

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-087033- -00008-0000

Fecha: 2013-08-30 09:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención para "DERIVADOS DE INDOL COMO AGENTES ANTICÁNCER".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 11-087.033.-

Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Beerse, Bélgica, atentamente manifiesto a usted que interpongo **Recurso de Reposición** contra la Resolución número **42244** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 18 de Julio de 2013 y notificada por Edicto fijado el 23 de Julio de 2013, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución número 42244 evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión los compuestos químicos que son revelados en la solicitud denegada.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico emitido por ese Despacho el 11 de Diciembre de 2012, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

"...D1 también divulga diferentes soluciones a éste problema técnico, como lo es, por ejemplo, el compuesto 187 (pág. 104. comp. 187), el cual es un inhibidor de las interacciones entre MDM2 y P53 para el tratamiento del cáncer, en donde se presenta la sustitución del indol, particularmente con un radical alquilo de 1 átomo de carbono. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido incluir una modificación en los sustituyentes del indol, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia";

Así como también que:

"...las modificaciones propuestas por la solicitante hacen parte completamente del trabajo rutinario en el campo químico y específicamente en el campo químico orgánico en donde tales modificaciones en los sustituyentes no revisten nivel inventivo alguno cuando se analizan a la luz de lo reclamado en la presente solicitud".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que los compuestos químicos revelados presentan una actividad biológica que de ninguna manera habría sido evidente para la persona medianamente versada en la materia técnica a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

1. Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento **WO 2006/032631 (D1)**. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dichas anterioridades.

1.1. Consideraciones técnicas frente al nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento WO 2006/032631 (D1)

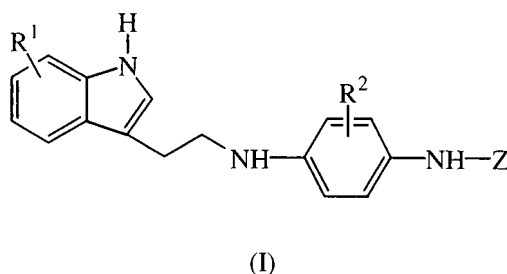
El nivel inventivo que revisten los compuestos de la presente invención frente a las enseñanzas del documento D1 puede analizarse con base en dos temas puntuales: el primero, características estructurales, y el segundo, actividad biológica diferente y mejorada frente a otros compuestos divulgados en dicha anterioridad.

a) Análisis comparativo a nivel estructural

De acuerdo con lo afirmado por ese Despacho en la Resolución impugnada, la estructura química de los compuestos revelados en la presente invención son el simple resultado de modificaciones de rutina en el campo químico farmacéutico, lo cual supuestamente encuentra sustento en lo mencionado en el documento: *Silverman R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action", Elsevier, Northwestern University, Second Edition, Evanston, Illinois, 2004, pp. 25 - 29, Tablas 2.2 y 2.3.*

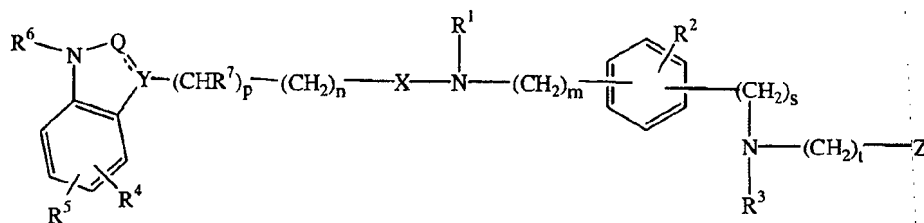
A éste respecto me permito señalar lo siguiente:

- Los compuestos revelados en la presente invención presentan la siguiente estructura química general:

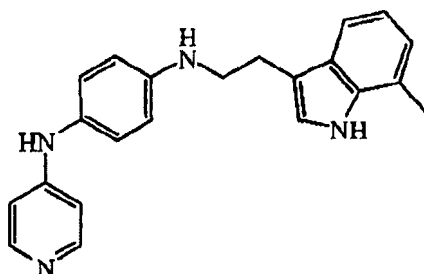


donde los posibles significados de las variables R^1 , R^2 y Z se encuentran debidamente definidos en la reivindicación 1 de la solicitud de patente.

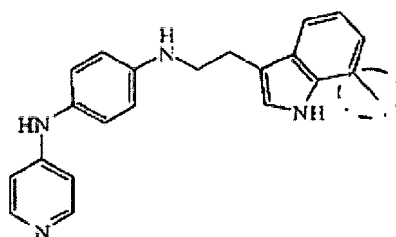
- Por su parte, el documento D1 enseña compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



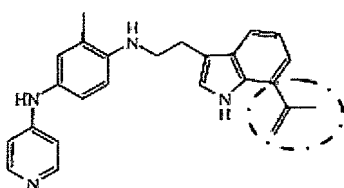
mientras que en el ejemplo 187 de D1 se enseña explícitamente el siguiente compuesto químico:



