



No. 10-002339-00009-0000

Fecha: 2012-12-21 10:03:36
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 42 11

Carlos R. Olarte
Moure

Agudelo
Parra
Acosta
Rincón
uevara
arado
solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 10-002.339

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ESTRATRIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTROGENOS DE ACCION SELECTIVA"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2009/000223

RESPUESTA AL OFICIO No. 18309, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 441

DE FECHA 16 DE OCTUBRE DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, 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, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, conformado por 8 Reivindicaciones que reemplaza el Capítulo Reivindicatorio presentado el 08 de junio de 2010, y que contiene las siguientes modificaciones:

- en la nueva Reivindicación 1 se definieron los significados de los sustituyentes arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi y diaralquilo mediante el número de átomos de carbono y la naturaleza y el número de heteroátomos que corresponde.

- en la nueva reivindicación 6, los significados de los sustituyentes R^{17} y $R^{17'}$ se definieron en concordancia con la definición dada en la nueva reivindicación 1. Asimismo, el sustituyente $R^{19}SO_2-O$ fue eliminado.
- en la reivindicación nueva 7, se eliminó el compuesto 17-beta-fluorado en concordancia con la nueva reivindicación 1 donde el sustituyente R^{16} se limita a un átomo de flúor en posición alfa.

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 y por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

3. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 1 no es concisa, porque contiene términos amplios que no permiten diferenciar la invención del estado de la técnica, puesto que no se especifican el número de átomos de carbono ni el número de heteroátomos, por lo que se obtienen compuestos sin soporte en la descripción. La Examinadora señala que la Reivindicación 7 no es clara porque presenta un error tipográfico en el nombre de los compuestos que se reclaman.

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como las enumeré en el punto 1 de este memorial, donde se especifica el número de átomos de carbono de los radicales allí definidos y, en el caso correspondiente, el número y la naturaleza de los heteroátomos involucrados. Adicionalmente, se limitaron los significados de los sustituyentes R^{16} , R^{17} y $R^{17'}$ de la fórmula general (I) y se redactó nuevamente la Reivindicación 7.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad y concisión, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente la materia reclamada.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

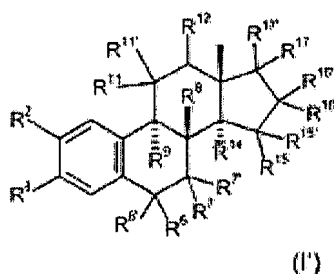
5. a- La Examinadora señala que la patente WO0177139 (D1) y la publicación 16 beta(18Fluoro)estrogens Journal of Medicinal Chemistry. Vol 36(11) p.1619-1629 (D2) afectan el nivel inventivo de los compuestos de la Reivindicación 7 de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 y D2 divulgan compuestos del tipo 8-β-vinil-sustituídos (D1) y derivados de 16 β-fluoroestra-1,3,5(10)-trieno (D2), establece que la diferencia entre los compuestos de la reivindicación 7 y los de los documentos citados consiste en las sustituciones alrededor de la estructura de estradiol, particularmente en la posición 16. Indica además, que el efecto que logra esta diferencia no es sorprendente y que una persona versada en la materia habría optado por incluir el átomo de flúor de D2 en la estructura divulgada en D1 para llegar así a la estructura reclamada en la reivindicación 7 y por tanto se considera obvia.

b- En primer lugar, nuevamente llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitó la reivindicación 7 a los compuestos: 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17α-diol y 8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol.

Es preciso resaltar que el problema que resuelve la presente invención es proveer compuestos que tienen una disociación *in vitro* elevada con relación a la unión a receptores de estrógeno de próstata de rata (ER beta) y útero de rata (ER alfa). Los compuestos deben presentar una afinidad *in vitro* mayor por receptores de estrógeno de próstata de rata que por receptores de estrógeno de útero de rata.

Ahora bien, D1 se refiere a compuestos de estra-1,3,5 (10)-trieno-8-beta sustituido de fórmula I'



Estos estratrienos tienen una afinidad *in vitro* más alta para los receptores de estrógenos de próstata de rata (ER beta) que para los receptores de estrógenos de útero de rata (ER alfa), y tienen un efecto preferencial *in vivo* sobre material óseo en comparación con el tejido de útero y/o un efecto pronunciado con respecto a la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a.

Adicionalmente, D1 menciona el uso de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el déficit de estrógenos.

