

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,
Abogado
J. IAN RAISBECK
notificaciones.patentes@roclaw.co

ASUNTO

Radicación	10 002 339		
Trámite	002		
Evento	001		
Actuación	430		
Oficio	18309		
Folios	5		
Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2008/059115		
Fecha de Presentación Internacional	11/julio/2008		

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 42 a 89	12/Enero/2010
Reivindicaciones:	Folios 90 a 95	12/Enero/2010
	Folios 124 a 127	08/Junio/2010
Prioridad:	EP 07075600.2	12/julio/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

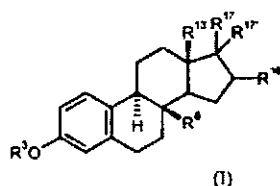
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Estratrienos 8-beta-sustituídos como estrógenos de acción selectivos" (folio 1).

El problema planteado en esta solicitud consiste preparar compuestos que produzcan una fertilidad mejorada en el ovario mientras al mismo tiempo afecta el útero muy poco en caso de infertilidad asociada a ovarios. Así mismo busca compuestos que tengan alta selectividad por los receptores de estrógeno aislados de próstata de rata sobre los de útero de rata.

Expediente 10 002 339 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de acuerdo a la fórmula I:



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7J 1/0 AC; A61K 31/565 AC; A61P 5/30 AC;

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 carece de concisión porque

1. La definición de los radicales abarca muchos grupos funcionales que no están soportados en la descripción; por ejemplo, R18 presenta grupos funcionales como arilo, heteroarilo, aralkilo sin limitaciones al número de átomos de carbono.
2. La cantidad de funciones para cada definición de radicales es muy amplia y genera un número de compuestos para los cuales no se halla soporte en la descripción.
3. La definición del radical R23 tiene un número alto de funciones y en el caso del radical R8 las funciones no definen el número de átomos de carbono lo cual extiende el alcance de la reivindicación a compuestos que no se han soportado en la descripción.
4. Se sugiere hacer una restricción a estos grupos reclamados de manera que sean una razonable generalización de los compuestos que han sido ensayados y presentados en la descripción de esta solicitud.

La reivindicación 7 no es clara porque:

1. Presenta un error tipográfico en el nombre de los compuestos que se están reclamando, en la solicitud internacional se lee: "Estradienos de fórmula general I ... 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1α-diol; 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol; 8β-vinil-16β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol.", y en el capítulo reivindicatorio modificado, folio 125, se ha presentado el mismo nombre 3 veces: "Estradienos... 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol; 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol; 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol." La evaluación se realizará sobre la versión de la solicitud internacional.

5. 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: Julio 12 de 2007

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2001077139	8-beta-hydrocarblyl-substituted estratrienes for use as selective estrogens	18/octubre/2001
D2	J.Med.Chem.Vol 36(11) p.1619-1629	16Beta-(18F fluoro)estrogens: Systematic investigation of a new series of fluorine-18-labeled estrogens as potential imaging agents for estrogen-receptor-positive breast tumors	Octubre 1993

D1 <http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2001077139&recNum=1&docAn=EP2001004290&queryString=FP:%28wo01/77139%29&maxRec=1> revela nuevos estratrienos 8β-sustituido de la fórmula general (I) los cuales tienen in vitro una afinidad más alta para preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata que para preparaciones de receptores de estrógenos de útero de rata, y que in vivo preferiblemente tienen un efecto preferencial sobre material óseo en comparación con el útero y / o un efecto pronunciado con respecto a la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a y el transportador (página 1).