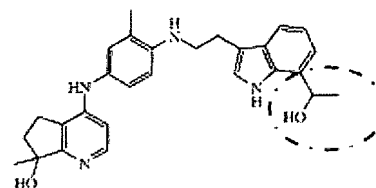
- Con base en lo anterior es claro que los compuestos de la solicitud de patente en cuestión difieren estructuralmente del compuesto divulgado en el ejemplo 187 de D1 por el tipo de sustituyente existente en la posición 6 o 7 del anillo indol, toda vez que mientras en el ejemplo de D1 dicho sustituyente corresponde a un grupo metilo ($-\text{CH}_3$), en la presente invención ese mismo sustituyente corresponde a un grupo hidroxialquilo C_{1-6} o a un grupo alquenilo C_{2-6} :



Compuesto 187 de D1



Compuesto No. 3 de la presente solicitud



Compuesto No. 10 de la presente solicitud

- Ahora bien, de acuerdo con el señor Examinador, ésta diferencia estructural resulta obvia teniendo en cuenta las modificaciones de rutina que suelen realizarse en el campo farmacéutico.

A éste respecto me permito señalar inicialmente que si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva obtención del producto deseado. A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por la persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar (ahora bien, tal y como se analizará en detalle más adelante, la actividad biológica de los compuestos de la presente invención resulta

ser claramente diferente a aquella mostrada por los compuestos divulgados en el documento D1).

Adicionalmente y en relación específica con las enseñanzas del documento Silverman R. B., *"The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action"*, Elsevier, Northwestern University, Second Edition, Evanston, Illinois, 2004, pp. 25 - 29, Tablas 2.2 y 2.3., me permito aclarar ante ese Despacho que dicho artículo se mencionan algunos ejemplos de bioisosterismo, pero ninguno de ellos llevaría a la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión a suponer de manera obvia que al sustituir un grupo hidroxialquiloC₁₋₆ o un grupo alqueniloC₂₋₆ por un grupo metilo dentro de la estructura química específica del compuesto revelado en el ejemplo 187 del documento D1, los compuestos resultantes presenten una actividad biológica bioisótera, o aún más, que los compuestos resultantes muestren una actividad biológica específica y diferente a aquella mostrada por el compuesto 'precursor', tal y como se analiza en detalle más adelante dentro del presente recurso.

- Finalmente, me permito resaltar que los compuestos químicos específicos que son revelados en la presente invención se caracterizan por poseer actividad antitumoral, una excelente actividad *in-vitro*, baja afinidad por las enzimas P450, efectos cardiovasculares mínimos, efectos anti-proliferativos en células tumorales que carecen de la proteína p53, que carecen de la proteína p53 funcional o que poseen la proteína p53 mutante, así como también se caracterizan porque no generan efectos neurológicos adversos.

Lo anterior corresponde a características técnicas adicionales que diferencian a los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos del documento D1, resaltando aún más el carácter inventivo de la solicitud, tal como se analizará en detalle a continuación.

b) Análisis comparativo de la actividad biológica

En la Resolución impugnada, el señor Examinador también asevera que en la solicitud de patente en cuestión no existe una real comparación que pruebe las ventajas de los compuestos revelados frente a los ya conocidos en el arte previo.

A éste respecto me permito resaltar de manera categórica ante ese Despacho que los compuestos de la solicitud de patente en cuestión presentan efectos biológicos sorprendentes frente a otros compuestos divulgados en el arte previo (incluyendo aquel enseñado en el ejemplo 187 del documento D1), lo cual es

analizado en detalle en la descripción de la presente invención, tal y como se muestra a continuación:

- En la Tabla 7 (páginas 106 a 108) se divulgan los resultados comparativos del efecto inhibitorio sobre varias enzimas P450 de algunos de los compuestos de la presente invención con respecto a compuestos específicos divulgados en el arte previo (se estudiaron cinco enzimas P450, una de ellas sobre tres sustratos diferentes, razón por la cual se realizaron en total siete pruebas), mostrando específicamente en cuántas de esas pruebas los compuestos analizados mostraron una actividad inhibitoria de las diferentes enzimas con un valor IC_{50} mayor a $1,00 \times 10^{-6}$.

Dichos resultados indican que el compuesto divulgado en el ejemplo 187 de D1 *(el cual por error es mencionado en la Tabla 7 de la descripción como el compuesto N.º 197 del documento EP1809622, pero que a partir de su estructura química es evidente que en realidad corresponde al compuesto 187 de D1)* presenta un efecto inhibitorio desfavorable en el 100% de las pruebas llevadas a cabo, esto es, presenta un valor IC_{50} mayor a 1×10^{-6} para la inhibición de las diferentes enzimas P450 evaluadas.

Contrario a lo anterior, los compuestos N° 20, 18, 9 y 4 de la invención no mostraron efectos desfavorables en las pruebas realizadas, mientras que el compuesto N° 14 tan sólo mostró efecto inhibitorio desfavorable para una de las enzimas probadas.

- En la Tabla 8 (páginas 110 y 111 de la descripción) se divulgan los resultados de las pruebas llevadas a cabo por el solicitante para determinar los efectos neurológicos secundarios generados por los compuestos de la presente invención y algunos compuestos específicos enseñados en el arte previo.

