

CAVELIER

ABOGADOS

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

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

104 101

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion: 02110304 00000002 Folios: 23
Fecha (MM): 2003-10-16 17:12:33
Trámite : 011 PCI-PRIENI 379 FASE NNCI 444 REMESA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 02.110.504
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS
ESTEROIDES CONDENSADOS 16,17-CARBOCILICOS
QUE TIENEN ACTIVIDAD ESTROGENICA
SELECTIVA**
Solicitante : **AKZO NOBEL N.V.**
Fecha presentación: 5 de diciembre de 2002

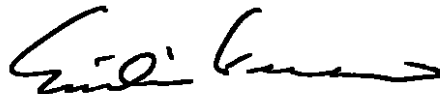
1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al Oficio N° 06848, notificado por fijación en lista de fecha 22 de agosto de 2003.

2. Mediante el Oficio N° 06848 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

2.1. Traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional. Presento junto con este escrito la traducción al español del Reporte de Examen Preliminar Internacional, así como de sus anexos.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de fase nacional, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 18 OCT. 2003
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929

C66 COLO 11214-841-003-1
MRE/JGG/ID-000253/WPC11214

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2000.559 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/418)	
International application No. PCT/EP01/04868	International filing date (day/month/year) 01/05/2001	Priority date (day/month/year) 06/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J53/00		
Applicant AKZO NOBEL N.V. et al.		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 7 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 20/12/2001	Date of completion of this report 20.08.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Watchorn, P Telephone No. +31 70 340 2207 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/04868

104
407

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

3-11,14,15 as originally filed

1,2,12,13,16,17 as received on 18/03/2002 with letter of 18/03/2002

Claims, No.:

3-12 as originally filed

1,2 as received on 18/03/2002 with letter of 18/03/2002

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

108 105

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/04868

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
☒ claims Nos. 1-12 (in part).

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12 (in part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-12 (in part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-12 (in part).
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-12
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-12

109/06

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/04868

	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-4,6,9-12
	No:	Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

110/107

III - Non-Establishment of an Opinion (Article 34(4)(b) PCT)

Claim 1 defines a generic chemical formula of 16,17-anellated estrogen derivatives and indicates that this claim also embraces "prodrugs" of these compounds. A prodrug in the context of claim 1 of the present application is any compound which is converted in vivo into a compound embraced by the generic chemical formula given in this claim (see page 3, last paragraph). Claim 1, however, gives no technical information about what chemical alterations of that chemical formula would be reversed in vivo to result in a compound according to that formula being released in vivo. In the absence of structural technical features defining what a prodrug actually is, compound claims 1-3 relate to compounds (prodrugs) defined only by a functional reference to this desirable property.

These claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such prodrug compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the prodrug compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the chemically defined generic structural formula (1) of claim 1 and claims 2 and 3 dependent thereon, and for the ether and ester-prodrugs of these compounds as specified on page 3, last paragraph of the description. The search on the first and second medicinal indications, uses and pharmaceutical compositions of claims 4-12, being characterised by the use of compounds of claims 1-3, has been limited in the same way.

Furthermore, since the above mentioned subject matter of claims 1-12 was not searched, it will not be examined as provided for in Rule 66.1(e) PCT.

444108

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/04868

V - Statement according to Article 35(2) PCT

The closest state of the art with regard to the presently claimed subject matter consists of the following document:

D1 = EP-A-869,132

The following documents are also of relevance in assessing the inventive step of the presently claimed subject matter:

D2 = US-A-3,194,821

D3 = J. Chem. Soc. (1997), pp 1179-1192

D4 = J. Med. Chem. Vol 36(20) pp 2973-2983 (1993)

[NB: The assessment of the novelty and inventive step of the presently claimed subject matter is only made in as far as the claimed subject matter is being examined (see section (III) above)]

V.IA - Industrial Applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 5, 7 and 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

In this regard it is noted that claim 5 relates to a method of "*selective modification of the activity of estrogen receptors*". This wording covers the method being carried out both *in vitro* and *in vivo*. This is made apparent also by the fact that dependent claim 6 states as a preferred embodiment that this is a non-therapeutic method, if claim 5 covered only non-therapeutic methods, there would be no need for dependent claim 6 specifying this as a preferred embodiment.

