

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Dep. 2020 NUECREACION
No. 379 FASENACIONALII
Folios: 2

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 538

Referencia : Expediente No. **04.007.751**

Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
TETRAHIDROQUINOLINA**

Solicitante : **N.V. ORGANON**

Fecha solicitud: 2 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 202.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la Resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. 31.929

COLO 00299 843 004 1

COLO 11214-841-013-0

JGG\JGG\ID-103267\WPCL0299

No. M-2007-103267\JGG

24
20

RECEBIDO DE CAJA
Nº. 02-077751-00010-0000
Dep. 2020 NUECRE-CONI
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,006
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800343	19/06/2007	48,512,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
TOTAL :			\$ 202,000.00

CON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

0000 00299 843 0041

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04- 7751

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

- PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 571,

DE FECHA 29 DE DICIEMBRE DE 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 28 DE MARZO DE 2007.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐

NO ☒

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 29-08-2007

Abogado
EMILIO FERRERO
Solicitante: N.V. ORGANON

ASUNTO	Radicación	04-007751
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	011367
	Folios	07

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

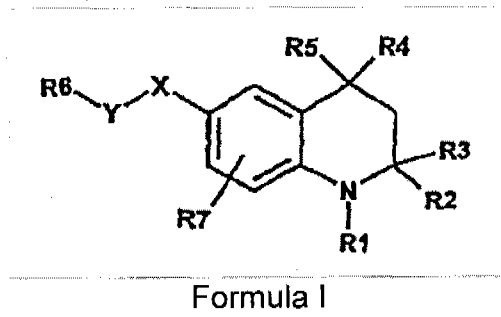
- 1.1. Descripción: Folios: 81 (cara anterior) a 121 (cara posterior) como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 126 a 132 como se modificaron en la fase Internacional.
- 1.3. Dibujos: Folios: 3 como se radicó inicialmente
- 1.4. Prioridad: 02-07-2001, EP, 01202531.8 (folio 2)

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicación 1-7: un compuesto derivado de tetrahidroquinolina caracterizado por la fórmula general I.



Reivindicación 8: una composición farmacéutica que comprende un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

Reivindicación 9: uso de un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener compuestos novedosos que tengan actividad moduladora de la hormona folículo estimulante (FSH), mediante una actividad agonista o antagonista sobre el receptor de la FSH. De manera que puedan ser útiles en tratamientos de infertilidad (cuando tienen actividad agonista) o de anticoncepción (cuando tienen actividad antagonista).

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de tetrahydroquinolina de fórmula general I y una composición farmacéutica conteniendo uno de estos derivados junto con auxiliares farmacéuticamente adecuados.

La presente invención se cataloga en A61K 31/47, A61K 31/4709, C07D 215/00, C07D 215/38, C07D 401/12, C07D 405/14, C07D 417/12, C07D 215/48, A61P 5/06, de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Título (artículo 28 D. 486)

Esta oficina se permite sugerir el cambio del título de la solicitud, de modo que se oriente exclusivamente al tipo o familia de derivados de tetrahydroquinolina específica que corresponda al invento u objeto esencial de la invención.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontraron las siguientes observaciones:

En el folio 82, se señala que "La presente invención describe la preparación de análogos de hormonas de bajo peso molecular que tienen selectivamente actividad moduladora sobre el receptor FSH", no es claro a qué tipo de hormonas de bajo peso molecular se refiere y por qué se dice que son análogos. Se requiere al solicitante para que aclare y precise al respecto.

Además, se afirma que "Los compuestos de la invención ... pueden usarse para los mismos propósitos clínicos que la FSH nativa..., con la ventaja de que presentan propiedades de estabilidad alteradas y pueden ser administrados en forma diferente" (folio 83). Sin embargo, no se encuentra información relacionada con las propiedades de estabilidad y que signifiquen una ventaja con el estado de la técnica. Se requiere al solicitante aclarar dicha afirmación y anexar la información pertinente.

➤ De la definición de los compuestos de formula I.