Dichos resultados indican que el compuesto revelado en el ejemplo 187 del documento D1 (el cual por error nuevamente es señalado como el compuesto 197, aunque su estructura química corresponde al compuesto 187 de D1) sí genera efectos neurológicos adversos, mientras que los compuestos de la presente invención (particularmente los compuestos 20, 18, 1, 27, 24, 25, 31, 30, 7, 29, 28, 26, 17 y 4) no mostraron efectos neurológicos adversos, esto es, no mostraron actividad de reversión de miosis, reversión de ptosis o reversión de hipomotilidad.

- En la Tabla 9 (páginas 113 a 120 de la descripción) se divulgan los resultados de las pruebas llevadas a cabo por el solicitante para determinar la

capacidad de algunos compuestos representativos de la presente invención y del arte previo para inhibir la corriente de K^+ mediada por HERG en células HEK293 (medida de los efectos cardiovasculares adversos potencialmente generados), donde un mayor porcentaje logrado es mejor (lo más cercano al control que es representado por el 100%).

Dichos resultados indican que los compuestos de la presente invención mostraron una mejor puntuación con respecto al compuesto 187 del documento D1 (en este caso dicho compuesto sí fue rotulado correctamente).

De lo anterior es claro entonces que, contrario a lo afirmado por ese Despacho en la Resolución impugnada, los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión muestran efectos benéficos e inesperados con respecto a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, incluyendo el compuesto 187 revelado en el documento D1.

Finalmente y sumado a lo anteriormente expuesto, considero relevante destacar que incluso si resultara obvio para la persona medianamente versada en la materia modificar la estructura del compuesto 187 del documento D1 para llegar a los compuestos revelados en la presente invención, es absolutamente claro que dicha persona esperaría que los nuevos compuestos presentaran la misma actividad biológica de su precursor, esto es, esperaría que los compuestos de la presente invención fueran capaces de inhibir la interacción entre las proteínas MDM2 y p53.

Sin embargo, a partir de la atenta lectura de la descripción de la presente invención es claro que la actividad biológica mostrada por los compuestos revelados en la presente invención es diferente a la actividad de los compuestos divulgados en D1, toda vez que es claro que los efectos anti-proliferativos mostrados por los compuestos de la solicitud de patente en cuestión se obtienen en células tumorales desprovistas de enzima p53, enzima p53 funcional o que tienen enzima p53 mutante (ver, por ejemplo, las páginas 2 y 41 de la descripción).

Lo anterior, de ninguna manera resultaría obvio para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1, donde expresamente se enseña que los compuestos allí divulgados se caracterizan porque su actividad antitumoral es el resultado de la capacidad para inhibir la interacción entre las proteínas MDM2 y P53.

Visto lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter

inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

2. Respuesta a los argumentos presentados en la Resolución impugnada

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la novedad de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

➤ En la Resolución número 42244 de la SIC se asevera que: *"...ésta Superintendencia se permite precisar a la solicitante que cuando la persona del oficio normalmente versada en la materia observa los compuestos revelados en el documento D1 puede notar con facilidad que lo único que se propone es una modificación que es de rutina en el campo químico farmacéutico ya que es ampliamente conocido para dicha persona del oficio que se pueden realizar modificaciones estructurales para incrementar la potencia y el índice (relación) terapéutica como el LD50, ED50 y LD50, entre muchos otros factores, a partir de modificaciones en sustituyentes análogos, la longitud de tales sustituyentes y por modificaciones de anillos equivalentes, tales como las que suceden para los isósteros clásicos cuando se modifican fracciones alquilo por fracciones alquenilo o hidroxialquilo equivalentes."*

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado a lo largo del presente recurso, atentamente me permito señalar una vez más ante ese Despacho que no es cierto que las implicaciones biológicas de una modificación estructural en un compuesto específico puedan ser predichas, toda vez que si bien se conocen casos particulares donde se presenta bioisosterismo entre moléculas que difieren estructuralmente en grupos químicos específicos, dicha actividad de ninguna manera se puede extrapolar a cualquier molécula per se, toda vez que dependiendo de, entre otras cosas, la interacción existente con los demás grupos de la molécula, un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Sumado a lo anterior es claro que, contrario a lo afirmado por ese Despacho en la Resolución impugnada, la actividad biológica mostrada por los compuestos de la

presente invención es diferente a aquella de los compuestos enseñados en el arte previo, y que incluso al hacer la comparación directa con el compuesto enseñado en el ejemplo 187 del documento D1 es claro que el mecanismo de acción no solamente es diferente, sino que además existen una serie de efectos técnicos adicionales, sorprendentes y benéficos que de ninguna manera habrían podido ser predichos por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1.

