

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 11-166108- -7                                | FECHA: 2013-07-25 15:42:00                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 5                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-166108- -7  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 13428  
Folios: 5

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2010/003204 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 26/05/2010        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                         |                   |
|-------------------|-------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado 11166108-00000 | 02/Diciembre/2011 |
| Reivindicaciones: | Radicado 11166108       | 02/Diciembre/2011 |
| Dibujos:          | Radicado 11166108       | 02/Diciembre/2011 |
| Prioridad:        | EP 09075249.4           | 04/Junio/2009     |

## 2. Análisis de la Prioridad

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

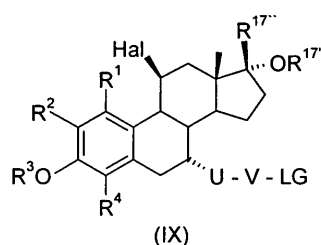
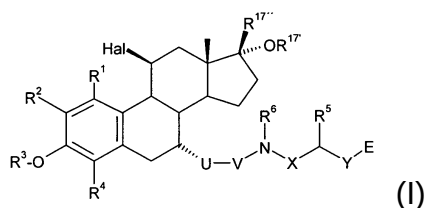
## 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales. Se requiere a la solicitante allegar al expediente el recibo de pago de las reivindicaciones adicionales. Con relación con la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 17.

Título de la solicitud: “17 $\beta$ -ALQUIL-17 $\alpha$ -OXI-ESTRATRIENOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer compuestos antiestrogénicos adicionales que formen pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten una biodisponibilidad mejorada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), un intermediario de fórmula (IX) y composiciones que lo contienen. El compuesto I se caracteriza por un esqueleto de estratrieno halogenado y su intermediario de fórmula (IX) se caracteriza por tener un grupo sulfonado y/o halogenado (Folios 75 a 78).



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/56.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicación 15 y 16 no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es muy general, se sugiere ajustarlo a la materia que se reclama teniendo en cuenta los compuestos reclamados y soportados en la descripción, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Los radicales que están soportados en los ejemplos dentro del capítulo descriptivo y que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 son:

Tabla No. 1 Radicales definidos en el capítulo descriptivo

| RADICAL        | SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS                                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R <sup>1</sup> | Hidrógeno                                                                                                         |
| R <sup>2</sup> | Hidrógeno                                                                                                         |
| R <sup>3</sup> | Hidrógeno                                                                                                         |
| R <sup>4</sup> | Hidrógeno, Bromo, Cloro                                                                                           |
| Hal            | Flúor                                                                                                             |
| R17´           | Hidrógeno                                                                                                         |
| R17”           | CH3                                                                                                               |
| U              | Alquilenos de 4 átomos de carbono                                                                                 |
| V              | CH3                                                                                                               |
| X              | Enlace, Alquilenos de C1-3                                                                                        |
| R5             | Hidrógeno                                                                                                         |
| R6             | CH3                                                                                                               |
| R5 y R6        | En combinación con el átomo de Nitrógeno de la cadena lateral forman un anillo heterociclo de 5 átomos de carbono |
| Y              | Alquilenos de 5 átomos de carbono                                                                                 |
| E              | Pentafluoruro de alquilo                                                                                          |

Las reivindicaciones 1 a 15 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, HAL, R17´, R17”, U, V, X, R5, R6, R5 y R6, Y y E, se describen en términos de géneros funcionales. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran

debidamente sustentados en la descripción, de acuerdo a lo presentado en la tabla No1.

La reivindicación 17 reclama una formulación farmacéutica. Esta característica se encuentra en la reivindicación pero no en la descripción. Además, las composiciones deben definir la totalidad de sus ingredientes como sus proporciones.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de la solicitud de prioridad: junio 04 de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento      | Título                                                                                                                                                                                                                              | Fecha de Publicación* |
|------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO 2003/045972 | “17 $\alpha$ -Alkil-17 $\beta$ -oxy-estratrienes and intermediates for the production thereof, and use of said 17 $\alpha$ -alkil-17 $\beta$ -oxy-estratrienes for producing medicaments and pharmaceutical preparations”           | 05/06/2003            |
| D2   | US 20030069434 | “11 $\beta$ -halogen-7 $\alpha$ -substituted estratrienes, metod for producing pharmaceutical preparations containing said 11 $\beta$ -halogen-7 $\alpha$ -substituted estratrienes, and use of the same for producing medicaments” | 10/04/2003            |

El documento D1<sup>(1)</sup> divulga compuestos estratrienos 17 $\alpha$ -alquil-17 $\beta$ -oxy-estratrieno de fórmula (I) e intermediarios para prepararlos (Pág. 36, líneas 7-8); que presentan actividad antiestrogénica (Pág. 1, líneas 9-11); y que además su objeto consiste en hallar compuestos antiestrogénicos, cuyo metabolismo sea controlable y por ello no forman o sólo formen algunos metabolitos biológicamente activos. También se desea que la tolerancia de los compuestos buscados por vía oral sea satisfactoria (Pág. 2, líneas 10 a 15).

