherein A is an optionally substituted phenyl or heterocyclic group which has 1 to 4 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a nitro group, a cyano group, an alkyl group having 1 to 4 carbons, an alkoxy group having 1 to 4 carbons, an aminoalkyl group having 1 to 4 carbons, an alkylamino group having 1 to 4 carbons, an acyl group having 1 to 4 carbons, an acylamino group having 1 to 4 carbons, an alkylthio group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkoxy group having 1 to 4 carbons, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 1 to 4 carbons, a phenyl group and a heterocyclic group;

X is a bond or a moiety having a structure selected from those illustrated in formula (2)



wherein c is an integer of 1 to 4, g and m are independently an integer of 0 to 4; R⁴ is hydrogen or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons, or the acyl group represented by formula (3)



wherein R⁶ is an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a phenyl group or a heterocyclic group; R⁵ is hydrogen or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons;

n is an integer of 0 to 4, provided that when X is a bond, n is not zero;

morpholine and the like. The bicyclic fused heterocycle includes quinoline, isoquinoline, naphthyridine, fused pyridines such as furopyridine, thienopyridine, pyrrolopyridine, oxazolopyridine, imidazolopyridine and thiazolopyridine; benzofuran; benzothiophene; benzimidazole and the like.

A halogen may be fluorine, chlorine, bromine or iodine.

An alkyl having 1 to 4 carbons includes methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

An alkoxy having 1 to 4 carbons includes methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, altyloxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy and the like.

An aminoalkyl having 1 to 4 carbons includes aminomethyl, 1-aminoethyl, 2-aminopropyl and the like.

An alkylamino having 1 to 4 carbons includes N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, N,N-diisopropylamino and the like.

An acyl having 1 to 4 carbons includes acetyl, propanoyl, butanoyl and like.

An acylamino having 1 to 4 carbons includes acetylamino, propanoylamino, butanoylamino and the like.

An alkylthio having 1 to 4 carbons includes methylthio, ethylthio, propylthio and the like.

A perfluoroalkyl having 1 to 4 carbons includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl and the like.

A perfluoroalkoxy having 1 to 4 carbons includes trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy and the like.

An alkoxy carbonyl having 1 to 4 carbons includes methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl.

An optionally substituted alkyl having 1 to 4 carbons includes methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl and these having 1 to 4 substituents selected from the group consisting of a halogen, hydroxyl, amino, nitro, cyano, phenyl and a heterocycle.

As described below, important elements in the compound represented by formula (13) are (a) presence of ring A, ring B and oxygen or sulfur atom as a hydrogen bond acceptor, and (b) the distances between them determined by their steric configurations. There may be, therefore, no limitation as long as the structure of Y has a hydrogen bond acceptor and rings A and B have required steric configurations. Specifically, the structure of Y which has —CO— , —CS— , —SO— or $\text{—SO}_2\text{—}$ and links A and B and which is linear, cyclic or their combination, means either (a) one consisting of carbon and/or hetero atoms linking A and B, whose linear or branched moiety has —CO— , —CS— , —SO— or $\text{—SO}_2\text{—}$; (b) one linking A and B, whose cyclic moiety has —CO— , —CS— , —SO— or $\text{—SO}_2\text{—}$; and (c) one linking A and B wherein a combination of cyclic and linear moieties form a structural unit having —CO— , —CS— , —SO— or $\text{—SO}_2\text{—}$.

A basic cyclic structure includes cyclic moieties having 4 to 7 members containing carbons and/or hetero atoms or their fused cycles. For example it may be cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, oxetane, oxolane, oxane, oxepane, pyrrolidine, imidazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine, indoline, isoindoline, thiolane, thiazolidine and oxazolidine rings, which may contain unsaturated bonds, hydrogen bond acceptors and/or substituents.

Structural analyses considering degree of conformational freedom of the compound represented by formula (13) have indicated that atomic groups possibly involved in an biomolecule-drug interaction such as a hydrophobic interaction and hydrogen bond may have a particular spatial configuration in a compound showing high differentiation-inducing effect.

Specifically, we formed a three-dimensional structure of a high activity compound using a molecular modeling software, SYBYL 6.3, and analyzed conformations for all rotatable bonds to determine the most stable structure, wherein their energy levels were evaluated by using Tripos force field after allocating charge on each atom according to Gascoiger-Huckel method. Then, starting with the most stable structure, we have performed a superimposition taking its conformation into consideration using DISCO/SYBYL and then have found that a particular spatial configuration is necessary for expression of high differentiation-inducing effect.

