

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

360
260
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098212- -00003-0000

Fecha: 2008-06-13 15:56:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 07.098.212

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PGD2 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS"

Solicitante: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO I)

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. 08- 47.143 de Junio 12 de 2008, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,

Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2.698 del C. S. J.

Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 610 7420

Bogotá,
LPL/gcb/P20029

361

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098212- -00003-0000

Fecha: 2008-06-13 15:58:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 47.143
FECHA : JUNIO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	341574	12/06/2008	1,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		B5 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

362
362



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-98212

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **587** DE

FECHA **18 DE ENERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **16 DE ABRIL DE 2008**

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 X

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/085401 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 215/14**,
215/50, 215/12, 241/42, 401/04, 401/12, 409/12, 405/12,
413/12, 417/12, 403/06, 401/06, 413/06, 405/06, 417/06

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/000836

(22) International Filing Date: 15 March 2004 (15.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/458,274 28 March 2003 (28.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHANG, George** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **DIDIUK, Mary, Theresa** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **FINNEMAN, Jari, Ilmari** [FI/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **GARIGIPATI, Ravi, Shanker** [US/US];

Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **KELLEY, Ryan, Michael** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **PERRY, David, Austen** [GB/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **RUGGERI, Roger, Benjamin** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **BECHLE, Bruce, Michael** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

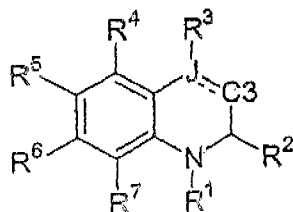
(74) Agents: **LUMB, Trevor, J.** et al.; c/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., Mailstop 8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

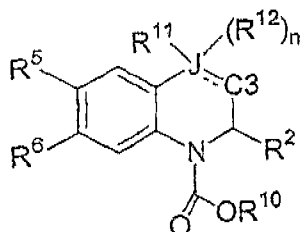
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Continued on next page]

(54) Title: 1,2,4-SUBSTITUERTE 1,2,3,4-TETRAHYDRO-AND 1,2 DIHYDRO-QUINOLINE AND 1,2,3,4-TETRAHYDRO-QUINOXALINE DERIVATIVES AS CYP INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND OBESITY



(I)



(III)

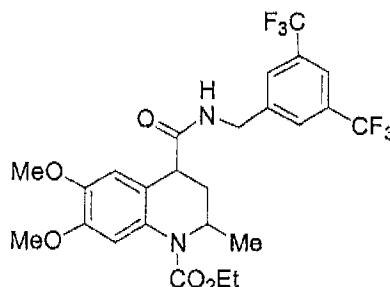
(57) Abstract: Quinoline and quinoxaline compounds of formula I and III wherein the substituent are as defined in claims 1 and 15, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as LDL-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are exacerbated by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in some mammals, including humans.

[(*R*, *S*), (*S*, *R*)]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18 (d, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

LCMS (ESI+): 324 (MH+).

5 [(*R*, *R*), (*S*, *S*)]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.14 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 4.21 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.14 (s, 1H).

Examples 11 and 12



10 [(*R*, *S*), (*S*, *R*)] and [(*R*, *R*), (*S*, *S*)]-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

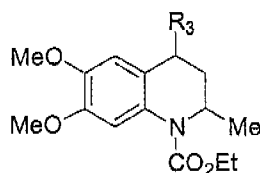
[(*R*, *S*), (*S*, *R*)] and [(*R*, *R*), (*S*, *S*)]-6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-quinoline-1,4-dicarboxylic acid-1-ethyl ester (0.229gm, 0.710mmol) was placed in a 25mL round bottomed flask equipped with a stir bar. Methylene chloride (7.0mL) was added followed by the addition of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.519gm, 2.14mmol, 3.0 eq). To this reaction, 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.022gm, 0.146mmol, 0.2 eq) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.232gm, 1.21mmol, 1.7 eq) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature. After 12 hr, the reaction was quenched with water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were collected, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated to provide the title compounds (0.1225gm, 0.223mmol, 58% yield) as a mixture of diastereoisomers.