Visto lo anterior, de la manera más atenta solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

➤ De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: *"las modificaciones propuestas por la solicitante hacen parte completamente del trabajo rutinario en el campo químico y específicamente en el campo químico orgánico en donde tales modificaciones en los sustituyentes no revisten nivel inventivo alguno cuando se analizan a la luz de lo reclamado en la presente solicitud. Adicionalmente, dado que en la presente solicitud no existe una real comparación que pruebe las ventajas de los compuestos de la presente invención frente a los ya conocidos en el arte previo, no puede reconocerse nivel inventivo"*

Frente a éste particular, simplemente me permito remitir una vez más a ese Despacho a los resultados experimentales divulgados por el solicitante en la descripción de la invención, los cuales, tal y como se analizó en detalle en el presente recurso, demuestran de manera contundente que los compuestos de la solicitud en cuestión sí presentan claras ventajas técnicas frente a aquellos compuestos conocidos en el estado de la técnica anterior, incluido el compuesto 187 del documento D1.

3. Concesión de la patente por parte de la Oficina de Patentes de estados Unidos

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido concedida por la Oficina de patentes y marcas de Estados Unidos (anexo al presente memorial me permito presentar una copia de documento que certifica la reciente concesión de la patente en Estados Unidos, así como una copia del capítulo reivindicatorio concedido).

En este sentido, ante todo considero de imperiosa necesidad señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia

de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de la Oficina de patentes de Estados Unidos (USPTO) han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es clara, concisa, novedosa e inventiva, incluso frente a las enseñanzas del documento D1 mencionado por ese Despacho en la Resolución impugnada, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

Así mismo, teniendo en cuenta, lo establecido en la Resolución No. 54093 de 2012, la cual en su numeral 1.2.2.5.21, establece el "Reconocimiento de exámenes de patentabilidad de solicitudes extranjeras", es claro que a pesar de la independencia con la que cuenta la SIC, la cual reconocemos por completo, en vista de los recientes cambios en temas de patentes y los acuerdos firmados con otros países como Estados Unidos, la figura del "Patent Prosecution Highway PPH" ha sido recientemente aceptada en nuestro país. Lo anterior, ha permitido reconocer que a pesar de la independencia de las Oficinas de Patentes, si una solicitud ha sido reconocida como patentable en otros países como el caso de Estados Unidos con quien se ha firmado dicho Acuerdo de reconocimiento, se entiende que la decisión emitida por la USPTO, tiene más peso y puede ser tenida en cuenta a la hora de revisar la patentabilidad de una solicitud.

En este sentido, si bien, el solicitante no pudo solicitar el beneficio del "PPH" junto con el examen de patentabilidad tal como lo establece la Resolución No. 54093, si consideramos importante que a la hora de revisar este recurso de reposición, se tenga en cuenta el resultado emitido por la USPTO, y que el mismo sea considerado como un indicio fuerte de que la presente solicitud sí cuenta con los requisitos de patentabilidad exigidos por la normativa andina. En vista de esto, adjuntamos a este memorial la notificación de concesión "Notice of Allowance" expedido por la USPTO en relación con la presente invención, así como las reivindicaciones tal y como fueron concedidas en dicho país.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en

cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento citado en la Resolución número 42244 aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que los compuestos revelados en la presente invención presentan una estructura química que no resulta obvia a partir del estado de la técnica anterior, y adicionalmente que dichos novedosos compuestos presentan una actividad biológica diferente a la mostrada por aquellos compuestos del arte previo.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y proceder a revocar la Resolución Número **42244**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente a la presente invención.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la Solicitud de patente el 12 de Julio de 2011.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- (i) Copia del documento que certifica la reciente concesión de la patente en Estados Unidos (Notice of Allowance); y,
- (ii) Copia del capítulo reivindicatorio concedido por la Oficina de patentes de Estados Unidos.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

27777 7596 06/13/2013
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

EXAMINER

RAHMANI, NILOOFAR

ART UNIT

PAPER NUMBER

1625

DATE MAILED: 06/13/2013

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/147,707	08/03/2011	Bruno Schoentjes	PRD-3068USPCT	5495

TITLE OF INVENTION: INDOLE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	09/13/2013

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

2777 7590 06/13/2013
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/147,707	08/03/2011	Bruno Schoentjes	PRD-3068USPCT	5495

TITLE OF INVENTION: INDOLE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS

APPL. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEES DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	09/13/2013

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
RAHMANI, NILOOFAR	1625	514-299000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363). ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached. ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.	2. For printing on the patent front page, list (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, (2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed. 1. _____ 2. _____ 3. _____
---	---

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.111. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE _____ (B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY) _____

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted: ☐ Issue Fee ☐ Publication Fee (No small entity discount permitted) ☐ Advance Order - # of Copies _____	4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above) ☐ A check is enclosed. ☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached. ☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).
--	---

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 C.F.R. 1.29
- ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 C.F.R. 1.27
- ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see form PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____

This collection of information is required by 37 C.F.R. 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 C.F.R. 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1480
Alexandria, Virginia 22315-1480
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/147,707	08/03/2011	Bruno Schoentjes	PRD-3068USPCT	5495
27777 7590 06/13/2013 PHILIP S. JOHNSON JOHNSON & JOHNSON ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003			EXAMINER RAHMANI, NELOOFAR	
			ART UNIT 1628	PAPER NUMBER

DATE MAILED: 06/13/2013

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)
(application filed on or after May 29, 2000)

The Patent Term Adjustment to date is 253 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 253 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 C.F.R. 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Notice of Allowability	Application No. 13/147,707	Applicant(s) SCHOENTJES ET AL.	
	Examiner NILOOFAR RAHMANI	Art Unit 1625	AIA (First Inventor to File) Status No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 08/03/2011.