Por su parte, en la publicación (D2) se sintetizaron compuestos 18-flúoroderivados de 16 fluoroestradiol marcados (beta FES=compuesto 7c) con sustituciones en las posiciones 11 beta y 17 alfa. Se llevaron a cabo estudios de biodistribución en tejidos de ratas inmaduras. Los compuestos sintetizados fueron los siguientes:

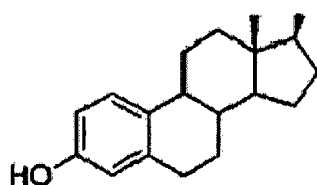
7a: 11-beta-metoxi-beta-FES,

7b: 11-beta-etil-beta-FES,

8c: 17-alfa-etinil-beta-FES,

8a: 17-alfa-etinil-11beta-metoxi-beta-FES y

8b: 1-beta-etil-beta-FES.



FES

Estos compuestos presentan una afinidad por el receptor de estrógeno con valores de afinidad relativa de entre 13 y 460 contra 100 del estradiol utilizado como referencia (a 25°C, Tabla II).

El coeficiente de partición octanol/agua se utilizó para estimar la unión no específica y para predecir el índice de selectividad de unión para el receptor de estrógeno. Los resultados de la relación ER-específico a unión no específica (BSI) muestran que los compuestos 7b, 8a y 8c superaron a los del estradiol (tabla II).

En los estudios de distribución en ratas hembras inmaduras, todos los compuestos mostraron una captación selectiva por el receptor de estrógenos en los tejidos diana principales: el útero y los ovarios y también en los tejidos secundarios: riñón, timo, grasa y músculo. El compuesto 8a mostró una alta selectividad después de 3 horas y mostró una alta captación en el útero (Tablas III-VIII).

Los compuestos reclamados en la presente solicitud tienen diferencias estructurales bastante notorias con respecto a los de fórmula I' de D1, tales como un grupo alqueno o un grupo alquino C₂-C₆ en la posición 8-beta y un átomo de flúor en posición 16-alfa.

Además, es preciso resaltar que D2 indica explícitamente que el compuesto 16 alfa-fluor-estradiol (FES) tiene una especificidad incrementada por el receptor ER-alfa sobre el receptor ER-beta en comparación con el correspondiente compuesto no sustituido en posición 16 alfa del estradiol (véase página 6369, Col 1 de D1), donde el compuesto FES tiene una afinidad de unión relativa (RBA= relative binding affinity) ER-alpha/ER-beta corregida de 6,3 en comparación con el valor RBA (ER-alpha/ER-beta) de 2,5 para el estradiol.

Estos resultados sugieren que la sustitución con flúor en posición 16 alfa conduce a aumentar la selectividad ER alfa. Por el contrario, la solicitante ha demostrado que los compuestos 8-beta-alquenil/alquinil (C₂-C₆) sustituidos con flúor en la posición 16-alfa de la presente invención, tienen una selectividad ER-beta ligeramente mejorada y en efecto comparable sobre el correspondiente compuesto no sustituido en posición 16 descrito en D1.

Dado que estas enseñanzas son claramente opuestas a las enseñanzas de D2 con respecto a los efectos de una sustitución con flúor en posición alfa, resulta evidente que los compuestos de la presente invención muestran un efecto sorprendente. Evidentemente la solicitante ha demostrado que los compuestos reivindicados tienen una actividad y una alta potencia estrogénica, es decir, una mayor afinidad de unión por los receptores de estrógeno de próstata de rata y una mejor disociación con relación a la unión en próstata de rata versus los receptores de estrógeno en útero de rata, en comparación con los compuestos conocidos. Además, producen una fertilidad mejorada en el ovario a la vez que afectan muy poco el útero en los casos de infertilidad asociada con el ovario, lo cual es un efecto inesperado imposible de prever a partir de las enseñanzas de D1 o D2, por lo tanto los compuestos de la presente invención revisten nivel inventivo.

En conclusión, **nada** en el arte previo sugiere la manera de obtener los compuestos aquí reivindicados, ni mucho menos el efecto sorprendente de la selectividad ER-beta ligeramente mejorada. En este punto es importante citar el Manual Andino de Patentes que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo¹, al tiempo que señala que una invención es inventiva si exhibe un efecto o propiedad técnica no descrita en el arte anterior y que además es inesperada.²

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 4.6.1.