1. <http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2003045972&recNum=1&docAn=EP2002013484&queryString=FP:%282003/045972%29&maxRec=1>

2. [http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1999033855&recNum=1&docAn=EP1998008470&queryString=FP:\(EP98008470\)&maxRec=1](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1999033855&recNum=1&docAn=EP1998008470&queryString=FP:(EP98008470)&maxRec=1)

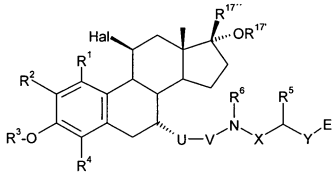
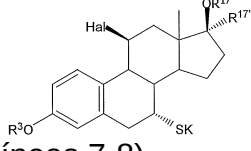
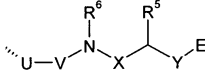
El documento D2<sup>(2)</sup> divulga compuestos estratrienos 11 β-halogeno-7α sustituidos de fórmula (I) (Pág. 25, líneas 19-28); que presentan actividad antiestrogénica (Pág. Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula general (I), que contiene las siguientes características, Hal puede ser flúor o cloro, R1 hidrógeno, R2 hidrógeno (Fls. 75 a 76).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                     | D1                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Compuesto de la fórmula general (I):</p>  | <p>Un compuesto 17α-alkuil-17β-oxy-estratrieno de fórmula (I):</p>  |
| Dónde:                                                                                                                         | (Pág. 36, líneas 7-8)<br>Dónde:                                                                                                                        |
| Hal= Flúor , cloro                                                                                                             | Hal= Flúor , cloro<br>(Pág. 36, línea 10)                                                                                                              |
| R1= Hidrógeno                                                                                                                  |  (Pág. 36, líneas 2-7)                                              |
| R2= Hidrógeno                                                                                                                  |  (Pág. 36, líneas 2-7)                                              |
| R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4                                                                                     | R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4<br>(Pág. 36, líneas 13-14)                                                                                  |
| R4= Hidrógeno                                                                                                                  |  (Pág. 36, líneas 2-7)                                              |
| R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                                            | R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4<br>(Pág. 36, líneas 15-16)                                                                                         |
| R17'= Hidrógeno, alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                                  | R17'= Hidrógeno, alquilo C1-4, alquinilo C1-4 (Pág. 36, línea 14)                                                                                      |
| <br>Dónde:                                  | SK= U-V-W-X-Y-Z-E<br>(Pág. 36, línea 19)<br>Dónde:                                                                                                     |
| U= Alquileno C1-13                                                                                                             | U= Alquileno C1-13<br>(Pág. 36, líneas 22-23)                                                                                                          |
| V= Metileno, -C(O)-                                                                                                            | V= CH2-, -C(O)-<br>(Pág. 37, línea 4)                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div>Dónde:<br/>R6= Hidrógeno, CH2R1, C(O)R1,<br/>siendo (R1=hidrógeno)</div></div> | <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>W= NR6<br/>Dónde:<br/>R6= Hidrógeno, CH2R7, C(O)R7,<br/>siendo (R7= Hidrógeno)<br/>(Pág. 37, líneas 6-10)</div> |
| <div><div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div>Dónde:<br/>X= Enlace<br/>R5= Hidrógeno</div></div>                             | <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>-X-Y-<br/>Dónde:<br/>X= Alquileo C1-12<br/>Y= Enlace<br/>(Pág. 37, líneas 29-33)</div>                          |
| <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>Y= Alquileo C5-8</div>                                                             | <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>Z= Alquileo C1-9<br/>(Pág. 38, líneas 21-23)</div>                                                              |
| <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>E= Perfluoroalquilo C1-4</div>                                                     | <div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div>E= CF3<br/>(Pág. 38, líneas 25-26)</div>                                                                        |

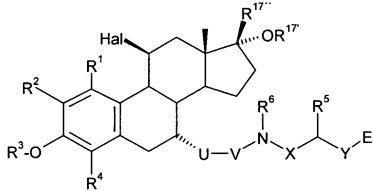
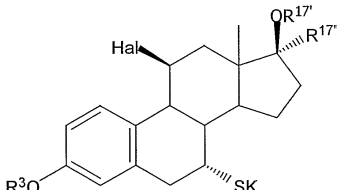
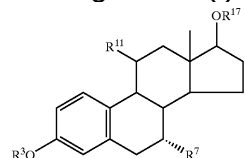
De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de fórmula general (I) de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto la materia reivindicada no es nueva.