442109

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/04868

V.N - Novelty (Article 33(2) PCT)

The selective estrogen compounds of claim 1 have a hydroxy substituent on the 16,17- α -annelated-carbocyclic ring, which the selective estrogens disclosed in the closest state of the art (see D1, example II, compound 20, plus the 15th, 18th, 21st and 24th compounds in the table on page 19) do not have (these are unsubstituted, other derivatives disclosed in D1 have a hydrocarbon function substituent on the 16,17- α -annelated-carbocyclic ring. There are no -other structural differences between the compounds of the closest state of the art disclosed in D1 and those of the application. Consequently the compounds of formula (I) of claim 1 are novel according to Article 33(2) PCT as are the compounds of dependent claims 2 and 3, the first medicinal indication of these compounds according to claim 4, the uses of these compounds according to claims 5-11 and the pharmaceutical compositions thereof according to claim 12.

V. IS - Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The problem to be solved by the currently claimed compounds is the provision of estrogenic agents with selective activity, in particular selectivity for the estrogen α -receptor, rendering the compounds useful in particular for the treatment of osteoporosis (see page 4, paragraphs 2 and 3 and page 5, paragraph 4).

In this regard it is noted that compounds disclosed in D1 address the same problem of selective estrogen activity (see D1, page 3, lines 17-22) in particular for the treatment of osteoporosis. D1 does not indicate that the mechanism for this specificity is selective action on the estrogen α -receptor, but the therapeutic selectivity which results is the same as that achieved in the present application.

In this regard it is noted that documents D2-D4 all disclose compounds which carry hydroxy-hydrocarbyl substituents attached to position 17 α of the steroid skeleton and which display estrogenic activity (see D2, example 8 and col 1, lines 41-45; D3, page 1179, compounds 10 and 12 and page 1183, col 1, last paragraph; D4, page 2974, compound 8 and page 2975, col 2, table I). It might be taken as an evident from documents D2-D4 that hydroxy substitution of the 16 α ,17 α -annelated hydrocarbon ring of the selective estrogens of D1 would result in compounds retaining their activity and

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/04868

consequently the compounds of claim 1 might be seen as an obvious solution to the provision of alternative estrogenic agents useful in the treatment of osteoporosis. However, the applicant has provided comparative tests the results of which are given in the table on page 14 and page 15, lines 1-5 that the compound Org.41621 (compound E or 17 of the present invention) has a receptor specificity of $ER\alpha/ER\beta$ of at least 260, whereas the corresponding compound of the state of the art (D1) which differs from Org.41621 only in that it lacks the hydroxy substituent on the $16\alpha,17\alpha$ -annelated hydrocarbon ring, had a receptor specificity of $ER\alpha/ER\beta$ of just 3. This is a very considerable improvement in the receptor specificity of the claimed hydroxy substituted compounds of claim 1 over the corresponding non-OH substituted compounds of D1. Furthermore, none of documents D2-D4 indicate that such an improvement in $ER\alpha/ER\beta$ receptor specificity would result from the OH substitution of the $16\alpha,17\alpha$ -annelated hydrocarbon ring. Consequently, the compounds of claim 1 and claims 2 and 3 dependent thereon are an unobvious solution to the problem of providing estrogenic agents with *improved* $ER\alpha/ER\beta$ receptor specificity over those of the closest state of the art and are as such inventive according to Article 33(3) PCT, as is the first medicinal indication of these compounds according to claim 4, and as are the uses of these compounds according to claims 5-11 and the pharmaceutical compositions thereof according to claim 12.

