

291

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050963- -00008-0000

Fecha: 2009-03-26 16:39:19 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"BENZOXAZOLES Y ANÁLOGOS SUBSTITUIDOS COMO AGENTES
ESTROGÉNICOS".-Clase C07D 263/57.-Expediente número 04-
050.963.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 23 de Enero de 2009.

2. Con el fin de de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **3535**, bajo los acápites de: Claridad del capítulo descriptivo, Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

3.1. **Capítulo Descriptivo**

En primer lugar, el señor Examinador objeta la claridad del capítulo descriptivo con base en la siguiente afirmación:

"No se encuentran sustentadas en los ejemplos de la descripción todas las sustituciones de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo cuando X es azufre (benzotiazol) o X es NR₇ (benzoimidazol)."

A este respecto, atentamente me permito llamar la atención del señor Examinador para que considere que los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo de la solicitud tienen como único objetivo ilustrar la manera de llevar a cabo las enseñanzas de la

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En relación a las anteriores objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que este sea aún más claro al reclamar los compuestos derivados de benzoxazol como agentes estrogénicos de la presente invención, y para que a su vez, dicho capítulo reivindicatorio no haga referencia a métodos terapéuticos o usos.

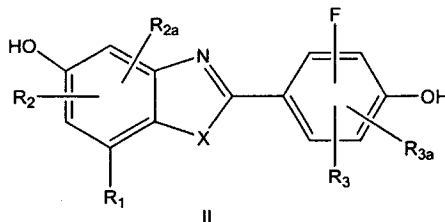
Antes de presentar dichas modificaciones, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio quedará constituido por **13** reivindicaciones que tienen como base las originalmente presentadas, las cuales han sido modificadas para contribuir a su claridad.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que dichas modificaciones tienen pleno sustento en la descripción, tal como se señala a continuación:

- Reivindicación 1. **Esta reivindicación ha sido modificada mediante la limitación de los elementos y fragmentos moleculares representados por el radical de X.**

Como resultado de esta modificación la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

1. Un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura



en donde

R₁ es alquenoilo de 2 - 7 átomos de carbono; en donde el radical alquenoilo es substituido de manera opcional con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₂ y R_{2a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenoilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinoilo de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 -

217

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

serían fácilmente adaptados por la persona con conocimiento medio en la materia para obtener la totalidad de los compuestos revelados en la presente invención, entre los cuales se incluyen los compuestos representados por la fórmula (II).

En consideración de los anteriores hechos, es completamente claro que los compuestos reclamados en la reivindicación 1, sí encuentran pleno sustento en el capítulo descriptivo de la presente solicitud. Por lo tanto, se ha dado debida respuesta a la objeción del señor Examinador sobre este particular.

A pesar de lo anteriormente expuesto, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el solicitante ha limitado el alcance de los compuestos reclamados en la reivindicación 1, mediante la restricción de los elementos y fragmentos moleculares representados por X en la fórmula (II), tal y como ha sido descrito en la presente sección de este memorial. Dicha limitación tiene como objetivo aumentar la correlación estructural entre de los sesenta y cuatro (64) compuestos cuya metodología de síntesis ha sido detallada en el capítulo descriptivo, y los compuestos presentados por la fórmula (II) de la reivindicación 1.

De otro lado, me permito señalar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, este ya no reclama materia que se encuentre caracterizada por usos o segundos usos, ó que incurra en excepciones a la patentabilidad según lo preceptuado en la Decisión Andina 486. Este hecho es claro al considerar que las reivindicaciones 15 a la 19 y 31 a la 46, tal y como originalmente presentadas han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, queda superada la objeción del señor Examinador en este sentido.

Asimismo, me permito señalar que acatando las objeciones del señor Examinador respecto a las reivindicaciones 14 y 47, es deseo del solicitante eliminar estas reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio, dando de esta manera debida respuesta a sus objeciones.

Finalmente, en virtud de las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas, considero pertinente resaltar que **estas no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, y corresponden bien sea a restricciones de la materia a ser reivindicada, o bien a la eliminación de algunas de las reivindicaciones originalmente presentadas.

294

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

frente al receptor ER- α ", tal y como puede extraerse de la atenta lectura del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

La anterior definición del problema técnico a resolver es mucho más precisa que la establecida por parte del señor Examinador en su análisis de patentabilidad, y por lo tanto, brinda las herramientas adecuadas para un correcto análisis de patentabilidad acertado.

