



No. 07-046807 - -00005-0000

Fecha: 2011-05-10 16:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CG.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-046.807

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE QUINOLINA E ISOQUINOLINA 5-SUSTITUIDOS, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO INHIBIDORES DE LA INFLAMACIÓN "

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2007/000082

RESPUESTA AL OFICIO No 02312 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 41
DE FECHA 11 DE FEBRERO DE 2011
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

Yo, CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, reasumiendo el poder a mi conferido por la sociedad Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza por completo al presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se han limitado las reivindicaciones a los compuestos específicos de formula (IIA) y (II b), a sus enantiómeros (+) y enantiómeros (-), y a los preparados farmacéuticos que los contienen;
- Se han fusionado las antiguas Reivindicaciones 3 a 13 en la nueva Reivindicación 3;
- Se ha eliminado el término "prodrogas" de la Reivindicación 1;
- Se eliminaron las Reivindicaciones 16 a 30 y 32.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que los términos “exipiente quiral”, “bases quirales”, “dioles quirales”, “alcoholes quirales”, y “ácidos quiéales” que se encuentran en las Reivindicaciones 19 y 20 son muy amplios, pudiendo comprender compuestos no revelados en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, el Examinador anota que el término “prodroga” que se encuentra en la Reivindicación 1 no se encuentra enteramente soportado en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superadas las anteriores objeciones en tanto que, se ha eliminado el término “prodroga” de la Reivindicación 1, así como, las Reivindicaciones 19 y 20 en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3 a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 28 a 30 y 32 no son patentables porque reclaman usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que, se han eliminado las Reivindicaciones 28 a 30 y 32 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4- a- El Examinador argumenta que la patente WO03082827 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) Para establecer las diferencias y ventajas de la invención reivindicada respecto del arte previo se presenta adjunto a este memorial como Anexo 1, la declaración de la Dra. Heike Schaecke, experta autorizada, que fuera también presentada bajo las provisiones del Art. 37 CFR 1.132, en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos durante el trámite de la solicitud de patentes equivalente concedida bajo el número US 7,417,056 B2..

- **Ejemplo experimental realizado y supervisado por la Dra. Heike Schaecke.**

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Un antagonista del virus de tumor mamario de ratas (MMTV) fue medido utilizando un ensayo convencional tanto para los compuestos del ejemplo 63 de la patente US 6.897.224 (contraparte del documento D1:WO 03/082827) como para los compuestos del ejemplo 1 de la presente solicitud.

El promotor de MMTV contiene sitios de unión específicos para el GR activado (también llamado GREs). Dicho promotor fue clonado en presencia de un gen de expresión (luciferasa), y el constructo fue integrado de manera estable en el genoma de una célula humana, HeLa (Células de carcinoma cervical). Por medio de auxiliares de ensayo y sustancias de referencia es posible cambiar la actividad y el efecto del promotor MMTV, y la expresión de luciferasa, cuya actividad puede ser detectada por medio de mediciones fotométricas convencionales.

- Detalles de los ensayos realizados

Las células HeLa son transfectadas de manera estable con el promotor de MMTV que contiene un elemento reactivo de glucocorticoide en presencia de un gen de expresión de luciferasa. El receptor glucocorticoide activado (GR) puede activar el promotor MMTV por medio de la unión a GREs. Esta unión induce la expresión del gen de luciferasa regulada por el promotor MMTV y puede ser determinada midiendo las unidades de luz emitidas por la luciferasa.

Un experimento de transactivación fue llevado a cabo en células HeLa transfectadas de manera estable con el constructo del gen promotor de expresión. Las células HeLa expresan endógenamente el receptor glucocorticoide humano. Los compuestos glucocorticoides y similares pueden inducir la actividad del promotor MMTV.

Las células son incubadas en un medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM, Invitrogen/Gibco) suplementado con 50 unidades de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina, 4 mmol de L-glutamina, 10% de suero fetal bobino (FCS)y 100 µg/mL, gentamicina (Invitrogen/Gibco) a 37° C con 5% CO₂.

Para estudiar la actividad de transactivación de los compuestos ensayados, las células de HeLa transfectadas de manera estable con un gen de expresión de luciferasa unido a un promotor MMTV se dejan crecer por un período de 24 h en un medio suplementado con 3% de FCS

absorbido en carbón. Las células son entonces cultivadas sobre placas con 96 cavidades, con 1×10^4 células por cavidad. Después de 24 horas las células son incubadas con un incremento de la concentración de referencia de dexametasona o el compuesto de ensayo (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-8} mol/L, 1×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L).