LCMS (ESI+): 549 (MH+).

25 $^1\text{H NMR}$ [(*R*, *R*), (*S*, *S*) and (*R*, *S*) (*S*, *R*)] (CDCl_3): δ 1.16 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H). LCMS (ESI+): 549 (MH+).

365
365

Examples 39-169 in Table A were prepared as racemic mixtures using analogous methods as described above from the appropriate starting materials and have the following structure:

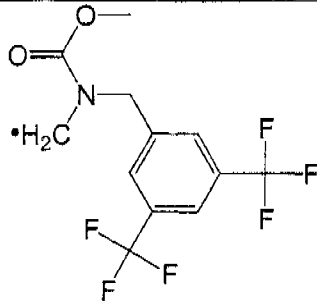
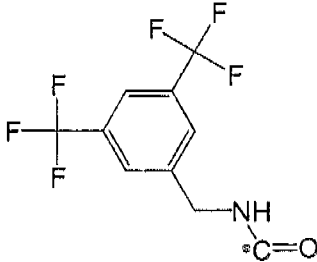
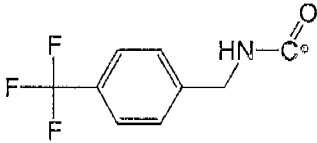
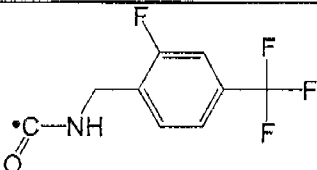
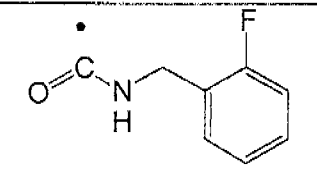
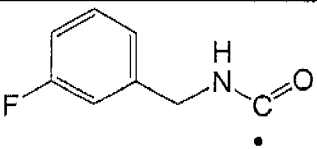


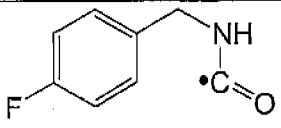
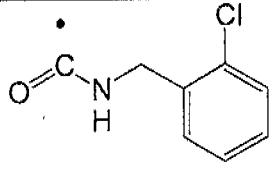
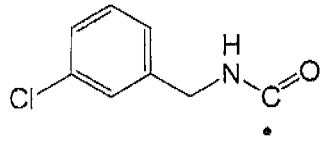
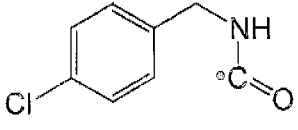
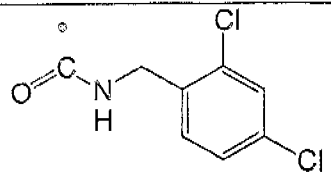
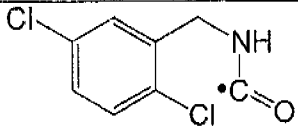
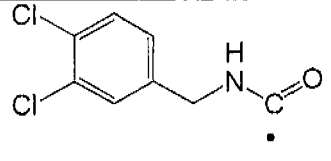
5

Table A

Ex.	R ³ (• denotes link to structure)	Compound	LCMS ESI+ (MH+)
39		(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester)	563
40		4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-methyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	593
41		4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-methoxy-carbonyl-amino]-methyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	579

366
366

Ex.	R ³ (* denotes link to structure)	Compound	LCMS ESI+ (MH+)
42		4-([(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxy-carbonyl-amino]-methyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	593
43		4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	549
44		6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	481
45		4-(2-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	499
46		4-(2-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	431
47		4-(3-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	431

Ex.	R ³ (• denotes link to structure)	Compound	LCMS ESI+ (MH+)
48		4-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	431
49		4-(2-Chloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	447
50		4-(3-Chloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	447
51		4-(4-Chloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	447
52		4-(2,4-Dichloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	481
53		4-(2,5-Dichloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	481
54		4-(3,4-Dichloro-benzylcarbamoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester	481

~~368~~
368

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ **LUIS PATIÑO LEYVA**

ASUNTO Radicación 07-98212
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 009

205879

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2006/006287
Fecha de Presentación Internacional 23/02/2006

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

Descripción: Folios 142 a 257 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 343 a 357 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 2 US 60/655,927 del 24/02/2005.