En relación al documento del arte previo citado D1, me permito señalar que los compuestos allí revelados han sido desarrollados principalmente como potenciales agentes citotóxicos de células tumorales humanas de colon WiDr, y células tumorales humanas mamarias MCF-7. Adicionalmente, los compuestos de dicho documento fueron evaluados como agentes citotóxicos de células ANN-1 transformadas por el virus Abelson codificadas con la tirosina quinasa pp¹²⁰ y de la línea parental 3T3. Asimismo, fueron evaluados como inhibidores de receptor EGF asociado a la proteína tirosina quinasa de una preparación de membrana de células A431.

Igualmente, me permito señalar que, tal y como puede extraerse de los datos de citotoxicidad presentados en la tabla 4 del documento D1, los compuestos allí revelados no muestran una selectividad significativa entre las líneas celulares murinas de ANN-1 codificadas a través de tirosina quinasa, respecto a las de la línea 3T3. De igual forma, no demuestran una selectividad significativa, tal y como lo expresan los autores, entre células tumorales humanas de colon WiDr, respecto a células tumorales humanas mamarias MCF-7, a pesar del hecho que se observa una mayor citotoxicidad en células tumorales humanas mamarias MCF-7.

En este punto, considero importante resaltar que el documento D1 no revela estudios de selectividad de los compuestos de fórmula (3) de dicho documento, por los receptores de estrógenos ER- β y ER- α .

En consideración de lo anteriormente expuesto, es claro que de los estudios revelados en el documento D1, la persona con conocimiento medio en la materia no encontraría ninguna sugerencia que lo conduzca a establecer que los compuestos reclamados en la presente invención resuelven el problema técnico de: *"obtener benzoxales y sus derivados análogos moduladores del receptor de estrógenos"*, tal y como lo afirma el señor Examinador en su análisis de patentabilidad.

La anterior consideración es incuestionable, dado que las enseñanzas de D1 no

275

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

*"Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, **no debe interpretarse ni extraerse fuera de éste**. Es decir, que la característica técnica que se está analizando **debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos**."* (Resaltado fuera de texto).

De otro lado, en relación a la objeción del señor Examinador en la que establece que "no en todos los compuestos se evidencia el efecto técnico superior de acuerdo con la estructura de fórmula (II)", en primera instancia, me permito señalar que para la persona medianamente versada en la materia es claro que la estructura molecular de un compuesto determina su reactividad y propiedades fisicoquímicas, de esta manera es claro que la estructura molecular determina la actividad biológica de un fármaco, no solo en el tipo de actividad biológica en sí, sino en la potencia observada de la misma. Por lo tanto, para dicha persona resulta evidente que un grupo de fármacos que comparten ciertas características estructurales y con ello cierta actividad biológica, difieren en la magnitud de la actividad biológica evaluada, precisamente en virtud de las diferencias que los distinguen.

En virtud de lo anteriormente expuesto, me permito señalar que la persona medianamente versada en la materia esperaría que existieran diferencias de afinidad de unión a los receptores de estrógenos ER- β y ER- α de los compuestos de la tabla 1 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

A pesar de dicha diferencia, la persona medianamente versada en la materia encontraría que la información más relevante que se extrae de los datos de la tabla 1, permite concluir que todos los compuestos derivados de benzoxazol presentados resultan ser significativamente selectivos al receptor de estrógenos ER- β frente al receptor ER- α ; en primera instancia, dado que establecería acertadamente el problema técnico resuelto por la presente invención, sumado al hecho que encontraría como obvias las diferencias de afinidad de los compuestos por los receptores de estrógeno considerados de forma aislada, como consecuencia obvia de las diferencias estructurales que distinguen a cada compuesto, tal y como se argumentó previamente en el presente memorial.

En conexión con lo anterior, considero importante señalar que la mencionada selectividad de los compuestos de la presente invención es una

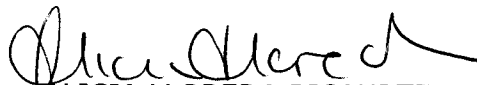
296

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7.. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

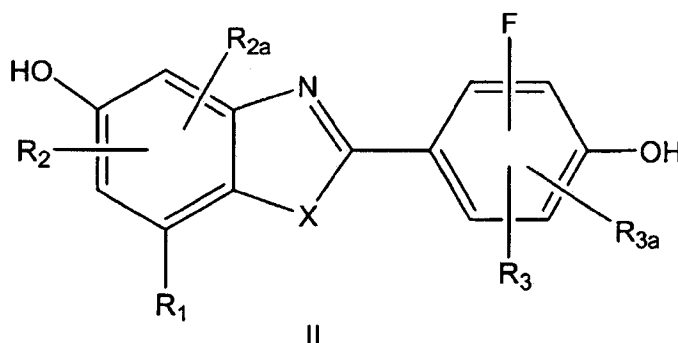
Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: [REDACTED] y tarjeta profesional de abogado No. [REDACTED] del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 19 MAR 2009
ALICIA LLORED RICAURTE
FIRMA DE LA EL COMPARECIENTE