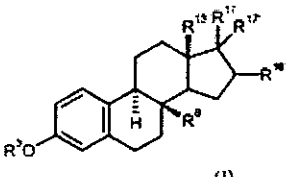
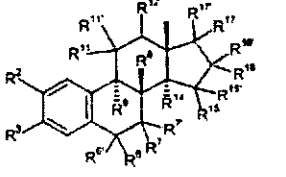
D2 <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00063a012> revela compuestos derivados de 16 beta-fluorestra 1,3,5 (10)-trieno (página 1621 y 1625)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 7 consiste en: "Estradienos de fórmula general I de acuerdo con al reivindiación 1 o 2, a saber: 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1α-diol; 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol; 8β-vinil-16β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol"

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Estradienos de fórmula general I de acuerdo con al reivindiación 1 o 2  (I)	Estradienos de fórmula general I (página5)  (I')	derivados de 16 beta-fluorestra 1,3,5 (10)-trieno (página 1621 y 1625)
8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1α-diol; 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol; 8β-vinil-16β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,1β-diol	8β-vinil-estradiol NO sustituido en la posición 16	Estradiol sustituido con fluor en la posicion 16

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulgan compuesto del tipo 8β-vinil-sustituidos (D1) y derivados de 16 beta-fluorestra 1,3,5 (10)-trieno (D2)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y los compuestos de Expediente 10 002 339 1er Art 45

D1 consiste en las sustituciones alrededor de la estructura del estradiol ya que NO está sustituida en la posición 16.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y los compuestos de D2 es la ubicación del átomo de flúor sobre el anillo 8β-vinil-estradiol en la posición 16.

El efecto que logra esta diferencia no es sorprendente pues la afinidad selectiva hacia los receptores de estrógeno de la próstata de rata no es presentada y por el contrario la evidencia de D1 y D2 es que la afinidad es diferente a la mencionada en la presente solicitud.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos 8β-vinil-sustituidos para lograr compuestos alternativos que se unan a receptores de estrógeno de prostata y de útero de rata con sustituciones en la posición 16".

Sin embargo, la sustitución de los compuestos derivados de estradiol en la posición 16 ya había sido revelada por la anterioridad D2.

En consecuencia, una persona versada en la materia habría optado por incluir el átomo de flúor de la anterioridad D2 en la estructura divulgada por la anteeioridad D1 para llegar así la estructura reclamada en la reivindicación 7. Sin embargo, no hay ningún efecto técnico sorprendente para los compuestos reclamados, por lo que se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Relvindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO01/77139	7	Nivel Inventivo
D2	J.Med.Chem.Vol 36(11) p.1619-1629	7	Nivel Inventivo

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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 OCT. 2012

Elaboró: María Alejandra Sánchez Melo
Revisó: Consuelo Leguizamón 

16 β -([¹⁸F]Fluoro)estrogens: Systematic Investigation of a New Series of Fluorine-18-Labeled Estrogens as Potential Imaging Agents for Estrogen-Receptor-Positive Breast Tumors

Henry F. VanBrocklin,^{1,2,4} Kathryn E. Carlson,¹ John A. Katzenellenbogen,^{*,2} and Michael J. Welch[†]

Division of Radiation Sciences, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University Medical School, 510 South Kingshighway, St. Louis, Missouri 63110, and Department of Chemistry, University of Illinois, 1209 West California Street, Urbana, Illinois 61801