In the above analyses, other commercially available program packages such as CATALYST(MSI), Cerius 2/OSAR+ (MSI) and SYBYL/DISCO(Tripos) may be used, and the information on distance obtained in this invention is not limited to that from a particular calculation program.

The ring centroid used in definition of the spatial configuration may be defined as an average of X, Y and Z axes of the ring-forming atoms. When a ring structure to be calculated is fused-polycyclic, the centroid of either the overall fused ring or of a partial ring may be used as that for defining the space.

"Possibility of formation of a configuration" means that a conformer filling the spatial configuration is within 15 kcal/mol, preferably 8 kcal/mol from the energetically most stable structure.

Specific calculation can be performed as described in the instructions for Sybyl (M.Clark) or J.Comput.Chem. 10, 982(1989).

A pharmaceutically acceptable salt of the compound of this invention includes salts with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid and phosphoric acid; and with an organic acid such as acetic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, benzoic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and methanesulfonic acid. Such a salt includes N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide hydrochloride, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide hydrobromide, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide sulfate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide phosphate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide acetate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide lactate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide tartrate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide malate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide succinate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide fumarate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide maleate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide citrate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide trifluoroacetate, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide p-toluenesulfonate and N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)methoxycarbonylamino]methylbenzamide methanesulfonate.

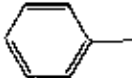
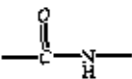
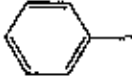
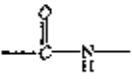
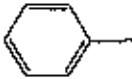
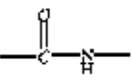
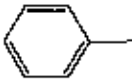
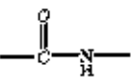
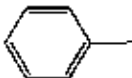
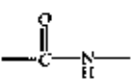
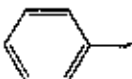
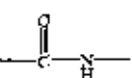
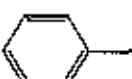
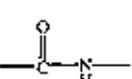
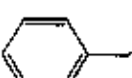
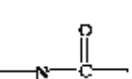
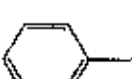
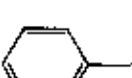
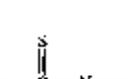
As used herein, a "drug" includes a therapeutic and/or improving agent to, for example, an autoimmune disease, dermatologic disease or parasitism, in addition to an anticancer drug.

When having asymmetric carbon or carbons, the compound represented by formula (1) or (13) may be obtained as an individual stereoisomer or a mixture of stereoisomers

including a racemic modification. This invention encompasses the above-specified different forms, which may be also used as an active ingredient.

Representative compounds of this invention represented by formula (1) or (13) are specifically shown in Tables 1 to 4, but this invention is not intended to be limited to these.

TABLE 1

Compound No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
1		Direct bond		1	H	H	NH ₂
2		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
3		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
4		(CH ₂) ₃ -		0	H	H	NH ₂
5		-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	NH ₂
6		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
7		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
8		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
9		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
10		Direct bond		1	H	H	NH ₂

CHEMOTHERAPY OF CANCER WITH ACETYLDINALINE IN COMBINATION WITH GEMCITABINE, CAPECITABINE OR CISPLATIN

FIELD OF THE INVENTION

The invention concerns a method for treating tumors utilizing a combination of known oncolytic agents. The use of the agents together provides unexpectedly greater efficacy than employing the single agents alone.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cancer chemotherapy has advanced dramatically in recent years. Many tumors can be effectively treated utilizing compounds which are either naturally occurring products or synthetic agents. Cancer chemotherapy often entails use of a combination of agents, generally as a means of providing greater therapeutic effects and reducing the toxic effects that are often encountered with the individual agents when used alone.

We have now discovered a unique combination of known oncolytic agents which exhibits a dramatic synergistic effect. The combination utilizes the agent acetyldinaline, together with either gemcitabine, capecitabine, or cisplatin. The combination is especially effective in treating patients with solid tumors, especially nonsmall cell lung cancer and other advanced solid tumors.

Acetyldinaline is 4-acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide. It is also known as CI-994. It is described in U.S. Patent No. 5,137,918, which is incorporated herein by reference for its teaching of how to make acetyldinaline, how to formulate it into dosage forms, and how to use it for treating cancers such as colon cancer and adenocarcinomas. It is also described in U.S. Patent No. 5,795,909 as a possible conjugate for cancer treatment.