Los términos: "opcionalmente sustituidos, con uno o más sustituyentes, incluye al menos, pueden estar unidos a través de un heteroátomo o un carbono, si es factible, ramificado o no ramificado" no son claros y generan ambigüedad en el alcance de la invención. Se requiere al solicitante eliminar estos términos y ser conciso en lo que se desea proteger

En la designación de todos los sustituyentes se encuentra un error en el orden gramatical al nombrar el sustituyente y su número de carbonos, por ejemplo: (1-4C)alquilo, (2-6)heterocicloalquilo, (2-6)heterocicloalquil(1-4)alquilo. Se solicita la corrección de la posición del número de carbonos con respecto al nombre del(los) sustituyente(s).

No es claro si R⁸ también está unido al mismo sustituyente aminocarbonilalquilo que R⁹, en casos como este: "R⁸, R⁹-aminocarbonil(1-4)alquilo". Se solicita aclaración al respecto.

Se presenta una definición general e imprecisa de los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X y Y, principalmente por grupos funcionales sustituidos o no sustituidos, sin tener en cuenta las diversas categorías estructurales específicas en atención al número y clase de átomos que conforman los anillos (ciclos, arilos o heteroarilos), las mono o múltiples sustituciones, las posiciones de las sustituciones, las posiciones propias de unión al núcleo de la formula I, la ramificación específica de las cadenas carbonadas, la posición y número de saturaciones..

Además, particularmente X, Y, R⁶, R⁸ y R⁹ presentan demasiadas variables, con diversas opciones de sustitución, cuyos grupos a la vez se encuentran nuevamente sustituidos por grupos funcionales diversos y complejos (como arilos y heteroarilos sustituidos). Por ejemplo: sustituyentes arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilsulfoniloxi, heteroarilsulfoniloxi, diarilcarbamoilo, heterocicloalquilcarbamoilo, arilamino, diarilamino, entre otros. R⁸ y R⁹, que son sustituyentes de R⁶, pueden además formar un anillo heterocicloalquilo.

Todo lo anterior, genera un alto grado de imprecisión o ambigüedad en la solicitud por la amplia variedad de compuestos posibles que se pueden lograr mediante reemplazo de sustituyentes y combinaciones de los mismos en la formula I, que en conclusión no permiten definir con exactitud la materia objeto de protección y su alcance.

Se solicita al interesado limitar la materia a proteger, expresando de manera específica los sustituyentes, no por grupos funcionales complejos sustituidos y de acuerdo con los compuestos que efectivamente se puedan sustentar mediante las pruebas de actividad farmacológica.

➤ De la actividad de los compuestos de formula general I.

En la descripción se indica que:

- "Los compuestos de la invención pueden usarse ya sea como agonistas (parciales) o antagonistas (parciales) del receptor de FSH" (folio 82)
- "De preferencia, los compuestos de la presente invención se usan para inactivar el receptor de FSH" (folio 83 cara posterior).
- "Los compuestos de la invención modulan la función del receptor FSH y pueden usarse para los mismos propósitos clínicos que la FSH nativa si se comportan como agonistas" (folio 83).

- "...el efecto terapéutico que se debe lograr (tratamiento de infertilidad o contracepción) puede variar con el compuesto particular..." (folio 99).

De estas afirmaciones no es claro cuál es la actividad específica de los compuestos de la invención, por qué los compuestos pueden ser calificados como agonistas parciales o antagonistas parciales, o si son sólo agonistas o sólo antagonistas, o si algunos de los compuestos son agonista y otros antagonistas. Se requiere aclaración al respecto.

En relación con lo anterior no es claro como se llegó a tales afirmaciones, ya que no se presentan datos de resultados de pruebas que permitan verificar tales actividades. A pesar de que se nombra que se realizaron ensayos para determinar la unión al receptor y la actividad biológica de los compuestos de la invención, en los que se midió la unión al receptor y la estimulación o inhibición de una respuesta funcional (folio 96-97); solo se anexa en el ejemplo 74 que "Los compuestos de todos los ejemplos tenían actividad (CE50) de menos de 10-5 M. Los compuestos de los ejemplos 1, 6-13, 15, 16, 21-24, 30, 36, 37, 45, 46, 48, 50-53, 55, 57, 58, 61, 63 y 64 mostraban una CE50 de menos de 10-7 M".