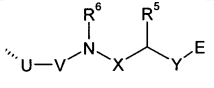
Las reivindicaciones dependientes 2 – 13 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula general (I), que contiene las siguientes características, Hal puede ser flúor o cloro, R1 hidrógeno, R2 hidrógeno (Folios 75 a 76).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                         | D1                                                                                                                                                                                       | D2                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Compuesto de la fórmula general (I):<br/><br/>Dónde:</div> | <div>Un compuesto 17α-alkil-17β-oxy-estratrieno de fórmula (I):<br/><br/>(Pág. 36, líneas 3-7)</div> | <div>Un compuesto 11 β-Halogen-7α-estratrieno substituido, de fórmula general (I):<br/><br/>(Pág. 25, líneas 19-28)</div> |
| <div>Hal= Flúor , cloro</div>                                                                                                                      | <div>Hal= Flúor , cloro<br/>(Pág. 36, línea 10)</div>                                                                                                                                    | <div>R11= Flúor , cloro<br/>(Pág. 26, línea 25)</div>                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R1= Hidrógeno                                                                                                                                                                                            |  (Pág. 36, líneas 3-7)                                                                         |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                          |
| R2= Hidrógeno                                                                                                                                                                                            |  (Pág. 36, líneas 3-7)                                                                         |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                          |
| R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4                                                                                                                                                               | R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4 (Pág. 36, líneas 13-14)                                                                                                              | R3= Hidrógeno (Pág. 21, línea 30)                                                                                                                                    |
| R4= Hidrógeno                                                                                                                                                                                            |  (Pág. 36, líneas 2-7)                                                                         |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                          |
| R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                                                                                                                      | R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4 (Pág. 36, líneas 15-16)                                                                                                                     | <b>R17''= Hidrógeno (Pág. 25, líneas 19-28)</b>                                                                                                                      |
| R17'= Hidrógeno, alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                                                                                                            | R17'= Hidrógeno, alquilo C1-4, alquinilo C1-4 (Pág. 36, línea 14)                                                                                                               | R17= Hidrógeno (Pág. 26, línea 27)                                                                                                                                   |
| <br>Dónde:                                                                                                              | SK= U-V-W-X-Y-Z-E<br>(Pág. 36, línea 19)<br>Dónde:                                                                                                                              | R7= —A—B—Z—R <sup>20</sup><br>(Pág. 25, línea 35)<br>Dónde:                                                                                                          |
| U= Alquilenos C1-13                                                                                                                                                                                      | U= Alquilenos C1-13 (Pág. 36, líneas 22-23)                                                                                                                                     | A= Enlace directo (Pág. 25, línea 37)                                                                                                                                |
| V= Metileno, -C(O)-                                                                                                                                                                                      | V= CH <sub>2</sub> -, -C(O)- (Pág. 37, línea 4)                                                                                                                                 | B= Alquilenos C3-14 (Pág. 25, líneas 40-42)                                                                                                                          |
| <br>Dónde:<br>R6= Hidrógeno, CH <sub>2</sub> R <sub>1</sub> , C(O)R <sub>1</sub> , siendo (R <sub>1</sub> =hidrógeno) | W= NR <sub>6</sub><br>Dónde:<br>R <sub>6</sub> = Hidrógeno, CH <sub>2</sub> R <sub>7</sub> , C(O)R <sub>7</sub> , siendo (R <sub>7</sub> = Hidrógeno)<br>(Pág. 37, líneas 6-10) | Z= N-R <sub>21</sub> , siendo R <sub>21</sub> = Alquilo C1-3 (Pág. 25, líneas 43-44)                                                                                 |
| <br>Dónde:<br>X= Enlace<br>R <sub>5</sub> = Hidrógeno                                                                 | <b>-X-Y-</b><br>Dónde:<br>X= Alquilenos C1-12<br>Y= Enlace<br>(Pág. 37, líneas 29-33)                                                                                           | R <sub>20</sub> = enlace directo, grupos alquénulos y alquínulos (Pág. 25, líneas 3-4)                                                                               |
| R <sub>5</sub> y R <sub>6</sub> , en combinación con X y el átomo de Nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico entre 4 y 6 miembros                                                 | <b>No se menciona</b>                                                                                                                                                           | R <sub>20</sub> y R <sub>21</sub> junto con el átomo de Nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 miembros de la cadena. |