☐ A declaration(s)/affidavit(s) under **37 CFR 1.130(b)** was/were filed on _____.

2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.

3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-12, 14 and 15. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.

4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

Certified copies:

a) ☒ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the:

1. ☒ Certified copies of the priority documents have been received.

2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Interim copies:

a) ☐ All b) ☐ Some c) ☐ None of the: Interim copies of the priority documents have been received.

Applicant has **THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE"** of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in **ABANDONMENT** of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ **CORRECTED DRAWINGS** (as "replacement sheets") must be submitted.

☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

6. ☐ **DEPOSIT OF and/or INFORMATION** about the deposit of **BIOLOGICAL MATERIAL** must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding **REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL**.

Attachment(s)

1. ☒ Notice of References Cited (PTO-892) 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08). Paper No./Mail Date <u>08/03/2011</u> 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material 4. ☐ Interview Summary (PTO-413). Paper No./Mail Date _____	5. ☐ Examiner's Amendment/Comment 6. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance 7. ☐ Other _____
---	---

/Niloofar Rahmani/ Primary Examiner, Art Unit 1625	
---	--

Allowable Subject Matter

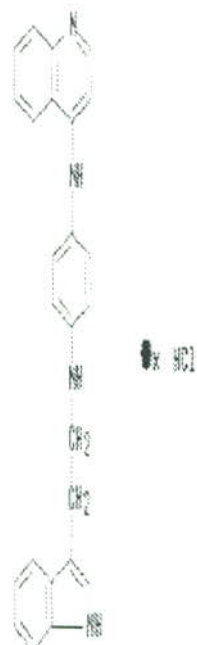
Claims 1-12 and 14-15 are allowed.

The following is an examiner's statement of reasons for allowance:

Claims 1-12, 14-15 are patentable over Lacrampe et al., WO 2006032631, which includes the exemplified compound:

RN 881202-11-5

CN 1,4-Benzenediamine, N1-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-N4-4-quinolinylnyl-,



, which has Hydrogen at the position corresponding to instant variable position R¹, whereas this position cannot be hydrogen. Therefore, the claims are free of prior art.

Any comments considered necessary by applicant must be submitted no later than the payment of the issue fee and, to avoid processing delays, should preferably accompany the issue fee. Such submissions should be clearly labeled "comments on Statement of Reasons for Allowance."

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to Niloofar Rahmani whose telephone number is 571-272-4329. The examiner can normally be reached on Monday through Friday from 8:30 am to 5:00 pm. If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Janet Andres, can be reached on 571-272-0867. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 703-872-9306.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free).

/NILOOFAR RAHMANI/

Application/Control Number: 13/147,707
Art Unit: 1625

Page 4

05/28/2013

Notice of References Cited	Application/Control No. 13/147,707	Applicant(s)/Patent Under Reexamination SCHOENTJES ET AL.	
	Examiner NILOOFAR RAHMANI	Art Unit 1625	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code Number Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
	A	US-			
	B	US-			
	C	US-			
	D	US-			
	E	US-			
	F	US-			
	G	US-			
	H	US-			
	I	US-			
	J	US-			
	K	US-			
	L	US-			
	M	US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code Number Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
	N	2006032631		WO	Lacrampe et al.	
	O					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					

NON-PATENT DOCUMENTS

*		Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
	U	
	V	
	W	
	X	

*A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a))
Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.

PTO/SB/08a (04-07)
Approved for use through 5/30/2007. OMB 0651-0031
U.S. Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Substitute for form 1449A/PTO

INFORMATION DISCLOSURE
STATEMENT BY APPLICANT

(use as many sheets as necessary)

Sheet 1 of 3

Confirmation Number

TBA

Application Number

TBA 13/147707

Filing Date

August 3, 2011

First Named Inventor

SCHOENTJES, et al.

Group Art Unit

TBA

Examiner Name

TBA

Attorney Docket Number

PRD-3068USPCT

U.S. PATENT DOCUMENTS						
Examiner Initials	Cite No. ¹	U.S. Patent Document		Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Date of Publication of Cited Document mm-dd-yyyy	Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear
		Number	Kind Code ² (if known)			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initials	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Date of Publication of Cited Document mm-dd-yyyy	Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear	T ⁴
		Office ³	Number ⁴	Kind Code ⁵				
		EP	1317443	B1	Anormed Inc.	06-11-2003		
		EP	1379239	B1	Eli Lilly and Company	01-14-2004		
		EP	1443937	B1	Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.	08-11-2004		
		EP	1458380	B1	F. Hoffmann-La Roche AG	09-22-2004		
		EP	1519932	B1	Cyclacel Limited	04-06-2005		
		EP	1809622	B1	Janssen Pharmaceutica NV	07-25-2007		
		JP	11130750	A	Fujisawa Pharm Co Ltd.	05-18-1999	see Abstract	
		WO	00/15357	A2	Marc Seidner	03-23-2000		
		WO	00/27819	A2	Schering Aktiengesellschaft	05-18-2000	Patent Family of EP1129074	
		WO	00/32175	A2	Pfizer Products Inc.	06-08-2000	Patent Family of EP1137418	
		WO	01/42224	A1	Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals, Inc.	06-14-2001		