Received January 14, 1993

In order to understand the structural features that might lead to an estrogen receptor (ER) based breast tumor imaging agent with improved uptake characteristics, we have synthesized several new analogs of 16 β -fluoroestradiol (β FES) and studied their tissue distribution in immature rats. The compounds we prepared were 11 β -methoxy- β FES (7a), 11 β -ethyl- β FES (7b), 17 α -ethynyl- β FES (8c), 17 α -ethynyl-11 β -methoxy- β FES (8a), and 11 β -ethyl-17 α -ethynyl- β FES (8b). All of the analogs exhibit good affinity for ER, ranging at 26 °C from 10 to 460, with estradiol equal to 100. Measurement of their octanol/water partition coefficients by an HPLC method allowed us to estimate their level of nonspecific binding and thereby to predict their binding selectivity indices (BSI, i.e., the ratio of their ER-specific to nonspecific binding); the BSI values of three fluorine-substituted analogs exceed that of estradiol. These ligands have been labeled in the 16 β position with fluorine-18 by the nucleophilic displacement of an α -disposed trifluoromethanesulfonate by [¹⁸F]fluoride ion. Reduction with lithium aluminum hydride produced the estradiol series ([¹⁸F]-7a-c), while treatment with lithium trimethylsilylacetylide afforded the ethynylated series ([¹⁸F]-8a-c). The synthesis time was 85 min for [¹⁸F]-7a-c and 120 min for [¹⁸F]-8a-c, with radiochemical yields ranging from 16 to 43%, and effective specific activities being 90-2900 Ci/mmol (3.3-107 TBq/mmol). In tissue distribution studies in immature female rats, all of the labeled analogs demonstrated ER-selective uptake in the principal target tissues, the uterus and the ovaries, and also in organs with lower titers of ER, the secondary target sites kidney, thymus, fat, and muscle. Although factors other than specific and nonspecific binding obviously affect the tissue distribution of these 16 β -fluoroestrogens, we find that their ER-specific uptake by both the principal and the secondary target tissues correlates with their BSI values at a high level of statistical significance in most cases. The ethynylated-11 β -methoxy analog [¹⁸F]-8a had high selectivity (uterus to blood ratio) after 3 h and exhibited the highest uterine uptake (percent injected dose/gram) of any fluorine-substituted estradiol ligand we have studied to date. This compound has been chosen for more detailed studies (to be described elsewhere), including clinical trials in human patients diagnosed with primary breast cancer.

Introduction

The assessment of estrogen receptor (ER) concentration in human breast carcinoma has significant clinical applications for the selection of effective therapeutic regimens.¹ Currently, an invasive biopsy coupled with an *in vitro* assay are the principal means by which receptor content is ascertained. Shortcomings in this assay and the search for noninvasive methods have prompted the investigation of *in vivo* receptor quantitation using radiolabeled estrogens.² The most promising *in vivo* agent to date is 16 α -[¹⁸F]fluoroestradiol (FES).³ In human studies, FES demonstrated favorable uptake in both primary and metastatic breast lesions.⁴ A strong correlation was shown in primary tumors between the estrogen receptor concentration measured by *in vitro* assay and the tumor uptake of labeled FES measured by positron emission tomography (PET).^{4a}

Effective ER imaging agents must possess (a) high specific activity, (b) high receptor affinity and binding selectivity, and (c) appropriate distribution and clearance characteristics of labeled metabolites.^{5,6} In our attempts to improve upon the *in vivo* distribution behavior of FES, we have prepared a number of estradiol analogs bearing additional substituents in the 11 β position (methoxy and ethyl) and at the 17 α position (ethynyl).^{7,8} All members of this series were initially labeled with fluorine at the 16 α position, because the 16 α epimer binds to the estrogen receptor with higher affinity than the 16 β epimer (relative binding affinities (RBA) are estradiol = 100; 16 α -fluoroestradiol = 54; 16 β -fluoroestradiol = 12).⁹ As we have described,^{7,8} these 11 β - and 17 α -substituted 16 α -fluoroestrogens cover a range of estrogen receptor and non-specific binding affinities, and in tissue distribution studies in immature rats, most show efficient and selective receptor-mediated uptake into the major target site, the uterus.

However, despite these favorable results, two factors have led us to make a further investigation of fluoroestrogens, which has extended now into the corresponding 16 β -fluoro epimeric series. First, although we found in the 16 α -fluoroestrogen series that there was a reasonably good correlation of target tissue uptake selectivity directly with

* Address correspondence to John A. Katzenellenbogen, Department of Chemistry, University of Illinois, 1209 West California Street, Urbana, IL 61801. Telephone: (217)333-6310. FAX: (217)333-7326. BITNET: KATZENELL@UTUCSCS INTERNET: KATZENELL@B.SCS.UTUC.EDU.

[†] Washington University Medical School.

[‡] University of Illinois.

[§] Present address: Center for Functional Imaging, LBL, University of California, 1 Cyclotron Rd., MS 56/121, Berkeley, CA 94720.