Como prueba de control negativo (células no estimuladas) las células fueron tratadas con 0,1 % de DMSO. Como células de control positivo son tratadas con dexametasona. Cada concentración de los compuestos ensayados es realizada por triplicado. Las células son incubadas por un período de 18 hs. con los compuestos y luego es determinada la actividad de la luciferasa como una medida de la actividad GC.

El efecto de estimulación máximo de dexametasona a una concentración de 1×10^{-6} mol/L es ajustado al 100% de inducción. Las eficacias de los compuestos ensayados son expresadas como un % del máximo efecto de dexametasona. Para ensayar la actividad antagonista se determina el efecto de los compuestos ensayados sobre la actividad de un gen de expresión estimulado por dexametasona.

La actividad antagonista de los compuestos valorados en el ensayo de transactivación es comparada con el compuesto de referencia Mifepristone. Para ensayar la actividad antagonista, el promotor MMTV es estimulado con 1×10^{-8} mol/L de dexametasona.

Concentraciones crecientes de los compuestos ensayados (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-8} mol/L, 1×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L) son adicionadas e incubadas junto con dexametasona por un periodo de 18 hs.

Como un control positivo para la inhibición de la actividad del gen de expresión inducido por dexametasona, las células son tratadas con concentraciones crecientes de Mifepristone (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-8} mol/L, 1×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L). Como un control negativo, las células son cultivadas con 0,2% de DMSO. Cada concentración de los compuestos ensayados y los de referencia es realizada por triplicado. Después de 24 hs. se lleva a cabo el ensayo de luciferasa.

Los resultados alcanzados en los ensayos realizados se muestran en la siguiente tabla:

	MMTV (antagonista)			
	Ejemplo 1 (presente solicitud)		Ejemplo 63 de D1	
	IC ₅₀ [nM] [1%]	Eficacia	IC ₅₀ [nM] [1%]	Eficacia
Experimento Corrida 1	> 1000	-4	46	75
Experimento Corrida 2	> 1000	3	62	68
Resultados promedios	> 1000	-0,5	54	71.5

Los valores IC₅₀ > 1000 nM [%] indica que no hay antagonismo;
Los valores IC₅₀ < 100 nM [%] indica que no hay antagonismo,
20% indica antagonismo parcial de la transactivación.

Por lo tanto, el compuesto de acuerdo con la presente invención es un agonista puro pero débil en la transactivación, mientras que tiene habilidad de mejorar el mecanismo de transrepresión de la GR (inhibición de la secreción de IL-8) más que el mecanismo de transactivación.

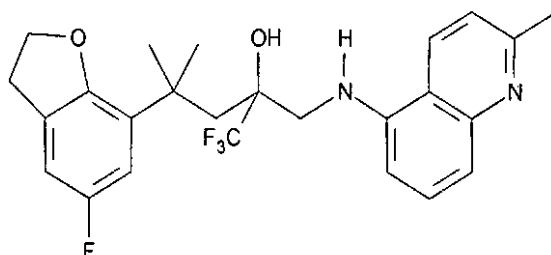
ii) De acuerdo con la amplia experiencia de la Dra. Heike Schaecke, los compuestos que muestran un perfil antagonista o parcialmente antagonista (tal como los compuestos de acuerdo con el Ejemplo 63 de la contraparte de D1 US 6,897,224) exhiben reducida actividad anti-inflamatoria “*in vivo*”. En contraste, los compuestos con una disminuida actividad de transactivación y alta actividad de transrepresión, tal como lo exhiben los compuestos de la presente invención, son altamente activos en la inhibición de procesos inflamatorios “*in vivo*”, mientras que los efectos colaterales dependientes de la transactivación son reducidos (por ejemplo inducción TAt).

Estos resultados significan para una persona experta en la materia, que los compuestos de la presente invención exhiben una significativa actividad anti-inflamatoria “*in vivo*”. Este hecho aporta a los compuestos de la presente invención una significativa ventaja sobre las enseñanzas del arte previo, especialmente sobre D1, ya que una persona experta en la materia no tendría expectativas de encontrar estos resultados a partir de la enseñanzas de D1, ya que este documento no enseña ni sugiere la cuestión aquí planteada, como así tampoco ninguna otra referencia del arte previo en el campo técnico de la presente invención.