Examiner Signature	<i>Niloufar Rahnman</i>	Date Considered	05/28/2013
-----------------------	-------------------------	--------------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant. ¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² See Kinds Codes of U.S. Patent Documents at www.uspto.gov. ³ Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ⁴ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶ Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /N.R./

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Substitute for form 1449A/PTO	Confirmation Number	TBA
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (use as many sheets as necessary) Sheet 2 of 3	Application Number	TBA 13/147707
	Filing Date	August 3, 2011
	First Named Inventor	SCHOENTJES, et al.
	Group Art Unit	TBA
	Examiner Name	TBA
	Attorney Docket Number	PRD-3068USPCT

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No. ¹	U.S. Patent Document		Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Date of Publication of Cited Document mm-dd-yyyy	Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear
		Number	Kind Code ² (if known)			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Date of Publication of Cited Document mm-dd-yyyy	Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear	T ³
		Office ⁴	Number ⁴	Kind Code ⁵				
		WO	02/078693	A2	Eli Lilly and Company	10-10-2002		
		WO	03/040402	A2	The Regents of the University of California	05-15-2003		
		WO	2006/032631	A1	Janssen Pharmaceutica N.V.	03-30-2006		
		WO	2007/107543	A1	Janssen Pharmaceutica N.V.	09-27-2007		
		WO	2007/107545	A1	Janssen Pharmaceutica N.V.	09-27-2007		
		WO	2009/019274	A1	Janssen Pharmaceutica NV	02-12-2009		
		WO	2009/037308	A1	Janssen Pharmaceutica NV	03-26-2009		
		WO	2009/037343	A1	Janssen Pharmaceutica NV	03-26-2009		

Examiner Signature	Nilofar Rahmani/	Date Considered	05/28/2013
-----------------------	------------------	--------------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant. ¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² See Kinds Codes of U.S. Patent Documents at www.uspto.gov. ³ Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST 3). ⁴ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶ Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.

This collection of information is required by 37 CFR 1.97 and 1.98. The information required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 2 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /N.R./

PTO/SB/08b (04-07)

Approved for use through 9/30/2007. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Substitute for form 1449A/PTO

**INFORMATION DISCLOSURE
STATEMENT BY APPLICANT**

(use as many sheets as necessary)

Sheet 3 of 3

Confirmation Number	TBA
Application Number	TBA 13/147707
Filing Date	August 3, 2011
First Named Inventor	SCHOENTJES, et al.
Group Art Unit	TBA
Examiner Name	TBA
Attorney Docket Number	PRD-3068USPCT

OTHER PRIOR ART - NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner's Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published	T ²
		BISSERY, MC. et al., "Historique et récents développements des méthodes de criblage et d'évaluation des molécules anticancéreuses in vitro et in vivo", Bull Cancer (1991), vol. 78, pages 587-602	
		COLPAERT, F.C., et al., "A Critical Study on RO-4-1284 Antagonism in Mice", Arch. Int. Pharmacodyn (1975), vol. 215, pages 40-90	
		COLZI, A., et al., "Monoamine Oxidase-A Inhibitors and Dopamine Metabolism in Rat Caudatus: Evidence That an Increased Cytosolic Level of Dopamine Displaces Reversible Monoamine Oxidase-A Inhibitors <i>in Vivo</i> ", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1993), vol. 265, no. 1, pages 103-111	
		CRESPI, C.L., et al., "Microtiter Plate Assays for Inhibition of Human, Drug-Metabolizing Cytochromes P450", Analytical Biochemistry (1997), vol. 248, pages 188-190	
		FILINGER, E.J., "Effect of a Reserpine-like Agent on the Release and Metabolism of [3H]NA in Cell Bodies and Terminals", Gen. Pharmac (1994), vol. 25, no. 5, pages 1039-1043	
		FINNEY, D. J., "Graded Response: The Linear Dosage-Response Curve", Probit Analysis, 2nd Edition, Chapter 10 (1962), Cambridge Publishing Press, 16 page article	
		MILLER, V., et al., "Novel High Throughput Fluorescent P450 Assays", GENTEST/RMA post-006, page 65, Gentest Corporation	
		VERKADE, P.E., et al., "IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry", Journal of Organic Chemistry (1970), vol. 35, no. 9, pages 2849-2867	
		WORKMAN, P., et al., "United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Guidelines for the Welfare of Animals in Experimental Neoplasia (Second Edition)", British Journal of Cancer (1998), vol. 77, no. 1, pages 1-10	

Examiner Signature	/Niloofer Rahman/	Date Considered	05/28/2013
--------------------	-------------------	-----------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.
¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.
 This collection of information is required by 37 CFR 1.97 and 1.98. The information required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 2 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /N.R./