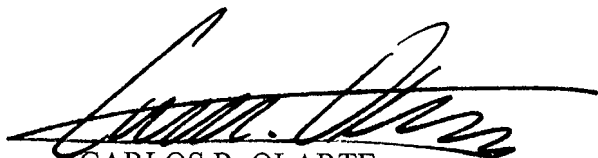
² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



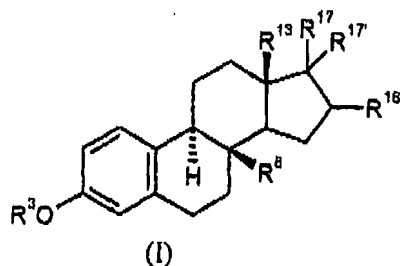
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Compuestos derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -
5 sustituidos CARACTERIZADOS porque son de fórmula general I



donde los radicales R³, R⁸, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R¹⁷',
10 independientemente unos de otros, tienen el siguiente
significado:

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde

R¹⁸ representa un radical C₁-C₆-alquilo de cadena recta o
cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo tri-
15 fluorometilo, un radical arilo que se selecciona del grupo
formado por fenilo o 1 ó 2-naftilo, un radical heteroarilo
que se selecciona del grupo formado por 2, 3 ó 4-piridinilo, 2
ó 3-furilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-pirrolilo, 2, 4 ó 5-
imidazolilo, pirazinilo, 2, 4 ó 5-pirimidinilo, o 3 ó 4-
20 piridazinilo, un radical aralquilo que en el anillo contiene
entre 6 y 10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo
contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, opcionalmente susti-

tuido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C₁-C₈-alquil) o di(C₁-C₈-alquil)amino, 5 donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo que en el anillo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo donde la porción alcoxi 10 contiene (C₁-C₆)alquilo, C₁-C₂₀-acilo o C₁-C₂₀-aciloxilo como sustituyentes;

un radical acilo -C(=O)R¹⁹, donde R¹⁹ es una cadena recta o una cadena ramificada de un radical C₁-C₁₀-alquilo que está 15 saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, o

R¹⁸ representa un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²², independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical C₁- 20 C₅-alquilo, un grupo -C(=O)R²³, donde R²³ representa un radical C₁-C₁₀-alquilo no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 25 ciclohexilo o cicloheptilo, un radical C₄-C₁₅-

cicloalquilalquilo con entre 3 y 7 átomos de carbono en la porción de cicloalquilo, y con una porción de alquilo de hasta 8 átomos de carbono, un radical arilo que se selecciona del grupo formado por fenilo o 1 ó 2-naftilo, un radical
5 heteroarilo que se selecciona del grupo formado por 2, 3 ó 4-piridinilo, 2 ó 3-furilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-pirrolilo, 2, 4 ó 5-imidazolilo, pirazinilo, 2, 4 ó 5-pirimidinilo, o 3 ó 4-piridazinilo, un radical aralquilo que en el anillo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo
10 contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C₁-C₈-alquil) o di(C₁-C₈-alquil) amino,
15 donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo que en el anillo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo donde la
20 porción alcoxi contiene (C₁-C₆)alquilo, C₁-C₂₀-acilo o C₁-C₂₀-aciloxilo como sustituyentes; o

junto con el átomo de N, forma un radical polimetilenimino con entre 4 y 6 átomos de carbono, o un radical morfolino,

R⁸ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena recta o
25 cadena ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, que

opcionalmente puede estar parcialmente o completamente fluo-
rado,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un átomo de flúor en posición α ,

5 R^{17} y $R^{17'}$, en cada caso independientemente uno del otros,
son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$,
donde en cada caso, R^{18} , R^{20} y R^{23} tienen el significado que se
indica bajo R^3 .

10

2. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la
reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^3 es un átomo de
hidrógeno.

15 3. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la
reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R^8 es un grupo
vinilo, etinilo o prop-1-inilo.

4. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 CARACTERIZADOS por-
que R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

5. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS
25 porque R^8 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un

átomo de flúor y R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

6. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}-O-$ donde R^{18} tienen en cada caso el significado que se indica bajo R^3 .

7. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque son, a saber:

8β -vinil- 16α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8β -vinil- 16α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

8. Composiciones farmacéuticas, CARACTERIZADAS porque contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y también un vehículo farmacéuticamente aceptable.