Adicionalmente se han llevado a cabo ensayos comparativos entre el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención y el compuesto estructuralmente más cercano divulgado en el documento WO 2004/063163, también considerado arte previo cercano a la presente invención que designaremos como documento D2. Dicho compuesto estructuralmente más cercano se describe en la página 22 de D2, y corresponde al compuesto (1-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona) cuya estructura se muestra a continuación:

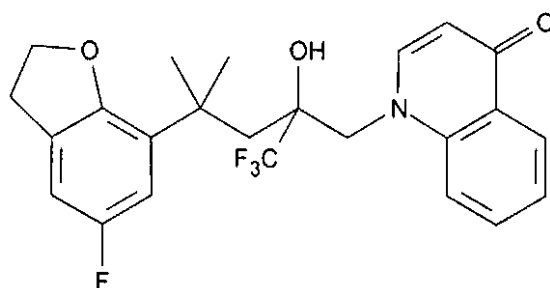
Ejemplo 1 de la presente solicitud

5-[4-(5-fluoro-2, 3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina



Compuestos estructuralmente más cercanos de D2 (WO 2004/063163)

1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-1H-quinolin-4-ona



El compuesto divulgado en D2 exhibe en un ensayo IL-8 un valor IC₅₀ de 39,5 nM (55,3% de eficacia). Por el contrario, el compuesto del Ejemplo 1 de la presente solicitud muestra un valor IC₅₀ de 5,9 nM (74% de eficacia) en el mismo ensayo. De hecho, los datos del IL-8 de los compuestos de la presente invención son divulgados en la página 16 de Del Capítulo Descriptivo.

Por todo lo expuesto precedentemente, se considera que el actual pliego reivindicatorio enmendado cumple con lo establecido por la Decisión 486.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, la oficina de patentes estadounidense ha otorgado el privilegio de patente (US7,417,056).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Finalmente, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, considero que se cumple con los requerimientos solicitados por el Examinador y se cumple con los requisitos establecidos por la Decisión 486. Por lo anterior solicito respetuosamente se proceda a otorgar el privilegio de patente para las reivindicaciones pendientes. En el evento que ese Despacho considere que persisten objeciones sobre cualquier reivindicación, solicito se emita un nuevo auto de fondo para atender dicha situación.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capitulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Declaración de la Dra. Heike Schaecke presentada bajo las provisiones del Art. 37 CFR 1.132, en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos.

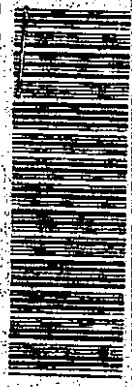


9-147. 81969/584

N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mi Maria
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPRECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

LEGALIZACION
070312117346



12/03/2007 \$20.00

070312054713



12/03/2007 \$39.00



1300000000

N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcrito en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA:- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcrito dice: "MOE-

1 LL
2 BA
3 - A
4 plic
5 res
6 cas
7 efec
8 sari
9 prot
10 cior
11 cibi
12 orde
13 pue
14 en e
15 mar
16 de p
17 juici
18 cont
19 que
20 ción
21 mar
22 dom
23 sent
24 ridac
25 cual



AGTUACION NOTARIAL



[Handwritten signature]
MARIA SILVINA LASARTI
A.T.R.

N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo; promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales;
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial; presentar testigos, documentos y demás justificativos; rendir pruebas de
25 cualquier especie; pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



COLE

SC 100

N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar,
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar-
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju-
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán,
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema-
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra-
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem-
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual -
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re-
gistro de Actas N° R 17/2007 - Me he referido a la prohibición de intervención según
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

1 do u
2 va.-
3 de l
4 junio
5 cial
6 tiem
7 Corr
8 283,
9 lín,
10 la ar
11 está
12 Soci
13 de 2
14 oble
15 LLA
16 de A
17 su c
18 do e
19 lín,
20 gion
21 Juez
22 hent
23 al id
24 Hay
25 RES

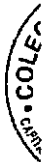


ACTUACION NOTARIAL
LEY 204



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 - Ambos de mi personal conocimiento - Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft", con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA - (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín - Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf -
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: "LAURA THIEBERGER - MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN - FRANCÉS - Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98 - (La Plata) -