|                          |                                             |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                             | (Pág. 25, líneas 21-25)<br>Opcionalmente<br>sustituidos (Pág. 26, líneas 12-17) |
| Y= Alquileo C5-8         | Z= Alquileo C1-9<br>(Pág. 38, líneas 21-23) |                                                                                 |
| E= Perfluoroalquilo C1-4 | E= CF3<br>(Pág. 38, líneas 25-26)           |                                                                                 |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga compuestos de fórmula 17 $\alpha$ -alquil-17 $\beta$ -oxy-estratrieno de fórmula (I), (Pág. 36, líneas 3-7) y que además su objeto consiste en hallar compuestos antiestrogénicos, cuyo metabolismo sea controlable y por ello no forman o sólo formen algunos metabolitos biológicamente activos. También se desea que la tolerancia de los compuestos buscados por vía oral sea satisfactoria (Pág. 2, líneas 10 a 15). y D2 divulga compuestos de fórmula 11  $\beta$ -Halogen-7 $\alpha$ -estratrieno substituidos, de fórmula general (I) (Pág. 25, líneas 19-28).

El compuesto reclamado en la reivindicación 1 de fórmula general (I), comparte características similares en los posibles reemplazos para Hal que puede ser flúor o cloro, R1 hidrógeno, R2 hidrógeno (Folios 75 a 76) con respecto a compuestos ejemplificados en los documentos D1 y D2 de acuerdo a lo presentado en el siguiente cuadro.

| Ejemplo de la Solicitud                                                                                                                                                                                              |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>4-Chlor-11<math>\beta</math>-fluor-17<math>\beta</math>-methyl-7<math>\alpha</math>-[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17<math>\alpha</math>-diol</b><br>(Fl. 65, Ej. 4) |  |
| <b>D1</b>                                                                                                                                                                                                            |  |
| [5-(11 $\beta$ -fluoro-3,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metil<br>estra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -il)pentil] (metil)<br>(8,8,9,9,9-pentafluorononil) amina<br>(Pág. 28, Tabla 1, Ej. 6)                         |  |
| <b>D2</b>                                                                                                                                                                                                            |  |
| N-[4-(11 $\beta$ -Fluoro-3,17 $\beta$ -dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-butyl]-naphth-2-yl-<br>N-(3-phenyl-propyl)-acetamide<br>(Pág. 22, Ej. 65)                                                     |  |

La diferencia entre la invención definida en los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos de D1, consiste en que los compuestos reivindicados de fórmula general (I) presentan para R5 y R6, en combinación con X y el átomo de Nitrógeno de la cadena

lateral, un anillo heterocíclico entre 4 y 6 miembros, y los compuestos 17 $\alpha$ -alquil-17 $\beta$ -oxy-estratrieno de fórmula (I) del documento D1 carecen del mismo.

El efecto que logra el incluir un anillo heterocíclico de 4 y 6 cuando R5 y R6, en combinación con X y el átomo de Nitrógeno lo forman, consiste en proveer compuestos antiestrogénicos adicionales que formen pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; y que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten un porcentaje (%) de biodisponibilidad mejorada después de la administración oral, presentando valores entre un rango de 9 a 55 % (Fl. 75, Tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer compuestos antiestrogénicos que formen pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; y que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten una biodisponibilidad mejorada?”

Aunque los compuestos de fórmula (I) del documento D1 carecen de manera específica del anillo heterocíclico de 4 y 6 átomos de carbono, cuando cuando R5 y R6 en combinación con X y el átomo de Nitrógeno forman el anillo, el documento D2 divulga que en la misma posición, los radicales R20 y R21 junto con el átomo de Nitrógeno, al que están unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 átomos. (Pág. 25, líneas 21-25), opcionalmente sustituidos (Pág. 26, líneas 12-17).