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura



en donde

- R_1 es alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono; en donde el radical alquenilo es substituido de manera opcional con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;
- R_2 y R_{2a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;
- R_3 , y R_{3a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6

trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_5 and R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o arilo de 6 - 10 átomos de carbono;

X es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es alqueno de 2 - 3 átomos de carbono, el cual es substituido de manera opcional con hidroxilo, $-\text{CN}$, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4,6-dibromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7-(1-bromovinil)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7-(1-bromovinil)-2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7-alil-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-(1-fluorovinil)-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente

13. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1, o 3 a la 12 y un portador farmacéutico.

Design and Synthesis of Aryl Diphenolic Azoles as Potent and Selective Estrogen Receptor- β Ligands

Michael S. Malamas,^{*,†} Eric S. Manas,[‡] Robert E. McDevitt,[†] Iwan Gunawan,[†] Zhang B. Xu,[§] Michael D. Collini,[†] Chris P. Miller,^{||} Tam Dinh,[‡] Ruth A. Henderson,[○] James C. Keith Jr.,[#] and Heather A. Harris[○]

Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, CN 8000, Princeton, New Jersey 08543-8000, Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania 19426, Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, 200 Cambridge Park Drive, Cambridge, Massachusetts 02140, Women's Health Research Institute, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania 19426, and Cardiovascular and Metabolic Diseases, Wyeth Research, Cambridge Massachusetts 02140

Received April 13, 2004

New diphenolic azoles as highly selective estrogen receptor- β agonists are reported. The more potent and selective analogues of these series have comparable binding affinities for ER β as the natural ligand 17 β -estradiol but are >100-fold selective over ER α . Our design strategy not only followed a traditional SAR approach but also was supported by X-ray structures of ER β cocrystallized with various ligands as well as molecular modeling studies. These strategies enabled us to take advantage of a single conservative residue substitution in the ligand-binding pocket, ER α Met₄₂₁ $\rightarrow$ ER β Ile₃₇₃, to optimize ER β selectivity. The 7-position-substituted benzoxazoles (Table 5) were the most selective ligands of both azole series, with ERB-041 (**117**) being >200-fold selective for ER β . The majority of ER β selective agonists tested that were at least ~50-fold selective displayed a consistent in vivo profile: they were inactive in several models of classic estrogen action (uterotrophic, osteopenia, and vasomotor instability models) and yet were active in the HLA-B27 transgenic rat model of inflammatory bowel disease. These data suggest that ER β -selective agonists are devoid of classic estrogenic effects and may offer a novel therapy to treat certain inflammatory conditions.

Introduction

Estrogens play an essential role in the growth, development, and homeostasis of a diverse range of tissues.¹ Estrogens exert their physiological role via estrogen receptors (ER), which function as ligand-activated transcriptional regulators.² A number of marketed products target estrogen receptors, such as oral contraceptives (e.g., 17 α -ethynyl estradiol), hormone therapy agents (e.g., 17 β -estradiol, conjugated equine estrogens), and breast cancer therapeutics (e.g., tamoxifen, fulvestrant).

The first discovered ER, now called ER α , was cloned in 1986³ and was believed to mediate the effects of estrogens solely. However, in 1996, Gustafsson and co-workers discovered a second estrogen receptor during a search for novel nuclear receptors in a rat prostate cDNA library and named it ER β .⁴ The discovery of ER β has caused considerable excitement within the scientific community and has provided the motivation to identify

its physiological role in mediating estrogen action. Because the two ER isoforms exhibit overlapping but distinct tissue distribution patterns,⁵ it appeared likely that an ER β -selective ligand would exhibit a pharmacological profile that is different from that of nonselective estrogens such as 17 β -estradiol. The fact that ER β is widely expressed but not the dominant estrogen receptor in the uterus or breast tissues makes it a very attractive drug target.