SUBMISSION UNDER MPEP 609 D Page 1 of 1	Application Number	TBA
	Filing Date	August 3, 2011
	First Named Inventor	SCHOENTJES, et al
	Group Art Unit	TBA
	Examiner Name	TBA
	Attorney Docket Number	PRD-3068USPCT

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No. ¹	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	U.S. Patent Document		Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear
			Number	Kind Code ² (if known)	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No. ¹	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Foreign Patent Document			Pages, Columns, Lines, where relevant passages or relevant figures appear	T ³
			Office ³	Number ⁴	KindCode ⁵		

OTHER PRIOR ART - NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner 's Initials ¹	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITOL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published	T ²
		International Search Report PCT/EP2010/051316, mailed August 31, 2010	

Examiner Signature	/NilooFar Rahmani/	Date Considered	05/28/2013
-----------------------	--------------------	--------------------	------------

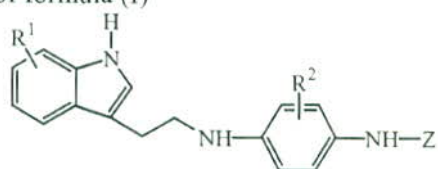
ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /N.R./

Amendments to the Claims:

The following listing of claims will replace all prior versions, and listings, of claims in the application:

In the Claims :

1. (Original) A compound of formula (I)



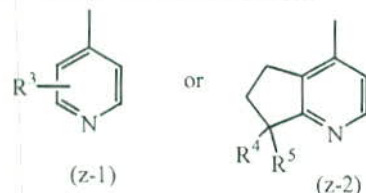
(I)

including any stereochemically isomeric form thereof, wherein

R^1 is hydroxy C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl; provided that the R^1 substituent is placed in position 6 or 7 of the indole moiety;

R^2 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

Z is a radical selected from



R^3 is hydrogen or hydroxy C_{1-4} alkyl;

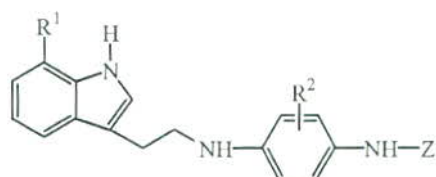
R^4 is hydroxy or C_{1-4} alkyloxy;

R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or

R^4 and R^5 are taken together to form oxo;

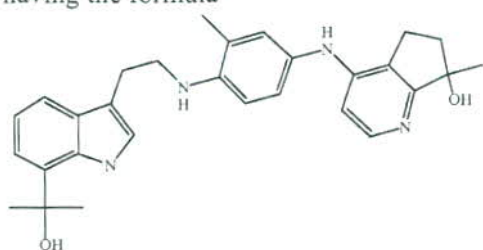
a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

2. (Original) A compound as claimed in claim 1 wherein the compound has the following formula



(I-a)

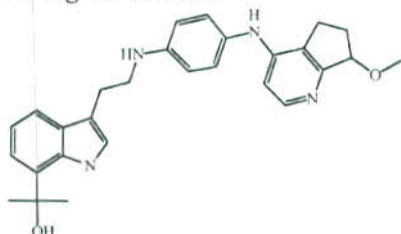
3. (Currently Amended) A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R¹ is hydroxyC₁₋₆alkyl.
4. (Currently Amended) A compound as claimed in ~~any one of claims 1 to~~ claim 3 wherein R² is C₁₋₄alkyl.
5. (Currently Amended) A compound according to ~~any one of claims 1 to~~ claim 4 wherein Z is a radical of formula (z-1).
6. (Currently Amended) A compound as claimed in ~~any one of claims 1 to~~ claim 4 wherein Z is a radical of formula (z-2).
7. (Original) A compound as claimed in claim 6 wherein R⁴ is hydroxyl and R⁵ is hydrogen.
8. (Original) A compound as claimed in claim 6 wherein R⁴ is hydroxyl and R⁵ is C₁₋₄alkyl.
9. (Original) A compound as claimed in claim 1 wherein the compound is an enantiomer having the formula



and having a levorotatory rotation measured with light at the wavelength of the D-line of sodium (589 nm) at a temperature of 20 °C and a cell pathlength of 1 dm in chloroform at a concentration of 8.59 mg/ml; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

10. (Original) A compound as claimed in claim 1 wherein the compound is an enantiomer having the formula



and having a dextrorotatory rotation measured with light at the wavelength of the D-line of sodium (589 nm) at a temperature of 20 °C and a cell pathlength of 1 dm in methanol at a concentration of 10.33 mg/ml; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

11. (Currently Amended) A compound according to ~~any of claims 1 to~~ claim 10 for use as a medicine.

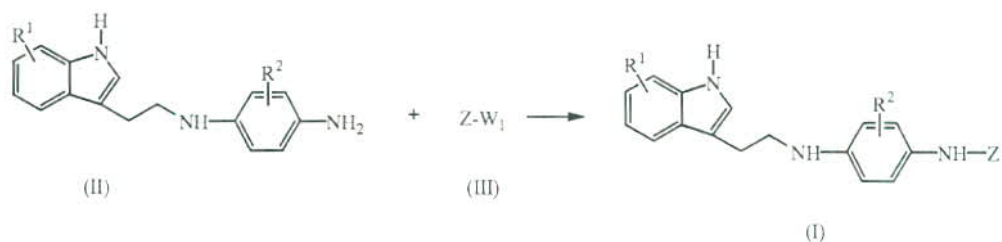
12. (Currently Amended) A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and as an active ingredient a therapeutically effective amount of a compound as claimed in ~~any of claims 1 to~~ claim 10.

