

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-007751- -00015-0000

Fecha: 2008-08-12 16:01:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTLIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

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

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04007751
Asunto : Solicitud de patente: DERIVADOS DE
TETRAHIDROQUINOLINA.
Solicitante : N.V. ORGANON
Patente No. : 4007751 S
Fecha de Solicitud: 2 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 4687 notificado por fijación en lista del 04 de Abril de 2008. Mediante memorial radicado el 2 de julio de 2008 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 4687 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

3.1 Descripción y reivindicaciones.

Con respecto al capítulo reivindicatorio y descriptivo de la presente solicitud de patente, su Despacho consideró las siguientes objeciones:

CAVELIER

ABOGADOS

- No se presentan datos específicos de resultados de pruebas que permitan verificar la actividad de los compuestos de la invención.

- Adicionalmente concluye que el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de claridad, concisión y sustento y considera que la materia a proteger se debe limitar en las variables Y-X. Asimismo considera que los sustituyentes de R6, R8 y R9 deben definirse por sustituyentes concretos acorde a los compuestos ejemplificados y que efectivamente se puedan sustentar mediante las pruebas de actividad farmacológica.

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio, las siguientes modificaciones fueron realizadas:

En la reivindicación 1 se limita la materia a proteger en las variables Y-X conforme a la antigua reivindicación 2, y esta última se ha eliminado. De tal manera que el nuevo capítulo reivindicatorio consta de 4 reivindicaciones.

Adicionalmente, todos los heterogrupos mencionados en la reivindicación 1 han sido limitados para comprender solo los grupos cuya actividad ha sido probada en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud de patente. Asimismo, el término arilo se ha sustituido por fenilo y los grupos cuya actividad no pudiera estar soportada por los ejemplos de la descripción han sido eliminados.

Con respecto al término R⁸, R⁹, tanto en la especificación como en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente se encuentra claramente que los mismos pueden ser

3/9
428

CAVELIER

ABOGADOS

leídos de manera separada o pueden formar juntos un morfonililo o piperazinilo. En efecto, dichos grupos se encuentran presentes en los ejemplos 26, 27 y 28. Por tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Por otro lado, frente a la petición del Examinador de que se aporten datos específicos para los compuestos ejemplificados, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador a la tabla anexa al presente memorial, donde se presentan datos de bioactividad de las hormonas análogas obtenidas como respuesta al proceso de señalización, las cuales son medidas por medio de un ensayo *in vitro* que permite determinar la bioactividad de la hormona análoga, la cual se puede leer como una respuesta a la actividad luciferasa.

Igualmente, mi representada desea enfatizar que además de que todos los compuestos incluidos en el nuevo pliego reivindicatorio son novedosos, a los mismos se les encontró de manera sorprendente que presentan actividad FSH moduladora. Por tanto, es importante resaltar que en el cuerpo el receptor FSH es ocupado por la hormona glicoproteína FSH y que como se indicó en la descripción, la modulación del receptor ha sido una práctica normal durante un largo tiempo. Adicionalmente, si bien se sabe que la forma de administración es intravenosa, ya que no es posible una administración oral, debido a la inminente degradación de la proteína antes de ingresar al torrente sanguíneo. Los compuestos de peso molecular bajo no sufren de esta desventaja. Por lo tanto, el término "análogo" da a entender alternativas a la hormona FSH natural, aún unida al receptor FSH, que trabaja de manera similar; es decir, se une al receptor e inicia un proceso de señalización que conduce finalmente a una respuesta. Tal actividad también se suministra por la hormona natural FSH. Esto significa que la modulación de la actividad receptora por los compuestos de peso molecular bajo se espera que tengan efectos similares como con el FSH.

321
330

Teniendo en cuenta lo anterior, se aclara a su Despacho que compuestos con un EC_{50} mayor a 10^{-5} (ver ejemplo 74) no se consideran específicos. De modo que los compuestos que no se encuentran reivindicados en la presente solicitud, no se enlazan al receptor y por tanto no pertenecen a la presente invención y pueden ser considerados como controles negativos. Así entonces, aunque la hormona natural FSH se enlaza al receptor y puede ser vista como un control positivo, los compuestos de la presente invención no deberían compararse directamente con esta hormona ya que se considera que la misma tiene propiedades farmacéuticas completamente diferentes en comparación a los compuestos reivindicados y por tanto los mismos podrían ser usados por ejemplo como alternativas a la hormona FSH en una formulación diferente.

Finalmente, es claro que con los anteriores argumentos y modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se deben tener por superadas las objeciones formuladas por su Despacho a este respecto, dado que se reivindica el compuesto derivado de tetrahydroquinolina en los términos sugeridos por su Despacho, permitiendo determinar el alcance de la invención reivindicada y se presentan datos específicos de pruebas que permiten verificar la actividad de los compuestos de la presente invención.