820-14100

N 007422053

INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) - Tomo III Folio 329 (La Plata) - COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado, la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione - Escribana - Mat. 4527".- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

1 cien
2 la A
3 teno
4 404,
5 te es
6 com
7 fe.-
8 mi s
9 gistr
10 senti
11 lativ
12 la fe
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

ANOS
PRIM

53

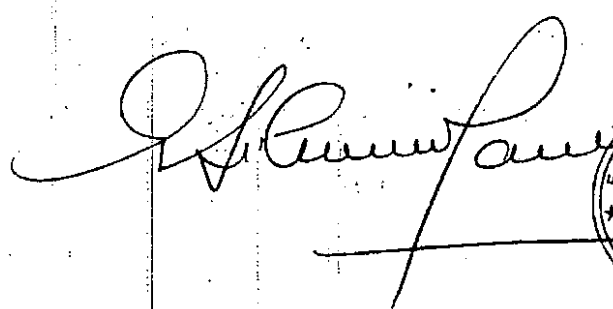
GIO 26
ua- 27
LA 28
gue 29
orso 30
iza- 31
este 32
O y 33
de 34
ada 35
re- 36
e la 37
ue- 38
IA- 39
con 40
88, 41
RA 42
el 43
su 44
ar- 45
la 46
a) 47
us- 48
nte 49
re- 50



11

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-






0014473084

N 007422054

COLE
ESCRIBANOS
C
BUE 26

- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



L 007495419

COLEGIO DE
ESCRIBANOS
CIUDAD DE
BUENOS AIRES

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

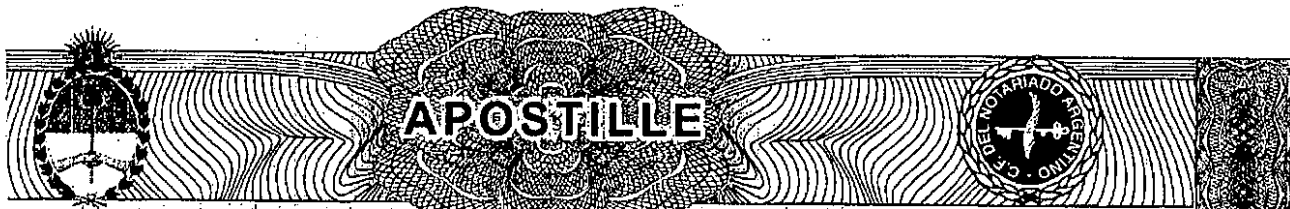
el N° 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

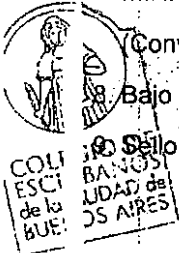
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

10. Firma

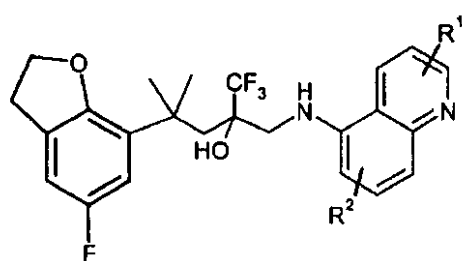


ESSC. HECTOR R. NOVARO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

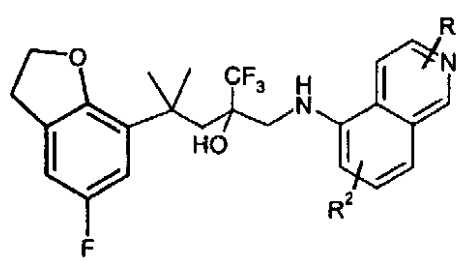
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Compuestos de las fórmulas generales (IIa) o (IIb)



(IIa)



(IIb)

caracterizados porque

R^1 y R^2 son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_{1-3} o un grupo hidroxilo,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de las fórmulas generales (IIa) o (IIb) caracterizados porque R^1 y R^2 son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, o un grupo hidroxilo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-2-metilquinolina,

[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1-metilisoquinolina,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]isoquinol-1(2H)-ona,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-2,6-dimetilquinolina,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]isoquinolina,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]quinolina,

5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-

14

pentilamino]quinolin-2[1H]-ona,

6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, o

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona.

4. Enantiómeros (+), caracterizados porque son los enantiómeros (+) de los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 3.

5. Enantiómeros (-), caracterizados porque son los enantiómeros (-) de los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 3.