Por tanto, se requiere al solicitante para que anexe la información pertinente relacionada con las pruebas o ensayos de **afinidad** (capacidad del fármaco para unirse al receptor) y de **actividad intrínseca** (capacidad del fármaco para afectar al receptor y producir la respuesta biológica esperada) que deben poseer a la vez los compuestos agonistas, así como información que permita reconocer que son agonistas parciales. Para los antagonistas es necesario igualmente sustentar su **afinidad** y **falta de actividad intrínseca**, precisando porqué son antagonistas competitivos o no competitivos.

Dicha información debe permitir conocer cuáles fueron los compuestos específicos de prueba, los compuestos de referencia o comparación, los datos obtenidos y las conclusiones a las que se llegaron. De modo que pueda evaluarse el aporte y ventajas de la invención al estado de la técnica.

De acuerdo con las anteriores observaciones y con los requisitos del artículo 28 Decisión 486, se concluye que existe falta de claridad, concisión y sustento de la información en el documento de la solicitud. Se requiere que el solicitante haga las respectivas aclaraciones.

3.3. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio esta Oficina se permite hacer las siguientes observaciones:

➤ Reivindicaciones 1-7, relacionadas con un compuesto derivado de tetrahydroquinolina caracterizado por la fórmula I.

En la designación de todos los sustituyentes se encuentra un error de traducción en el orden gramatical entre el nombre del sustituyente y su número de carbonos ubicado entre paréntesis. Por ejemplo: (1-4C)alquilo, (2-6)heterocicloalquilo, (2-6)heterocicloalquil(1-4)alquilo. Se solicita la corrección de la posición del número de carbonos ubicados entre paréntesis con respecto al nombre del sustituyente.

No es claro si R⁸ también está unido al mismo sustituyente que R⁹ en casos como este: "R⁸, R⁹-aminocarbonil(1-4)alquilo". Se solicita aclaración al respecto.

Se presenta una definición general e imprecisa de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X y Y, principalmente por grupos funcionales sustituidos o no sustituidos, sin tener en cuenta las diversas categorías estructurales específicas en atención al número y clase de átomos que conforman los anillos (ciclos, arilos o heteroarilos), las mono o múltiples sustituciones, las posiciones de las sustituciones, las posiciones de unión al núcleo de la fórmula I, la ramificación específica de las cadenas carbonadas, la posición y número de saturaciones..

Además, particularmente X, Y, R^6 , R^8 y R^9 presentan demasiadas variables, con diversas opciones de sustitución, cuyos grupos a la vez se encuentran nuevamente sustituidos por grupos funcionales diversos y complejos (como arilos y heteroarilos sustituidos). Por ejemplo: sustituyentes arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilsulfoniloxi, heteroarilsulfoniloxi, diarilcarbamoilo, heterocicloalquilcarbamoilo, arilamino, diarilamino, entre otros. R^8 y R^9 , que son sustituyentes de R^6 , pueden además formar un anillo heterocicloalquilo.

Por lo anterior, se genera un alto grado de imprecisión o ambigüedad en la solicitud por la amplia variedad de compuestos posibles que se pueden lograr mediante reemplazo de sustituyentes y combinaciones de los mismos en la fórmula I; que en conclusión no permiten definir con exactitud la materia objeto de protección y su alcance. Se solicita al interesado limitar la materia a proteger, expresando de manera específica los sustituyentes, no por grupos funcionales y de acuerdo con los compuestos que efectivamente se puedan sustentar mediante las pruebas de actividad farmacológica.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad y concisión de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud de patente, de acuerdo con su capítulo reivindicatorio, puede contener de acuerdo a la fórmula I y los posibles sustituyentes dados, diversos grupos de invención. Ya que mediante reemplazo de los radicales en la fórmula I, se podrían obtener una múltiple diversidad de compuestos, algunos estructuralmente más complejos que otros.