13. (Currently Cancelled)

14. (Currently Amended) A combination of one or more anti-cancer agents and a compound as claimed in ~~any one of claims 1 to~~ claim 10.

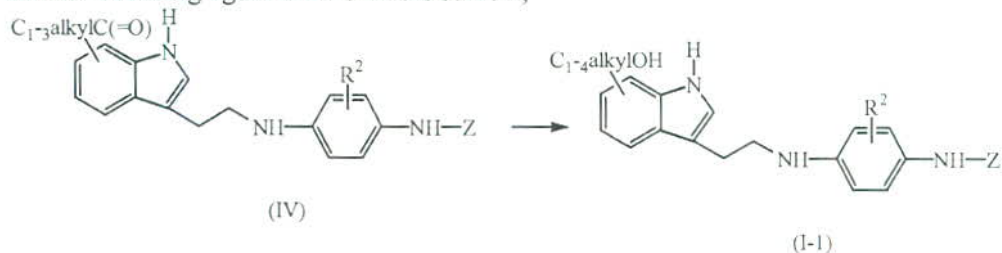
15. (Currently Amended) A process for preparing a compound as claimed in claim 1, ~~comprising~~ characterized by

a) reacting an intermediate of formula (II) with an intermediate of formula (III) wherein W_1 is a suitable leaving group, in a reaction-inert solvent optionally in the presence of an appropriate base or reacting an intermediate of formula (II) with an intermediate of formula (III) wherein W_1 is a suitable leaving group in the presence of a suitable catalyst, a suitable ligand, a suitable base and a suitable solvent



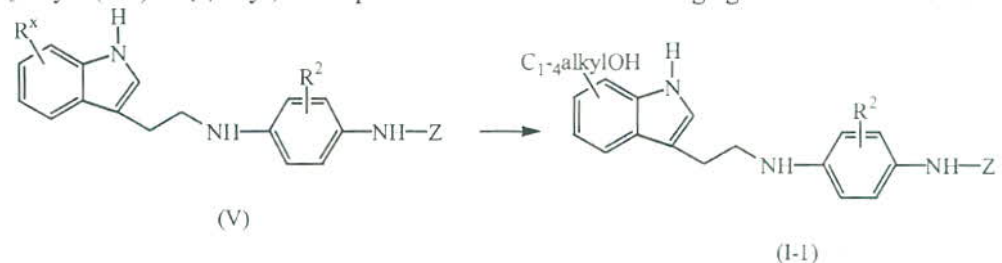
with R^1 , R^2 and Z as defined in claim 1;

b) reducing the corresponding carbonyl derivative of formula (IV) in the presence of a suitable reducing agent and a suitable solvent,



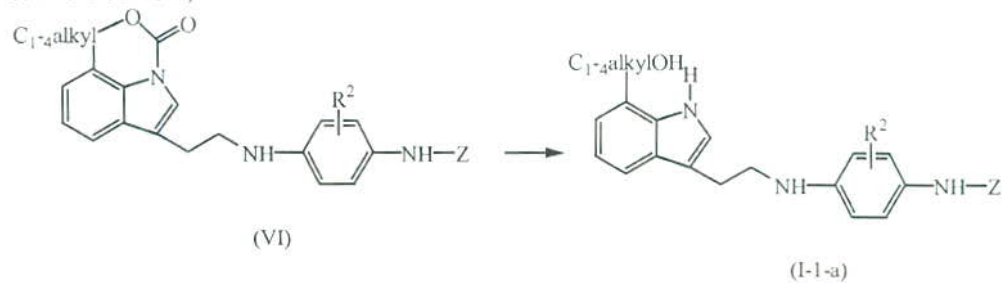
with R^2 and Z as defined in claim 1;

c) reducing the corresponding ester derivative of formula (V) wherein R^x represents $-C_{1-3}\text{alkylC(=O)OC}_{1-4}\text{alkyl}$, in the presence of a suitable reducing agent and a suitable solvent,



with R^2 and Z as defined in claim 1;

d) hydrolysing an intermediate of formula (VI) with a suitable base in the presence of a suitable solvent,



with R^2 and Z as defined in claim 1;

Attorney Docket No. PRD-3068USPCT

or, if desired, converting compounds of formula (I) into each other following art-known transformations, and further, if desired, converting the compounds of formula (I), into a therapeutically active non-toxic acid addition salt by treatment with an acid, or into a therapeutically active non-toxic base addition salt by treatment with a base, or conversely, converting the acid addition salt form into the free base by treatment with alkali, or converting the base addition salt into the free acid by treatment with acid; or, if desired, preparing stereochemically isomeric forms or solvates thereof.