

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____

S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018359- -00011-0000

Fecha: 2008-08-05 15:11:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Ref: Expediente No. 03.018.359

Solicitud de patente de invención titulada: "17-METILEN ESTEROIDES 4-HALOGENADOS, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS."

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

N. Ref.: P2003/185

RESPUESTA AL OFICIO No. 5976 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 145,

DE FECHA 9 DE MAYO DE 2008

(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de 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:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, en el cual se define específicamente el sustituyente pseudohalógeno. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

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.

2. La presente invención tiene por objeto compuestos novedosos de 17-metilenesteroides que actúen como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno.

2

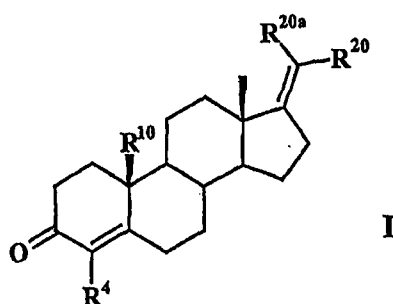
La memoria descriptiva original provee suficiente información técnica y ejemplos de síntesis de tales compuestos como para que una persona versada en la materia pueda llevar a la práctica la invención reivindicada. La estructura de los compuestos reivindicados resulta nueva e inventiva respecto del estado de la técnica, tal como lo avala la Patente EP 1 423 407 del 08/03/2006 concedida por la Oficina de patentes Europea.

El examinador europeo no encontró ninguna dificultad en comprender el contenido de la memoria descriptiva considerándola suficientemente clara y completa, como para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutar la invención y llevarla a la práctica sin experimentación indebida.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 comprende el término pseudohalógeno que resulta general y amplio. Adicionalmente, el Examinador anota que debe aclararse si el sustituyente en la posición 13 en la Fórmula I es un hidrógeno o metilo, pues en la Reivindicación 5 dicho sustituyente corresponde a hidrógeno.

b- i) Con respecto a la falta de claridad del término pseudohalógeno, hemos procedido a definir dicho término como grupo cianato, rodanuro, ciano o azido de conformidad con lo descrito en la memoria descriptiva original.

ii) Ahora bien, vale la pena aclarar que los compuestos de la Reivindicación 5 pertenecen a la familia de derivados de 17-metilenesteroides que están representados por la fórmula general (I):



Así, los compuestos definidos en la Reivindicación 5 son compuestos específicos preferidos de la invención y pertenecen a la familia de compuestos definidos en la Reivindicación 1, de fórmula general (I), por lo que su definición resulta clara y concisa para la persona con conocimientos medios en la materia.

3

4. a- El Examinador establece que los documentos US 4389.345 (D1), US3,146,239 (D2) y US3.661.940 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención. El Examinador explica que D1 revela compuestos 3-oxoestra-17-acetonitrilo y análogos insaturados de Formula I, que tras efectuar las sustituciones propuestas se diferencian de los compuestos reivindicados únicamente en un halógeno o pseudohalógeno en la posición 4 del anillo esteroidal. Adicionalmente, el Examinador anota que D2 revela compuestos 4-halo-19-nor-progesterona que se diferencian de los compuestos reivindicados solamente en el metilo de la posición 13 y en la función metilén en la posición 17. Adicionalmente, el Examinador observa que las anteriores diferencias estructurales ya se habían divulgado en D1 y que por lo tanto los compuestos de la invención resultan obvios a la luz de la combinación de los documentos D1 y D2.

Por otra parte, el Examinador objeta el nivel inventivo del proceso reclamado en las reivindicaciones 6 y 7, argumentando que las reacciones químicas allí descritas se derivan de la información divulgada en D3 y de los compuestos revelados en D2.

b- i) De acuerdo con las enseñanzas de los documentos D1 y D2, el problema técnico que subyace a la presente invención es el proveer nuevos compuestos de 17-metilenesteroides, con un perfil de tipo híbrido (inhibidor de 5 alfareductasa y acción gestagénica). No existe ninguna indicación expresa o sugerencia en D1 o en D2 que los compuestos 17-metilenesteroide actúen como inhibidores de 5-alfa reductasa y como gestágenos. D1 sólo menciona (ver columna 1 línea 8) su uso en el tratamiento funcional del sangrado uterino, dismenorrea o endometriosis (ver columna 1, línea 13-15). El uso como anticonceptivo no es mencionado en D1. Por otro lado, en los compuestos divulgados por D1 el radical R^4 no es halógeno ni un pseudohalógeno.

Por su parte, D2 solo menciona la acción gestagénica (ver columna 1, líneas 14 y 15), mientras que el compuesto reivindicado en D2 difiere de los compuestos de la presente invención en el significado del sustituyente en la posición 17 ($-\text{CO}-\text{CH}_3$ en vez $=\text{CR}^{20} \text{R}^{20a}$). Tomando las enseñanzas combinadas de los documentos D1 y D2, una persona con conocimientos medios en la materia no podría deducir los compuestos de la presente invención, los cuales exhiben actividad inhibitoria 5-alfa-reductasa y gestágena. Por consiguiente, las reivindicaciones 1 a 5 y 8 son inventivas sobre las enseñanzas de D1 y D2.

ii) Con respecto de las reivindicaciones 6 y 7 que definen “un método para preparar los compuestos derivados de 17-metilenesteroides”, siendo los compuesto de la

4

invención nuevos e inventivos, y formando estos parte del proceso de obtención que se pretende proteger, debe reconocerse la novedad y actividad inventiva del proceso reivindicado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No.0682 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