Corrections according Rule 91 PCT

The applicant has supplied clear and detailed reasons why the errors of transcription which resulted in the consistent replacement of the Greek letter β with the letter δ and the consistent replacement of the Greek letter α with the letter $\acute{\alpha}$. Based on the arguments given it is justified to replace each of these latinate letters with the Greek corrections mentioned above. The same applies to the replacement of the letter ι with the Greek letter μ also because there is no other measurement in the international system of units which uses a Greek letter so no other measurement other than μg (micrograms) could have been meant by this letter (which does not exist in English and the presence of which is clearly an error).

The applicant has also clarified the presence of optional double bonds in the formula of claim 1. Since the international publication of this application contains these optional double bonds clearly marked in the formula of claim 1 as published as dotted lines in

11A H1

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/04868

the steroid structure, and given that the application was not corrected before publication, this means that the record copy of the application, sent to the International Bureau in accordance with the Rule 22 PCT and upon which the IB bases the publication, already contained this feature. Consequently its correction in the copy used in the International Preliminary Examination is allowable according to Rule 91 PCT.

145-112

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

Artículo 36 y Norma 70 del PCT

Referencia del archivo del solicitante o representante: 200.559 WO

**Para trámite adicional: véase notificación del informe internacional de examen preliminar
(de PCT/PEA/416)**

Solicitud internacional No.: PCT/EP01/04868

Fecha de presentación internacional: 1 de mayo de 2001

Fecha de asignación de prioridad: 6 de junio de 2000

Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07J53/00

Solicitante: AKZO NOBEL N.V., et al.

1. Este informe internacional de examen preliminar ha sido elaborado por esta Auditoría Internacional de Examen Preliminar y se le da traslado de él al Solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. El presente INFORME consta en total de 9 folios, incluida esta carátula.
El presente informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, folios de la descripción, reivindicaciones o ilustraciones que han sido modificadas y que constituyen la base del presente informe, o folios que contienen rectificaciones realizadas ante esta Autoridad (véase la Norma 70.1.6 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).
Los mencionados anexos constan de 7 folios
3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes asuntos:

113
446

- I. Base del informe X
- II. Prioridad
- III. Falta establecer opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. X
- IV. Falta de unidad de invención
- V. Declaración razonada conforme a lo previsto en el Artículo 35(2) en lo atinente a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de la mencionada declaración X
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda

20 de diciembre de 2001

Fecha de terminación de este informe

20 de agosto de 2002

Nombre y dirección de la autoridad examinadora primaria internacional:

Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentiaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos

Tel: +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario autorizado Watchorn, P

Teléfono No. +31 70 340 2207

- I. Base del informe**

AA7 114

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional: *(Los folios sustitutivos que le han sido entregados a la Oficina receptora en respuesta a una invitación extendida según lo previsto en el Artículo 14 se refieren a este Informe "tal como se presentó originalmente" y no se anexan al presente informe porque no contienen modificaciones (Normas 70.16 y 70.17)).*

Descripción, páginas

3-11, 14, 15 tal como fueron presentadas originalmente
1, 2, 12, 13, 16, 17 como fueron recibidas el 18 de marzo de 2002 con una carta del 18 de marzo del 2002

Reivindicaciones, No.:

3-12 tal como fueron presentadas originalmente
1, 2 como fueron recibidas el 18 de marzo de 2002 con una carta del 18 de marzo del 2002

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o se le presentaron a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario en este artículo.

Estos elementos se pusieron a disposición de esta Autoridad en el siguiente idioma _____ el cual es:

El idioma de una traducción presentada para propósitos de búsqueda internacional (según la norma 23.1(b)).

El idioma de publicación de la solicitud internacional

AA8 115

El idioma de la traducción presentada para propósitos del examen preliminar (según las Normas 55.2 o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen internacional preliminar se llevó a cabo con base en los listados de secuencias

Contenidos en la solicitud internacional en forma escrita

Presentados juntos con la solicitud internacional en forma de archivo electrónico

Presentados más adelante a esta Autoridad en forma escrita

Presentados más adelante en forma de archivo electrónico

Se ha adjuntado la declaración de que el listado de secuencia presentado más adelante por escrito no va más allá de la revelación contenida en la solicitud internacional tal como ha sido presentada

Se ha adjuntado la declaración de que la información registrada en forma de archivo electrónico es idéntica a los listados escritos de secuencias

4. Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:

La descripción, páginas

Las reivindicaciones, Nos.