Lo anterior, debido a la definición general e imprecisa de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X y Y, principalmente por grupos funcionales sustituidos o no sustituidos, sin tener en cuenta las diversas categorías estructurales específicas en atención al número y clase de átomos que conforman las cadenas y los anillos (ciclos, arilos o heteroarilos), las mono o múltiples sustituciones, las posiciones de las sustituciones, las posiciones de unión al núcleo de la fórmula I, la ramificación específica de las cadenas carbonadas, la posición y número de saturaciones.

Además, particularmente X, Y, R^6 , R^8 y R^9 presentan demasiadas variables, con diversas opciones de sustitución, cuyos grupos a la vez se encuentran nuevamente sustituidos por grupos funcionales diversos y complejos (como arilos y heteroarilos sustituidos). R^8 y R^9 , que son sustituyentes de R^6 , pueden además formar un anillo heterocicloalquilo.

Algunos de los ejemplos de compuestos presentados en la descripción, en los que se observa la alta variabilidad debida a X, Y, R⁶, R⁸ y R⁹, se presentan en la siguiente tabla.

Ejemplo 26	1-Acetil-6-([4-metoxibencilamino]carbonilmetilcarbonil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 59	1-Acetil-6-(2-[3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil]-oxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 29	1-Acetil-6-([2,4-difluorobencilamino]metilcarbonil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 30	1-Acetil-6-([4-{1-fenil}-piperazinil]metilcarbonil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 44	1-Acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetrametilquinolina
Ejemplo 33	1-Acetil-6-(2-[4-metoxifenil]etilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 35	1-Acetil-6-(2-[2-metiltio]etilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 38	1-Acetil-6-(t-butilacetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 39	1-Acetil-6-(ciclopropilmetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 40	1-Acetil-6-(3-piridilmetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 41	1-Acetil-6-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 42	1-Acetil-6-(1,1'-bifenil)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 43	1-Acetil-6-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina
Ejemplo 2	6-Amino-1-butil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

No obstante, dentro de los 73 ejemplos presentados en la solicitud, no se encuentran muchos de los posibles compuestos que se podrían lograr con las características de las reivindicaciones presentadas y que se pretenden proteger.

En consecuencia, el núcleo principal podría llegar a no ser el mismo para todos los compuestos, principalmente cuando se tienen sustituyentes complejos con varios niveles de sustitución en cadena y podrían tener actividades farmacológicas diferentes o incluso no tenerlas. Más aun cuando en la descripción no se encuentran datos de los resultados obtenidos en cuanto a afinidad al receptor y actividad farmacológica común que relacione y sustenten tal diversidad de compuestos.

Así, la formula general I junto con sus sustituyentes no está definiendo una familia de compuestos químicos, que posean una actividad o propiedad común a todos ellos. Por lo que se considera que lo reivindicado no mantiene un concepto común inventivo y por ende la solicitud no tendría unidad de invención.

Por tal razón, se requiere al solicitante para que defina de manera clara y precisa la materia objeto de protección y su alcance, seleccionando el grupo de invención que realmente considere apropiado y que sea sustentado mediante los resultados obtenidos en las pruebas de afinidad al receptor específico y de actividad agonista o antagonista de FSH plenamente definida. Con el fin de poder realizar una búsqueda apropiada, para poder evaluar la novedad y nivel inventivo de la invención de acuerdo con el aporte de ésta al estado de la técnica.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

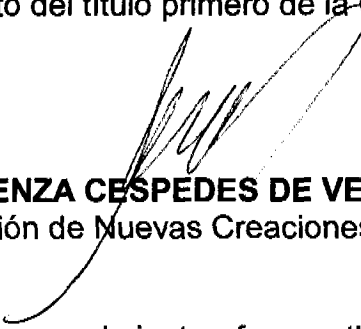
De acuerdo con el artículo anterior, la reivindicación 9, relacionadas con el uso de un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I, no se consideran objeto de protección porque el uso no es un producto o un procedimiento

tecnológico. Por tal razón esta Oficina recomienda que dicha reivindicación sea excluida del alcance de la invención.

6. Conclusión:

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.

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 No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 SET. 2007

CONCEPTO TECNICO No. 1475	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

100913