Both estrogen receptors have distinct domains that are critical to transactivation, DNA binding, and hormone binding. ER α and ER β have modest overall sequence identity, differing primarily in their N-terminus domains, with the sequences more conserved at the DNA (95% identity) and ligand-binding domains (LBD) (58% identity).⁶ Despite the modest sequence identity, the overall structural differences in the ligand-binding pocket are rather small. The X-ray structure of the human ER β LBD complexed to genistein⁶ showed that there are two subtle amino acid differences in close proximity to the bound ligand: ER α Leu₃₈₄ is replaced by ER β Met₃₃₆, and ER α Met₄₂₁ is replaced by ER β Ile₃₇₃. Considering this small change in the ligand-binding cavity, it is not surprising that 17 β -estradiol displays a similar affinity for both receptors.

Despite a large body of mapping studies, in vitro characterization studies, and the creation of knockout mice, the physiological role of ER β has remained unclear until recently,⁷ when the availability of selective ligands helped further the investigation of the physiological function of ER β . ER β -selective agonist ERB-041 (compound **117**, Table 5) was used to demonstrate that this receptor may be a useful target for inflammation.⁷

* To whom correspondence should be addressed. Wyeth Research, CN 8000, Princeton, NJ 08543. Tel: 732-274-4428. Fax: 732-274-4505. E-mail: malamam@wyeth.com.

[†] Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, CN 8000, Princeton, New Jersey 08543-8000.

[‡] Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, Collegeville Pennsylvania 19426.

[§] Department of Chemical and Screening Sciences, Wyeth Research, 200 Cambridge Park Drive, Cambridge, Massachusetts 02140.

^{||} Present address: GlaxoSmithKline, King of Prussia, Pennsylvania 19406.

[○] Present address: 2430 Arlington Blvd. E6, Charlottesville, Virginia 22903.

[○] Women's Health Research Institute, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania 19426.

[#] Cardiovascular and Metabolic Diseases, Wyeth Research, Cambridge, Massachusetts 02140.

Table 5. 7-Substituted 2-Phenyl Benzoxazoles

compd	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ER β IC ₅₀ (nM) ^a	ER α IC ₅₀ (nM) ^a	fold selectivity for ER β
91	OMe	H	H	H	H	59 $\pm$ 19	2557 $\pm$ 1618	43
92	Br	H	H	H	H	2 $\pm$ 1	155 $\pm$ 47	68
93	Br	H	H	F	H	3 $\pm$ 1	260 $\pm$ 93	81
94	Br	H	H	CF ₃	H	166	1870	11
95	Br	H	H	H	F	1.4 $\pm$ 0.4	47 $\pm$ 12	32
96	Br	H	H	H	CH ₃	1.4 $\pm$ 1.0	44 $\pm$ 12	32
97	CN	H	H	H	H	6 $\pm$ 2	411 $\pm$ 131	72
98	CN	H	H	F	H	26 $\pm$ 11	1435 $\pm$ 92	56
99	CN	H	H	H	F	2.4 $\pm$ 0	138 $\pm$ 5	57
100	CH ₂ Br	H	H	H	H	40 $\pm$ 29	2975 $\pm$ 2298	74
101	CH ₂ CN	H	H	H	H	1040 $\pm$ 1408	>5000	>5
102	CH ₂ OH	H	H	H	H	1340	^b	
103	CHO	H	H	H	H	59 $\pm$ 22	2638 $\pm$ 519	45
104	CO ₂ Me	H	H	H	H	356	>5000	>14
105	CO ₂ Et	H	H	H	H	190 $\pm$ 88	7827 $\pm$ 3427	41
106	CONH ₂	H	H	H	H	95 $\pm$ 40	9620	101
107	CO ₂ H	H	H	H	H	>5000	>5000	
108	ethyl	H	H	H	H	13 $\pm$ 6	537 $\pm$ 81	40
109	propyl	H	H	H	H	11 $\pm$ 6	390 $\pm$ 25	37
110	isopropyl	H	H	H	H	82	1200	15
111	butyl	H	H	H	H	79	498	6
112	ethynyl	H	H	H	H	15 $\pm$ 3	481 $\pm$ 133	33
113	allyl	H	H	H	H	13 $\pm$ 5	727 $\pm$ 356	55
114	allyl	H	H	F	H	14 $\pm$ 10	1100 $\pm$ 544	78
115	allyl	H	H	H	F	3 $\pm$ 1	98 $\pm$ 38	39
116	vinyl	H	H	H	H	3.5 $\pm$ 1.7	447 $\pm$ 226	129
117 (ERD-011)	vinyl	H	H	F	H	3.0 $\pm$ 4	1216 $\pm$ 688	226
118	2-F-vinyl	H	H	F	H	3.2 $\pm$ 2.2	376 $\pm$ 201	116
119	2-Me-vinyl	H	H	H	H	142 $\pm$ 92	775 $\pm$ 208	6
120	2-Br-vinyl	H	H	H	H	45	462	10
121	2-Br-vinyl	H	H	H	F	16	196	12
122	3-Me-vinyl	H	H	H	F	23 $\pm$ 6	539 $\pm$ 179	23
123	vinyl	H	H	H	F	1.9 $\pm$ 0.6	227 $\pm$ 107	123
124	vinyl	H	H	F	F	3.7 $\pm$ 0.6	474 $\pm$ 211	127
125	vinyl	F	H	H	F	2.2 $\pm$ 1.1	249 $\pm$ 76	115
126	vinyl	H	F	H	F	66 $\pm$ 23	4040	62
127	vinyl	H	F	F	H	201 $\pm$ 125	>10 000	>50
128	vinyl	H	H	H	CH ₃	27 $\pm$ 30	1116 $\pm$ 1556	41
129	phenyl	H	H	H	H	235	1300	6
130	2-furyl	H	H	H	H	135	809	6
131	2-furyl	H	H	F	H	313	1980	6
132	2-thienyl	H	H	H	H	97	1030	11
133	2-thiazole	H	H	H	H	366	1340	4
134	cyclopentane	H	H	H	H	102	1010	10