Las ilustraciones, folios / figuras

5. Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación tal como ha sido presentada, según lo previsto en la Casilla Complementaria (Norma 70.2(c)).

119 116

(Cualquier folio sustitutivo que contenga una modificación de esta naturaleza deberá ir referenciado en el numeral 1 y anexo al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

II. No se aplica (N del T)

III. No se ha establecido una opinión con respecto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial

1. No se han examinado las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar un nivel inventivo (no ser obvia) o ser susceptible de aplicación industrial con respecto a:

Toda la solicitud internacional

Las reivindicaciones Nos.: 1 – 12 (en parte)

Porque:

La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. (...) guardan relación con el siguiente objeto de la invención, el cual no precisa de un examen preliminar internacional (especifique):

La descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*indique los elementos particulares a continuación*) o las mencionadas reivindicaciones son tan poco claras que no se puede formar una opinión significativa (*especifique*): Véase el folio separado.

Las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas Nos: 1-12 están tan mal respaldadas por la descripción que no se puede formar una opinión significativa.

120-117

No se ha elaborado un informe de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones Nos. 1-12 (en parte)

2. No es posible llevar a cabo un examen preliminar internacional debido a que el listado de secuencias de nucleótidos o aminoácidos no cumple con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.
- El formulario escrito no ha sido suministrado o no cumple con la norma.
- El formulario en archivo electrónico no ha sido presentado o no cumple con la norma.

- IV. No se aplica (N del T)
- V. Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) en lo que respecta a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-12	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-12	NO
Aplicabilidad industrial	Reivindicaciones 1-4, 6, 9-12	SÍ
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y explicaciones: Véase página separada.

INFORME PRELIMINAR DE EXAMEN INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/04868

III. No establecimiento de una opinión (artículo 34/4)(b) PCT)

12-118

La reivindicación 1 define una fórmula química genérica de derivados estrogénicos 16,17-anillados e indica que esta reivindicación también abarca "prodrogas" de estos compuestos.

Una prodroga en el contexto de la reivindicación 1 de la presente solicitud es cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto abarcado por la fórmula química genérica dada en esta reivindicación (véase la página 3, último párrafo). Sin embargo, la reivindicación 1 no da información técnica sobre cuáles alteraciones químicas de esa fórmula química se revertirían *in vivo* para dar lugar a un compuesto conforme a aquella fórmula que se está liberando *in vivo*. En ausencia de las características técnicas estructurales que definen lo que una prodroga en realidad es, las reivindicaciones de compuesto 1-3 tienen que ver con compuestos (prodrogas) definidos sólo mediante referencia funcional a su propiedad deseable.

Estas reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, en tanto que la solicitud ofrece soporte dentro del significado del Artículo 6 del PCT o la revelación dentro del significado del Artículo 5 del PCT únicamente para un número muy limitado de esos compuestos de tipo prodroga. En el presente caso, las reivindicaciones carecen hasta tal punto de respaldo, y la solicitud carece hasta tal punto de revelación, que resulta imposible hacer una búsqueda significativa sobre todo el espectro reivindicado. Con independencia del anterior razonamiento, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 del PCT). Se hace el intento de definir los compuestos de tipo prodroga mediante referencia a un resultado que va a ser alcanzado. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que hace imposible una búsqueda significativa sobre el espectro completo de lo reivindicado. En consecuencia, se ha hecho la búsqueda con respecto a aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar claras, respaldadas

122 119

y reveladas, es decir, aquellas partes relacionadas con la fórmula estructural genérica definida químicamente (I) de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones 2 y 3 que dependen de ella, y para los éteres y ésteres que son prodrogas de estos compuestos según se especifica en la página 3, último párrafo de la descripción. La búsqueda en la primera y segunda indicaciones medicinales, usos y composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 4-12, que se caracterizan por el uso de los compuestos de las reivindicaciones 1-2, ha sido limitada de la misma forma.