3.2 Unidad de invención

Su Despacho enuncia lo siguiente:

" La presente solicitud de patente puede contener de acuerdo a la formula I y sus sustituyentes, diversos grupos de invención. Debido alas variables X, Y, R6, R8 y R9, que presentan diversas variables con múltiples opciones de sustitución. Por lo que se considera que lo reivindicado no mantiene un concepto común inventivo y por ende la solicitud no tendría unidad de invención".

CAVELIER

ABOGADOS

El nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención ya que, como se mencionó anteriormente, los compuestos incluidos en el nuevo capítulo reivindicatorio presentan un efecto modulador sobre el FSH. Por tanto, los mismos mantienen un concepto común inventivo. Así entonces, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

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

4. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Anexo datos de bioactividad de las hormonas análogas.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

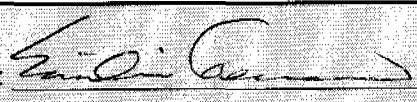
COLO-11214 841 013 0

COLO-00299-843-004-1

66/ MGM\MGM\ID-132198\WPCL0299

No. M-2008-132198\MGM

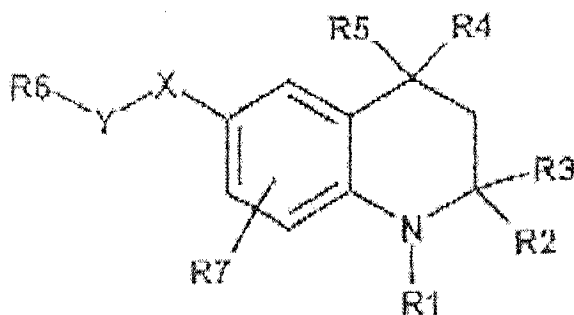
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N. V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Países Bajos Domicilio: AB Oss, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 04.007.751	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. 08-62,237 Fecha: 4 de agosto de 2008	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

224
236

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de acuerdo a la Fórmula 1,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en donde

R¹ alquilcarbonil (1-6C);

R² y R³ es alquilo (1-4C);

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo hidroxil, halógeno, alquilo (1-4C) o alcoxi (1-4C);

R⁵ es alquilo (1-4C);

Y-X es C(O)-O, C(O)-NH, OC(O)-NH;

R⁶ es alquilo (1-6C), 1- o 2-adamantil-alquilo (1-4C), furil, piridil, alquiltio (1-4C) alquilo (1-4C), fenil (1-4C)alquilo, tiofen (1-4C)alquilo, piridil (1-4C)alquilo, cicloalquilo (3-6C)alquilo (1-4C), R⁸, R⁹-aminocarbonilo-alquilo (1-4C), R⁸-oxi-alquilo (1-4C), R⁸-oxicarbonilo-alquilo(1-4C) o fenilo en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con hidroxil, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquilamino (1-4C), fenil, feniloxi, piridil, alquilcarbonilamino (1-4C), alquilcarboniloxi (1-4C), isoxazolecarboniloxi, alquilsulfoniloxi(1-4C), (1-4C) (di)alquilcarbamoilo, morfolinoalquilcarbamoilo o (di)fenilalmino,

y en donde todos los grupos fenilo dentro de R⁶ pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

325
237
seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano o alquilo (1-4C),

R⁷ es H, alquilo (1-4C) o alcoxi (1-4C); y

R⁸ es H, alquilo (1-4C), fenil alquilo (1-4C) en donde el grupo fenilo opcionalmente puede ser sustituido con alcoxi (1-4C) y uno o más halógenos, furil alquilo (1-4C), cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C)alquilo (1-4C), alcoxycarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C), alquilcarbamoilo (1-4C) o R⁸ y R⁹ se pueden unir en un morfonililo o piperazinilo sustituido opcionalmente con fenil; y

R⁹ es H o alquilo (1-4C),

Con la condición de que el derivado no es 1-acetil-6-benzoilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4.

2. El compuesto derivado de tetrahydroquinolina de la reivindicación 1 donde Y-X es C(O)-NH.

3. El compuesto derivado de tetrahydroquinolina de las reivindicaciones 1-2 en donde R⁶ es furilo, piridilo, fenil alquilo (1-4C), piridil alquilo (1-4C), tiofen alquilo (1-4C), o fenilo en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquilamino(1-4C), fenilo, feniloxi, piridilo, alquilcarbonilamino (1-4C), alquilcarboniloxi(1-4C), isoxazolecarboniloxi, alquilsulfoniloxi (1-4C), (di)alquilcarbamoilo (1-4C), morfolinoalquilcarbamoilo o (di)fenilamino,

y en donde todos los grupos fenilo dentro de R⁶ opcionalmente pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano o alquilo (1-4C).

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y los auxiliares farmacéuticamente adecuados.

MGM\MGM\ID-132199\WPCL0299.