6. Preparados farmacéuticos, caracterizados porque contienen al menos un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 5 o sus mezclas, así como soportes farmacéuticamente aceptables.

15

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Stefan JAROCH et al.

Examiner: DAVIS, Zinna Northington

Serial No.: 11/272,009

Group Art Unit: 1625

Filed: November 14, 2005

Title: 5-SUBSTITUTED QUINOLINE AND ISOQUINOLINE DERIVATIVES, A
PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS ANTI-
INFLAMMATORY AGENTS

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

SIR:

I, Dr. Heike Schäcke, being duly warned, declare that:

I work for Bayer Schering Pharma AG (the real party of interest for this application) in the
department of pharmacology.

My expertise in making this declaration is supported by my CV, a copy of which is attached.
(Attachment 1)

I am a co-inventor of this application, and I am familiar with the contents of this application.

I am also familiar with the Office Action dated July 24, 2007, and with the references cited in
the rejections therein.

I have either performed or supervised the following experiments.

Mouse mammary tumor virus (MMTV) antagonism was measured using a conventional test
for the compound of Example 63 of US 6,897,224 (cited by the Office Action) and the
compound of Example 1 of the present application.

The promoter of the MMTV contains specific binding sites for the activated GR (so called GREs). This promoter was cloned in front of a reporter gene (luciferase), and the construct was integrated in a stable manner in the genome of the human cells, HeLa (Cervic Carcinoma Cells). By adding test and reference substances, the activity/effect of the MMTV promoter may be changed, and the luciferase expression, whose activity can be conventionally detected by means of photometric measurement, is changed.

[More details see attachment 2]

The results are:

	MMTV (antagonism)			
	Example 1 (present application)		Example 63 (US 6,897,224)	
	IC ₅₀ [nM] [%]	Efficacy	IC ₅₀ [nM] [%]	Efficacy
Experiment Run 1	> 1000	-4	46	75
Experiment Run 2	> 1000	3	62	68
Average Results	> 1000	-0.5	54	71.5

IC₅₀ values in the above test of > 1000 nM [%] indicate no antagonism; IC₅₀ values < 100 nM, 20% indicate partial antagonism of the transactivation.

Thus, the compound according to the present application is a pure but weak agonist in transactivation, whereby it has the ability to enhance the transrepression mechanism of the GR (inhibition of IL-8 secretion) more than the transactivation mechanism.

According to my experience gained over the years, compounds displaying antagonistic or partial antagonistic profile (such as the compound according to Example 63 of US 6,897,224) display reduced anti-inflammatory activity in vivo. In contrast, compounds with a diminished transactivation activity and high transrepression activity, such as the compound of the present application, are highly active in inhibiting inflammation in vivo while transactivation-dependent side effects are reduced (e.g. TAT induction).

These results mean to a skilled artisan that the compound of the present application would have significant anti-inflammatory activity in vivo. This gives them a significant advantage over the prior art. One of skill in the art would not have expected such results based on the

disclosure of US '224 (which is silent on this issue) or on the disclosure of any other prior art reference of record.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

24.01.2008
Date

Heike Schäcke
Dr. Heike Schäcke

18

24-JAN-2008 18:36

JUNGBLUT & SEUSS

+493028305225

S.05/07

Attachments:

1.



CV_H.
Schäcke_short.doc

2.



MMTV assay.doc

HeLa cells are stably transfected with the MMTV-promoter containing glucocorticoid responsive elements (GREs) in front of a luciferase reporter gene. Activated glucocorticoid receptor (GR) can activate the MMTV promoter by binding to GREs. This binding induces MMTV promoter regulated luciferase gene expression and can be determined by the measure of light units emitted by luciferase. Transactivation experiments are carried out in HeLa cells stably transfected with promoter reporter gene construct. HeLa cells express the human glucocorticoid receptor (GR) endogenously. Glucocorticoids and glucocorticoid like compounds can induce MMTV promoter activity. Cells are grown in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, Invitrogen/Gibco) supplemented with 50 units penicillin and 50 µg/mL streptomycin, 4 mmol/L L-glutamine, 10% fetal calf serum (FCS) and 100 µg/mL gentamycin (all Invitrogen/Gibco) at 37°C with 5% CO₂.