Gemcitabine is the generic name assigned to 2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine. It is commercially available as the monohydrochloride salt, and as the β -isomer. It is also known chemically as 1-(4-amino-2-oxo-1H-pyrimidin-1-yl)-2-desoxy-2,2-difluororibose. Gemcitabine is disclosed in U.S. Patent Numbers 4,808,614 and 5,464,826, which are incorporated herein by reference for their

278
~~278~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05129159
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	008 187

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/JP2004/007562

Fecha de Presentación Internal. Mayo 26 de 2004.

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: 54 a 83 como se radicó inicialmente
Folios: 140 a 203 modificado, 2006/05/16.
Folios: 232 a 263 modificado, 2007/11/21.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 84 a 96 como se radicó inicialmente
Folios: 204 a 215 modificado, 2006/07/25.
Folio 273 modificado, 2009/10/21.
- 1.3. Prioridad: Mayo 26 de 2003; JP; 2003-148073.
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 267 a 273.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA.

279
~~278~~

Problema Técnico Planteado: La necesidad de composiciones y combinaciones farmacéuticas, con mas de un ingrediente activo, para tratar el cáncer.

Solución: Composiciones que contengan un derivado de benzamida de formula (I) y otra sustancia activa contra el cáncer.

IPC: A61K31/4406, 33/24,31/282, A61P35/00, A61K31/475.

3. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

El hecho de que en la reivindicación 1, se reclamen diferentes composiciones del compuesto de formula (5), sustancia anticancerigena con una de las sustancias tales como: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina y plaquitaxel; es señal de que existe más de un grupo inventivo, en la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Mayo 26 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D2	US6174905	Cell differentiation Inducer	Enero 16,2001
D1	WO0018393	Chemoterapy of cáncer with acetyldinaline in combination with gemcitabine,capecitabine o cisplatin	Abril 6, de 2000

D1 (folios: 221-223 y 277); D2 (folios: 224-227 y 274-276)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1, reclama diferentes composiciones del compuesto de formula (5), sustancia anticancerigena, con una de las sustancias tales como: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina y plaquitaxel.

El estado de la técnica más cercano es D2, que enseña el compuesto derivado de benzamida (folio 224, abstract), representado por la formula (10), (folio 227, columna 134, reivindicación 25), con actividad anticancer, que corresponde al compuesto de formula (5) de la presente reivindicación, el cual se adiciona de otro principio activo con actividad anticancer D2 (folio 276, columna 7, líneas 3-4).

La diferencia entre la solicitud y D2, es que las composiciones reivindicadas, que incluyen el compuesto de formula (5), contienen como segundo principio activo, uno de estos: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina y plaquitaxel.

280
280

El efecto técnico: Es una sinergia, esperada, obtenida con las composiciones reclamadas.

El problema técnico objetivo en esta solicitud: es como obtener composiciones que contienen Entinostat, MS-275 y otro activo anticancerígeno, como alternativas, para tratar el cáncer.

D1 enseña: divulga un derivado de benzamida (Acetyldinaline, CI- 994) en combinación con gencitabine ó cisplatín.

Para un experto en la materia, de acuerdo a las enseñanzas de D1, era obvio, utilizar incluir el compuesto de formula (10) de D2, en cambio del compuesto Acetyldinaline, CI- 994 de D1, para lograr composiciones que contienen Entinostat, MS-275 y otro activo anticancerígeno, como alternativas, para tratar el cáncer .

Por lo anterior las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 1-7, no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	US6174905	1-7	Nivel Inventivo
D1	WO0018393	1-7	Nivel Inventivo

7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se allegan 7 reivindicaciones.

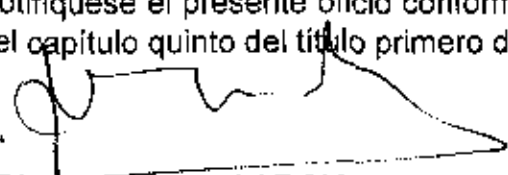
El solicitante afirma que el nuevo capítulo reivindicatorio si tiene nivel inventivo, porque la invención presenta un efecto técnico inesperado a partir del arte previo.

Se aclara al solicitante que: la invención si presenta, sinergia, pero de acuerdo a lo explicado en el nivel inventivo (5.1), esta era de esperarse; además, dicho efecto sinérgico esta claramente sugerido en el D1 (folio 277, líneas 4-5 y 10-12), cuando se muestra sinergia de las combinaciones del derivado de benzamida (Acetyldinaline, CI- 994), con actividad anticancer, con la gencitabine ó el cisplatín; también con actividad anticancer y cuando D2, menciona que el compuesto de formula (5) incluye otro principio activo anticancer (folio 276, columna 7, líneas 3-4)

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.

291
287

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.


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

27 de JUL 2013

CONCEPTO TÉCNICO No.4214	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---