

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00002-0000

Fecha. 2010-09-15 16 33 49 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios 14

Re: PI.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "SALES MONOCLORHIDRATO
DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA".-Clase C07D
211/26.-Expediente número 09-107.340.-

1. Me refiero a mi memorial de 17 de Noviembre de 2009.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **614** de 19 de Marzo de 2010, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. De otro modo, me refiero a la Resolución No. **55819** por medio de la cual se establece el pago de una tasa por cada reivindicación adicional, que exceda las primeras 15 reivindicaciones.

En atención a lo allí establecido, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la Resolución arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 16 a 26, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:
 - (a) Recibo número 10-71.820, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- (b) Recibos números 10-71-784, 10-71.785, 10-71.786, 10-73.945, 10-71.895 y 10-71.896, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales; y
 - (c) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 26 reivindicaciones.
5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,820
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340-00002-0000

Fecha 2010-09-15 16:33:49 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
1ra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71806	30/08/2010	18,611,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,784

FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00002-0000

Fecha 2010-09-15 16:33 49 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLIGREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647316	30/08/2010	18,933.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,785

FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00002-0000

Fecha: 2010-09-15 16:33:49 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647316	30/08/2010	18,933,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,786

FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00002-0000

Fecha 2010-09-15 16:33:49 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647316	30/08/2010	18,933,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,945
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00002-0000

Fecha 2010-09-15 16:33 49 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	393647224	06/09/2010	10,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0			83,000.00
TOTAL :			\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340-00002-0000

Fecha: 2010-09-15 16:33:49 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

NII: 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,895
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71772	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71773	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71774	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71775	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71776	30/08/2010	20,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			531,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340-00002-0000

Fecha 2010-09-15 16:33:49 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,896
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71772	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71773	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71774	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71775	30/08/2010	20,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71776	30/08/2010	20,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			531,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

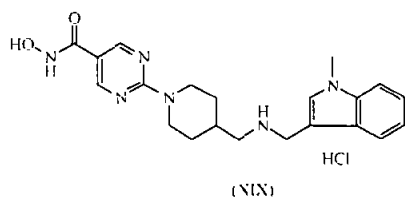
SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Una sal monoclorhidrato de la fórmula (XIX)



2. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha sal se encuentra en forma cristalina en la Forma I, la Forma II o en forma hidrato.
3. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la Forma I cristalina, en la cual dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
4. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende picos a $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $12,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
5. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual la forma cristalina tiene un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con picos a $3119 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2756 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1634 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1475 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1371 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1333 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1275 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1226 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1128 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1066 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

6. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual la forma cristalina tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico a alrededor de 216,8°C.
7. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual la forma cristalina adsorbe hasta 0,6% de agua a humedad relativa alta.
8. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en forma hidrato, en la cual dicha forma hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $10,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
9. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende picos a $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $24,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
10. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en la cual la forma cristalina tiene un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con picos a $3558 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3238 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1607 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $997 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.
11. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual la Forma I cristalina es esencialmente pura.
12. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la Forma II cristalina es esencialmente pura.

13. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 8, 9 o 10, en la cual la forma hidrato es esencialmente pura.

14. Un proceso para preparar la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, el cual comprende:

- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII) en un disolvente alcohólico que contiene menos de 0,1% p/p de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C.

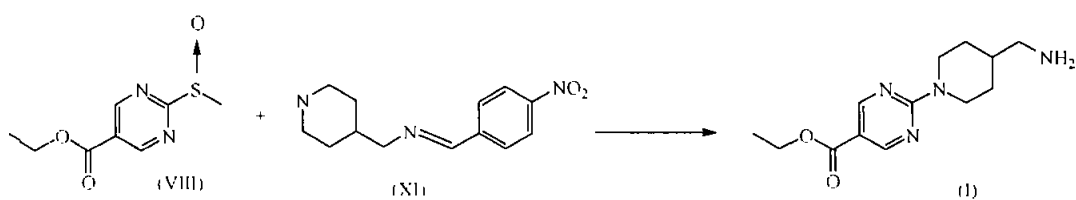
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, el cual comprende entre el paso a) y b) sembrar la mezcla con la Forma I.

16. Un proceso para preparar la forma hidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 8, 9 o 10, el cual comprende:

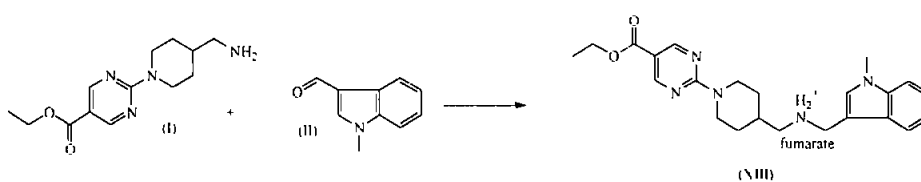
- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII), en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende más de 5% de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C del disolvente;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C, más preferentemente a 55 °C.

17. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (XVIII), el cual comprende:

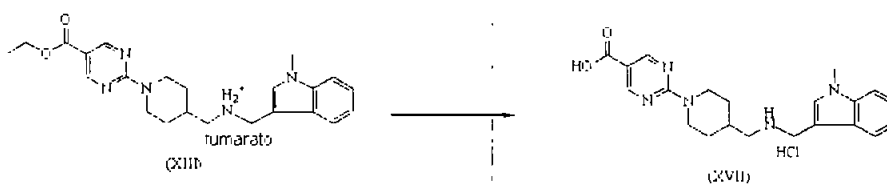
- a) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (VIII) con el intermediario de la fórmula (XI) en presencia de un disolvente apropiado,



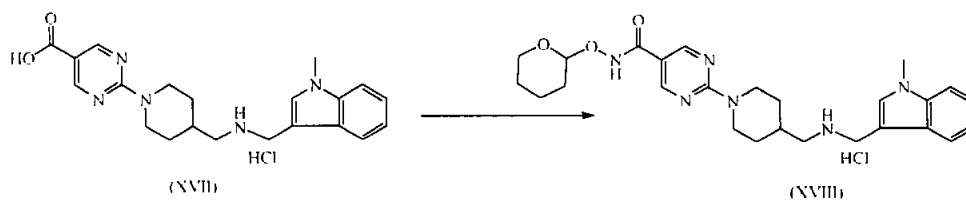
b) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (I) con el intermediario de la fórmula (II) en un disolvente apropiado, seguido por la reducción y la formación de sal proporcionando el intermediario de la fórmula (XIII),



c) conversión del intermediario de la fórmula (XIII) mediante neutralización de base, hidrólisis básica y acidificación con ácido clorhídrico en el intermediario de la fórmula (XVII) y

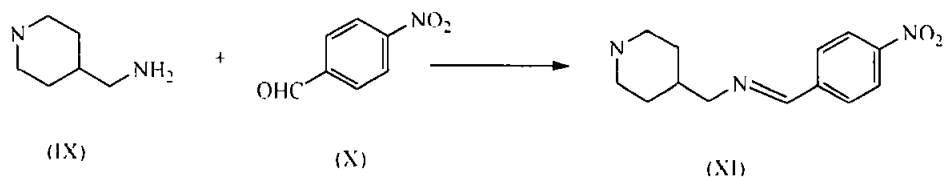


d) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (XVII) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina, en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado.

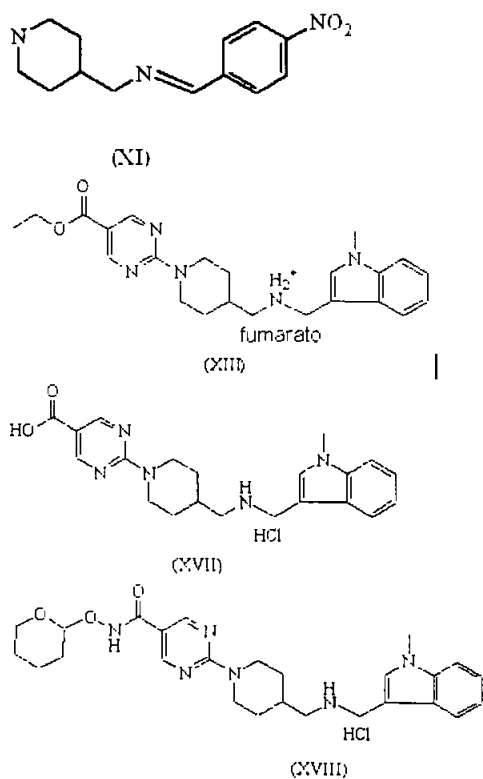


18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la cantidad de agua en el intermediario (XVII) se encuentra entre 15 y 25 v/v %.

19. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (XI) que comprende hacer reaccionar un intermediario de la fórmula (IX) con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un disolvente apropiado.



20. Un compuesto de la fórmula (XI), (XIII), (XVII) o (XVIII).



un N-óxido, sal de adición o forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

21. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar como medicamento.
22. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con HDAC.
23. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer y leucemia.
24. Una composición farmacéutica que comprende la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente aceptable para uso farmacéutico.
25. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 u 11 como material de siembra para preparar la Forma I.
26. Una combinación de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con otro agente anticáncer.