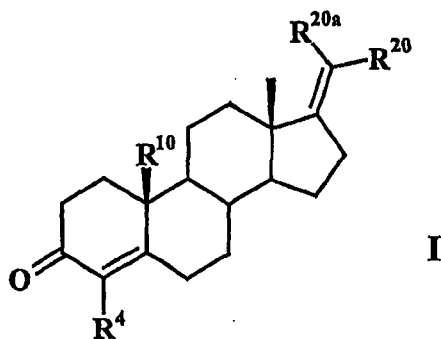
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

5

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de fondo)

1. 17-metilenesteroides CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula general I



donde

R⁴ es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada,

R²⁰ y R^{20a} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, son un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada o

uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada y el otro radical es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, con la excepción de los siguientes compuestos: 4-cloro-17-metilen-4-androsten-3-ona y 4-cloro-20-fluoro-21-hidroxipregna-4,17(20)-dien-3-ona.

2. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es un átomo de cloro- o bromo o un grupo ciano.

3. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro ra-

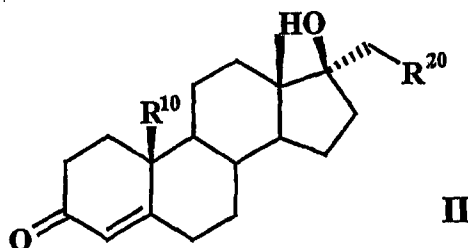
dical es un átomo de flúor-, cloro- o bromo, un grupo azido-, ciano- o tiocianato o hidroximetilo.

4. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1,2 o 3 CARACTERIZADO PORQUE R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

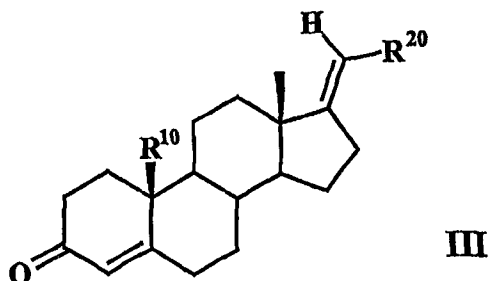
5. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE son

- 1) E-17-clorometilen-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 2) E-17-cianometilen-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 3) Z-17-cianometilen-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 4) Z-17-(1')-cianoetiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 5) Z-17-etiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 6) E-17-etiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 7) E-17-bromometilen-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 8) Z-17-cloretiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona,
- 9) Z-17-brometiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 10) E-17-clorometilen-4-cianoandrost-4-en-3-ona,
- 11) E-17-clorometilen-4-cloroandrost-4-en-3-ona,
- 12) E-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona y
- 13) Z-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloroestr-4-en-3-ona.

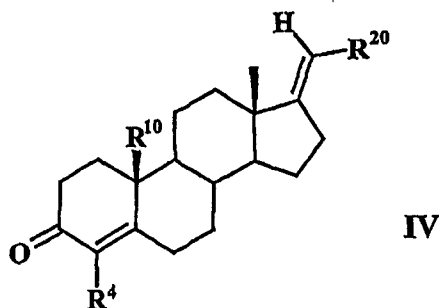
6. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{20a} es un átomo de hidrógeno, CARACTERIZADO PORQUE, un compuesto de la fórmula general II,



se hace reaccionar con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un 17-metilenesteroide de la fórmula general III,

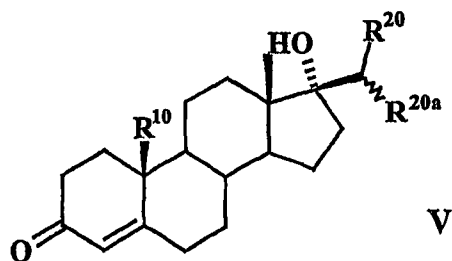


se genera el 4,5-epóxido con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se hace reaccionar con un ácido mineral, ácido carboxílico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación, para obtener un compuesto de la fórmula general IV,

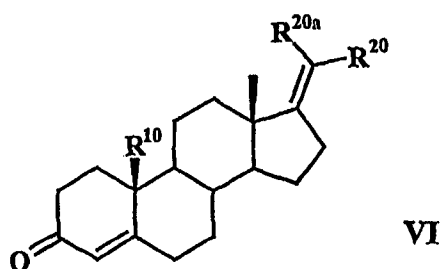


donde R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R^{20} significa un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} , un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

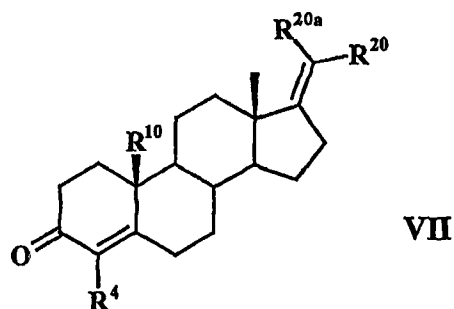
7. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE un compuesto de la fórmula general V,



se hace reaccionar con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un metilenesteroide de la fórmula general VI,



se genera el 4,5-epóxido con H_2O_2 / NaOH , se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se hace reaccionar con un ácido mineral, ácido carboxílico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación para obtener un compuesto de la fórmula general VII,



donde R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R^{20}

significa un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ y R^{20a} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

8. Composiciones farmacéuticas CARACTERIZADO PORQUE contienen por lo menos un 17-metilenesteroide de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en caso necesario junto con sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57.461
FECHA : JULIO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018359- -00011-0000

Fecha: 2008-08-05 15:11:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4807180	18/07/2008	3,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SUN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____