^a IC₅₀ values are the means of at least two experiments $\pm$ SD (performed in triplicate, determined from eight concentrations). Values without SD are for a single determination only. ^b not tested.

density shown in Figure 2b, with the benzisoxazole hydroxyl mimicking the A-ring hydroxyl of 17 β -estradiol³² as described above. The elimination of the 2'-hydroxyl of the resorcinol also affected the potency of **3** but to a lesser extent (**3** vs **36**). This hydroxyl appears

to participate in an intramolecular hydrogen-bonding interaction with the nitrogen of the benzisoxazole nucleus, rendering planarity to the molecule. This intramolecular hydrogen bond is thus likely to act in a manner similar to that of genistein, improving the

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 050963

Clasificación Internacional (IPC): C07D 263/57, 277/66, 235/18; A61K 31/4184, 31/423, 31/428

Concepto Técnico No: 01338

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US02/38513

Fecha de Presentación Internal.

03/12/02

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 64 a 200 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios 23 a 37 como se radicó inicialmente

Folios 201 a 215 modificadas

Folios 297 a 300 modificadas

Prioridad:

Folios: 01

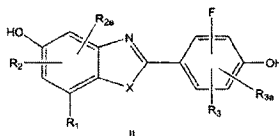
05/12/2001, US, 60/336,663

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "Benzoxazoles y análogos substituidos como agentes estrogénicos"

Problema Técnico Planteado: obtener benzoxales y sus análogos como moduladores del receptor de estrógenos

Solución: Un compuesto de fórmula (II)



IPC: C07D 263/57, 277/66, 235/18, A61K 31/4184, 31/423, 31/428

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción de la descripción presentada cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El solicitante realizó las modificaciones al capítulo reivindicatorio según los requerimientos establecidos en el art. 45, de forma tal que es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción; cumpliendo con el requisito de definición, claridad, concisión y sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud presentada cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante corresponde a una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

9. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones durante el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada

10. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 05 de Diciembre de 2001

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/12/2001, no se encontraron documentos que divulguen los compuestos de la solicitud presentada

11. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

con las enseñanzas del estado de la técnica.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 4, documento alguno que afecte el nivel inventivo.

La solicitud presentada posee nivel inventivo pues el solicitante resuelve el problema de obtener benzoxazoles selectivos y de gran afinidad por los receptores ER- β frente a los receptores ER- α , empleando un alquenilo (el cual puede estar sustituido) en la posición 7 del anillo de benzoxazol y un halógeno en la posición 4 del benceno.

Con esta diferencia técnica se evidencia un efecto técnico superior en su actividad estrogénica, frente a lo previamente divulgado en el estado del arte; lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia; para una persona medianamente versada en el estudio de este tipo de compuestos. (Ver *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5021-5040-Design Synthesis of Aryl Diphenolic Azoles as Potent and Selective Estrogen receptor- β Ligands)

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es “**obtener benzoxales y sus análogos como moduladores del receptor de estrógenos**”, no sería solucionado fácilmente por el Experto en la Materia y queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando que posee nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 13 (folios: 297-300).

Bogotá, D.C.,

Con base en las reivindicaciones 1-13, este despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: “Benzoxales como moduladores del receptor de estrógenos”

CONCEPTO TÉCNICO No. 01338

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070