Además, dado que el objeto arriba mencionado de las reivindicaciones 1-12 no fue buscado, no será examinado como lo estipula la Regla 66-1(e) del PCT.

V. Declaración de conformidad con el Artículo 35(2) del PCT

El estado de la técnica más próximo al objeto reivindicado está compuesto por el siguiente documento:

D1 = EP-A-869.132

Los siguientes documentos también revisten relevancia para valorar el nivel inventivo del objeto reivindicado:

D2 = US-A-3.194.821

D3 = J. Chem. Soc. (1997), pp 1179-1192

D4 = J. Chem. Soc. Vol. 36(20), pp 2973-2983 (1993)

[NB: La valoración de la novedad y del nivel inventivo del objeto de las presentes reivindicaciones sólo se realiza en tanto y cuanto el objeto está siendo examinado (véase la sección (III) arriba)]

V.IA – Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

123 120

Para la valoración de las presentes reivindicaciones 5, 7 y 8 sobre la pregunta de si son susceptibles de aplicación industrial, no existen criterios unificados en los Estados Signatarios del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como susceptible de aplicación industrial al objeto de reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero sí puede admitir reivindicaciones sobre un compuesto conocido para un primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

A este respecto es de anotar que la reivindicación 5 se relaciona con un método de *"modificación selectiva de la actividad de los receptores de estrógenos"*. Esta redacción cubre el método que se está llevando a cabo tanto *in vitro* como *in vivo*. Esto resulta aparente también por el hecho de que la reivindicación dependiente 6 declara como versión preferida que éste es un método no terapéutico; si la reivindicación 5 cubriese sólo métodos no terapéuticos, no habría necesidad de que la reivindicación dependiente 6 especificara que ésta es una versión preferida.

V.N – Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

Los compuestos estrogénicos selectivos de la reivindicación 1 tienen un sustituyente hidroxil en el anillo α -anillado-carboxílico, que no tienen los estrógenos selectivos revelados en el estado más próximo de la técnica (véase D1, ejemplo II, compuesto 20, más los compuestos 15°, 18°, 21° y 24° de la tabla de la página 19) (estos son no sustituidos, otros derivados revelados en D1 tienen una función de hidrocarburo sustituyente en el anillo 17,16- α -anillado-carboxílico). No hay otras diferencias estructurales entre los

124121

compuestos del estado más próximo de la técnica revelado en D1 y los de la solicitud. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 son novedosos conforme al Artículo 33(2) del PCT, así como lo son los compuestos de las reivindicaciones dependientes 2 y 3, la primera indicación medicinal de estos compuestos conforme a la reivindicación 4, los usos de estos compuestos conforme a las reivindicaciones 5-11, y las composiciones farmacéuticas de las mismas conforme a la reivindicación 12.

V.IS – Nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El problema que pretende ser resuelto por los compuestos que se están reivindicando es la provisión de agentes estrogénicos con actividad selectiva, en especial selectividad por el receptor α de estrógenos, lo cual hace que los compuestos sean útiles en especial para el tratamiento de la osteoporosis (véase la página 4, párrafos 2 y 3 y la página 5, párrafo 4). A este respecto, se observa que los compuestos revelados en D1 toman en consideración el mismo problema de la actividad selectiva de los estrógenos (véase D1, página 3, líneas 17-22) en particular para el tratamiento de la osteoporosis. D1 no indica que el mecanismo para esta especificidad es la acción selectiva sobre el receptor α de estrógenos, pero la selectividad terapéutica que resulta es la misma que se alcanza en la presente solicitud. Sobre este particular se anota que los documentos D2-D4 revelan compuestos que portan sustituyentes hidroxí-hidrocarbilo enlazados a la posición 17α del esqueleto esteroideo y que despliegan actividad estrogénica (véase D2, ejemplo 8 y col 1, líneas 41-45; D3, página 1179, compuestos 10 y 12, y página 1183, col 1, último párrafo; D4, página 2974, compuesto 8 y página 2975, col 2, table I). Se podría asumir que es evidente en los