316
730

BIOACTIVIDAD DE LAS HORMONAS ANÁLOGAS

Ejemplo	Activad (M)
1	2, E-08
2	8,E-06
3	5, E-06
4	57% 1 E-05
5	3, E-06
6	3.1 E-08
7	3.1 E-08
8	7.3 E-09
9	2.8 E-08
10	4.9 E-09
11	3.9 E-08
12	1.1 E-08
13	4.6 E-09
14	1.3 E-07
15	1.7 E-08
16	1.6 E-08
17	2.8 E-06
18	5.8 E-07
19	2.1 E-07
20	9.3 E-07
21	7.5 E-08
22	2.7 E-08
23	7.6 E-08
24	6.9 E-09
25	1.5 E-07
26	2.8 E-06
27	40% 1 E-05
28	1.3 E-06
29	3.9 E-07
30	5.0 E-08
31	4.8 E-06
32	2 E-06
33	1.8 E-06
34	2.0 E-08
35	42% 1 E-0
36	1.7 E-08
37	5.4 E-08
38	1.3 E-07
39	100% EN 1 E-05
40	2.6 E-06
41	46% 1 E-05
42	1.9 E-07
43	2.9 E-07
44	3 E-06
45	5.4 E-09
46	3, E-08
47	4.6 E-07
48	5.0 E-08

49	2.9 E-07
50	5.7 E-08
51	5.6 E-08
52	8.8 E-08
53	2.2 E-08
54	3.7 E-06
55	1.8 E-08
56	6.5 E-07
57	4.7 E-08
58	8.8 E-08
59	49% EN 1 E-05
60	1.9 E-06
61	5.8 E-08
62	4.8 E-06
63	3.2 E-08
64	2.4 E-08
65	3.5 E-06
66	8.8 E-07
67	2.2 E-06
68	5.9 E-06
69	9.3 E-07
70	2.7 E-06
71	1.7 E-07
72	1.5 E-07
73	2.4 E-07

382
23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-007751- -00015-0000

Fecha: 2008-08-12 16:01:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 62,237
FECHA : AGOSTO 4 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	0627754387	434542	04/08/2008	40,844,000.00

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

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 0010:00299-843-004-1

446

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	04-007751
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	Nº 5 9 3 4
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP02/07053</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>25-06-2002</u>		

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

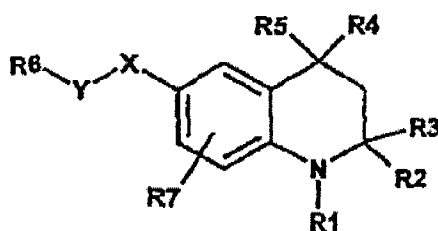
<u>Descripción:</u>	Folios <u>81 (cara anterior) a 121(cara posterior)</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>225-306</u> como se radicó 10-12-2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>126 a 132</u> como se modificaron en la fase Internal
	Folios <u>307-309</u> como se radicó 10-12-2007
	Folios <u>324-325</u> como se radicó 12-08-2008
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>2</u> 02-07-2001, EP, 01202531.8
<u>Respuesta del</u>	
<u>Solicitante:</u>	Folios <u>220-222</u> como se radicó 10-12-2007
	Folios <u>318-322</u> como se radicó 12-08-2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA

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) (folios 227, 229; pág. 3, 5).

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicación 1-3: un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.



Formula I

Reivindicación 4: una composición farmacéutica que comprende un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

La presente invención se cataloga en A61K 31/47, A61K 31/4709, 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. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Existe falta de sustento para el término "morfolinoalquilcarbamoilo" como sustituyente del fenilo de R^6 , ya que en ningún compuesto se presenta tal opción. Por tal razón dicho término debe ser eliminado de las reivindicaciones 1 y 2.

No son claros los términos " R^8 , R^9 -aminocarbonil(1-4)alquilo" para el sustituyente R^6 , ya que la coma entre R^8 y R^9 indica que R^8 es un sustituyente y R^9 -aminocarbonil(1-4)alquilo es otro. Acorde con los ejemplos 26-31 (folios 277-280, pág. 53-56) R^8 y R^9 están unidos al amino y el termino correcto es " R^8R^9 -aminocarbonil(1-4)alquilo" sin la coma entre R^8 y R^9 .

Existe falta de claridad en el nombre del compuesto exceptuado en la reivindicación 1 puesto que no se encuentra completo; es necesario revisar y corregir.

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

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

138
137

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 324-325) en el que la materia a proteger se concreta mediante limitación de las variables Y-X y aclaración de los radicales R⁶, R⁸ y R⁹, acorde con los compuestos que evidentemente presentan actividad (tabla anexa folio 326); capítulo que es aceptado por esta Oficina.

Sin embargo, persiste falta de claridad en algunos términos como se señala en el numeral de reivindicaciones.

5. 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
_____ **22 MAYO 2009**

CONCEPTO TECNICO No. 1308	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

DR