To study transactivation activity of test compounds HeLa cells stably transfected with a luciferase reporter gene linked to the MMTV-promoter are cultured for 24 hours in medium supplemented with 3 % charcoal absorbed FCS. Cells are then seeded onto 96-well plates with 1×10^4 cells per well. After 24 hours cells are incubated with increasing concentrations (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-8} mol/L, 1×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L) of reference dexamethasone or test compounds. As negative control (unstimulated cells) cells are treated with 0.1% DMSO. As a positive control cells are treated with 1×10^{-6} mol/L dexamethasone. Each concentration of test compounds is tested in triplicates. Cells are incubated for 18 hours with compounds and then luciferase activity as a measure of GC activity is determined. The maximum stimulatory effect of dexamethasone at a concentration of 1×10^{-6} mol/L is set to 100% induction. Efficacies of test compounds are expressed as % of maximum effect of dexamethasone.

To test antagonistic activity the effect of test compounds on reporter gene activity stimulated by dexamethasone is determined. The antagonistic activity of test compounds in the transactivation assay is compared with reference compounds Mifepristone.

To test agonistic activity MMTV promoter is stimulated with 3×10^{-8} mol/L dexamethasone. Increasing concentrations (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-8} mol/L, 1×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L) of test compounds are added and incubated together with dexamethasone for 18 hours. As a positive control for inhibition of dexamethasone induced reporter gene activity cells are treated with increasing concentrations of Mifepristone (1×10^{-12} mol/L, 1×10^{-11} mol/L, 5×10^{-11} mol/L, 1×10^{-10} mol/L, 5×10^{-10} mol/L, 1×10^{-9} mol/L, 1×10^{-7} mol/L). As a negative control cells are cultured with 0.2% DMSO. Each concentration of test and reference compound is tested in triplicates. After 24 hours a luciferase assay is carried out.

Curriculum vitae

Heike Schäcke, Ph.D.

Date of Birth: 24 July 1964 Potsdam, Germany
Citizenship: German

Bayer Schering Pharma,

1999-present

- Senior Scientist in Common Mechanism Research Berlin (BSP)
- Main pharmacologist in SEGRA
- Pharmacology coordination of SEGRA platform
(3 separate SEGRA projects and strategic research collaboration with AstraZeneca)

Academic Institutions

Post-Doctoral Fellow

University of Münster, Dept. of Dermatology, Münster, Germany 1996-1999

Scientist

Research Centre of Biotechnology and Research Institute of
Molecular Biology, Berlin, Germany 1989-1990

Education

Ph.D. in Molecular Biology

University of Mainz, Institute of Physiological Chemistry and
Pathophysiology, Mainz, Germany 1991-1996

Student of Diploma and Biology

University of Greifswald, Germany; Focus: Microbiology 1984-1989

High School, Potsdam, Germany

1979-1983

Selected Publications

Schäcke H, Berger M, Rehwinkel H and Asadullah K: (2007) Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): Novel ligands with an improved therapeutic index. Mol Cell Endocrinol May 31, [Epub ahead of print]

Schäcke H, Rehwinkel, H, Asadullah K and Cato AC: (2006) Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic index. Exp Dermatol 16(8): 565-573

Schäcke H, Rehwinkel H and Asadullah K: (2005) Dissociated glucocorticoid receptor ligands: compounds with an improved therapeutic index. Curr. Opin Investig. Drugs 6 (5): 503-507

Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, Rehwinkel H, Hennekes H and Asadullah K: (2004) Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. Proc Natl Acad Sci USA 101 (1):227-232

Schäcke H, Döcke WD and Asadullah K: (2002) Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther 96 (1): 23-43

Asadullah K, Schäcke H and Cato AC: (2002) Dichotomy of glucocorticoid action in the immune system. Trends Immunol 23 (3):120-122

Franzke CW, Tasanen K, Schäcke H, Zhou Z, Tryggvason K, Mauch C, Zigrino P, Sunnarborg S, Lee DC, Fahrenholz F and Bruckner-Tuderman L: (2002) Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. EMBO J 21 (19):5026-5036

Schäcke H, Schumann H, Hammami-Hausli N, Raghunath M and Bruckner-Tuderman L: (1998) Two forms of collagen XVII in keratinocytes. A full-length transmembrane protein and a soluble ectodomain. J Biol Chem 273(40):25937-25943

Schäcke H, Müller WE, Gamilin V and Rinkevich B: (1994) The Ig superfamily includes members from the lowest invertebrates to the highest vertebrates. Immunol Today 15(10):497-498