125 122

documentos D2-D4 que la sustitución hidroxil del anillo 16 α , 17 α -anillado de hidrocarburo de los estrógenos selectivos de D1 daría lugar a compuestos que retienen su actividad y, por consiguiente, los compuestos de la reivindicación 1 podrían ser considerados como una solución obvia a la provisión de agentes estrogénicos alternativos útiles en el tratamiento de la osteoporosis. Con todo, el solicitante ha aportado pruebas comparativas, cuyos resultados aparecen en la tabla de la página 14 y la página 15, líneas 1-5, de que el compuesto Org.41621 (compuesto E o 17 de la presente invención) tiene una especificidad por el receptor de ER α /ER β de por lo menos 260, en tanto que el compuesto correspondiente del estado de la técnica (D1), el cual únicamente difiere de Org.41621 en que carece del sustituyente hidroxil sobre el anillo 16 α , 17 α -anillado de hidrocarburo, tenía una afinidad por el receptor ER α /ER β de apenas 3. Se trata de una mejora muy considerable en la especificidad de los compuestos hidroxil sustituidos reivindicados de la reivindicación 1 con respecto a los compuestos correspondientes no hidroxil sustituidos de D1. Además, ninguno de los documentos D2-D4 indica que dicha mejora en la afinidad por el receptor ER α /ER β resultaría de la hidroxil sustitución del anillo 16 α , 17 α -anillado de hidrocarburo. En consecuencia, los compuestos de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones 2 y 3 que dependen de ella constituyen una solución no obvia del problema de proveer agentes estrogénicos con especificidad mejorada por el receptor ER α /ER β con respecto a los del estado más próximo de la técnica y que, por tanto, tienen nivel inventivo conforme a lo previsto en el Artículo 33(3) del PCT, ya que se trata de la primera indicación medicinal de estos compuestos conforme a la reivindicación 4, y ya que son los usos de estos compuestos

126¹²³

conforme a las reivindicaciones 5-11 y las composiciones farmacéuticas de los mismos conforme a la reivindicación 12.

Correcciones conforme a la Regla 91 del PCT

El solicitante ha aportado razones claras y detalladas del porqué de los errores de transcripción que dieron lugar al reemplazo constante de la letra griega β por la letra δ y el reemplazo constante de la letra griega α por la letra $\acute{\alpha}$. Con base en los argumentos aportados se justifica reemplazar estas letras latinas por las correcciones griegas que se mencionan arriba. Lo mismo se aplica al reemplazo de la letra i por la letra griega μ , además porque no hay otra medida en el sistema internacional de medición que use una letra griega de manera que ninguna otra medida diferente de μg (microgramos) se podría haber dado a entender por esta letra (la cual no existe en inglés y cuya presencia es a todas luces un error).

El solicitante también ha aclarado la presencia de dobles enlaces opcionales en la fórmula de la reivindicación 1. Dado que la publicación internacional de esta solicitud contiene estos dobles enlaces opcionales claramente marcados en la fórmula de la reivindicación 1 según está publicada en líneas punteadas en la estructura del esteroide, y dado que la solicitud no fue corregida antes de la publicación, esto significa que la copia registrada de la solicitud, enviada al International Bureau de conformidad con la Regla 22 del PCT y sobre la cual el IB basa la publicación, ya contenía este rasgo. En consecuencia, su corrección en la copia usada en el Examen Preliminar Internacional es admisible conforme a la Regla 91 del PCT.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
AKZO NOBEL N.V.

REFERENCIA:	Radicación N°	02-110504
	Solicitud internacional	PCT/EP01/04868
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	926
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

18 JUL 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044