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad ya que esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

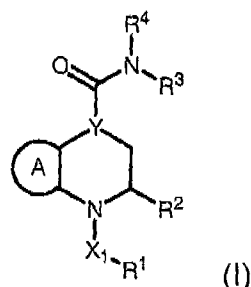
3. Objeto de la invención

Título: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PGD2 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.

Objeto: La solicitud consiste en compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula (I) con actividad antagonista del receptor PGD2 y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos antagonistas del receptor PGD2 con mejores propiedades en cuanto a potencia y selectividad con respecto a los ya conocidos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas.



Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 401/12, A61K 31/4375 y A61P 19/00

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

La reivindicación 44 se refiere a un método de tratamiento, lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.

5. De la solicitud de Patente

Título: El título se debe modificar de forma tal que se indique el núcleo principal de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina del cual se derivan los compuestos de la invención.

Descripción (artículo 28 D 486)

Los sustituyentes de la fórmula (I), generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención ya que de acuerdo a los esquemas de síntesis 1 a 3 (folios 220 a 224) mencionados en la descripción no es posible obtener tal diversidad de compuestos.

Así, por ejemplo los esquemas de síntesis 2 y 3 descritos enseñan la síntesis de derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina a partir del éster metílico del ácido cis-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-carboxílico, por lo cual solamente soportan compuestos de fórmula (I) donde los sustituyentes A, Y, X₁ y R² son:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	Forma un grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolina
Y	-CH-
X ₁	-C(=O)-
R ²	CH ₃

Por lo anterior, es evidente que la descripción no contiene la información suficiente para que una persona versada en la materia pueda obtener tal diversidad de compuestos.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En el capítulo reivindicatorio se encuentran términos tales como arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico que son muy generales y no son concisos.

Los sustituyentes de la fórmula (I) de la reivindicación independiente generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Se sugiere al solicitante que limite los compuestos de fórmula (I) a aquellos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad antagonista PGD2 mencionada en la descripción.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, 24/02/2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

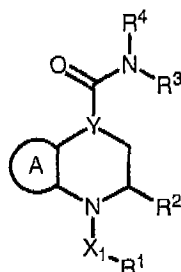
N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 200485401	1,2,4-Substituete 1,2,3,4-tetrahydro-and 1,2 dihydro-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline derivatives as cetp inhibitors for the treatment of atherosclerosis and obesity	07/12/2004
D1. Divulga compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina inhibidores CETP			

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

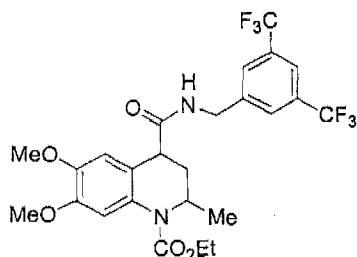
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud

Novedad: (artículo 16 D 486)

La reivindicación independiente de la solicitud en estudio reclama compuestos derivados de 1,2,3,4-tetahidroquinolina de fórmula general (I):



El documento D1 (ejemplo 11 página 112 y ejemplos 39, 43 a 67, 70, 83 y 84 de la tabla A página 128) describe compuestos de fórmula:



Ejemplo 11

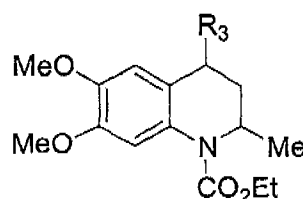


Tabla A

Estos compuestos particulares de D1 afectan la novedad de la fórmula general (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 43 también se ven afectadas por novedad ya que los compuestos de fórmula general (I) que las caracterizan no son nuevos.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 2004085401	1 a 43	Novedad

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 N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

01 ABR. 2011

CONCEPTO TECNICO No. 520	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------------	--