Los compuestos reclamados, presentan un porcentaje (%) de biodisponibilidad mejorada después de la administración oral, presentando valores entre un rango de 9 a 55 % (Fl. 75, Tabla 1) y de esa manera estos compuestos antiestrogénicos forman pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten una biodisponibilidad mejorada (Fl. 43, párrafo 3). Sin embargo, los compuestos revelados en el documento D1, evidencian que por bloqueo de la posición 17 $\alpha$  por medio de un radical alquilo se suprime una multiplicidad de metabolitos, los estratrienos de la invención usados como principios activos presentan, una eficacia y una actividad independientes; por ello la ventaja de estos compuestos consiste en que se realiza una acción completa del principio activo en un solo compuesto (Pág. 2, líneas 17-23), por lo que se concluye que el efecto fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio a introducir en la misma posición, los radicales R20 y R21 junto con el átomo de Nitrógeno, al que están unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 átomos. (Pág. 25, líneas 21-25), opcionalmente sustituidos (Pág. 26, líneas 12-17) divulgado en el documento D2, en los compuestos del documento de D1 para llegar así a los compuestos de la solicitud, con la expectativa razonable de alcanzar la misma actividad o efecto farmacológico.

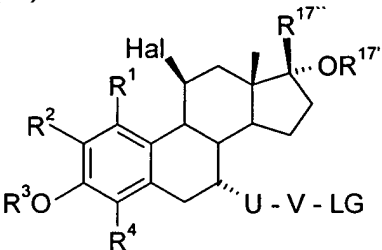
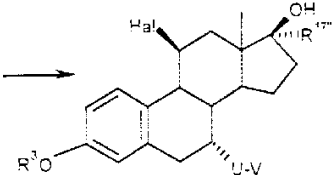
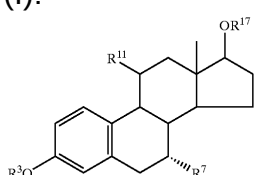
Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-13 no mencionan ninguna característica que haga nuevos a los compuestos de la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar inventivas.

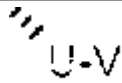
Por lo anterior los compuestos reivindicados no presentan una biodisponibilidad

mejorada después de la administración oral y además presentan pocos metabolitos, como los compuestos definidos en el compuesto D1; por lo tanto carecen de nivel inventivo.

-La reivindicación 14 consiste en un compuesto intermediario de fórmula (IX) , cuya característica es que el radical –LG corresponde a un grupo sulfonato.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                               | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D2                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Intermediario de fórmula (IX):</p>  | <p>Intermediario:</p>  <p>(Portada del documento D1); que se obtiene del compuesto intermediario de fórmula (III), que en detalle se encuentra en (Pág. 21, línea 9), para llegar a un compuesto intermediario 17α Methyl (Bibliografía Pág. 1)</p> | <p>Un compuesto 11 β-Halogen-7α-estratrieno substituido, de fórmula general (I):</p>  <p>(Pág. 25, líneas 19-28)</p> |
| Hal= Flúor , cloro                                                                                                       | Hal= Flúor , cloro (Pág. 21, línea 12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | R11= Flúor , cloro (Pág. 26, línea 25)                                                                                                                                                                   |
| R1= Hidrógeno                                                                                                            |  (Pág. 21, línea 9)                                                                                                                                                                                                                                |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                                                            |
| R2= Hidrógeno                                                                                                            |  (Pág. 21, línea 9)                                                                                                                                                                                                                                |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                                                            |
| R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4                                                                               | R3= Hidrógeno, alquilo C1-4, alcalino C1-4 (Pág. 21, líneas 14-15)                                                                                                                                                                                                                                                                    | R3= Hidrógeno (Pág. 21, línea 30)                                                                                                                                                                        |
| R4= Hidrógeno                                                                                                            |  (Pág. 21, línea 9)                                                                                                                                                                                                                                |  (Pág. 25, líneas 19-28)                                                                                            |
| R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                                      | R17''= Alquilo C1-4, alquinilo C1-4 (Pág. 36, líneas 15-16)                                                                                                                                                                                                                                                                           | R17''= Hidrógeno (Pág. 25, líneas 19-28)                                                                                                                                                                 |
| R17'= Hidrógeno, alquilo C1-4, alquinilo C1-4                                                                            | OH (Portada)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | R17= Hidrógeno (Pág. 26, línea                                                                                                                                                                           |

|                                   |                                                                                                       |                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                                       | 27)                                                                                                                                    |
| U - V - LG<br>Dónde:              |  (Portada)<br>Dónde: | $R7 = -A-B-Z-R^{20}$<br>(Pág. 21, línea 35)<br>Dónde:                                                                                  |
| No se menciona                    | No se menciona                                                                                        | A= Enlace directo<br>(Pág. 21, línea 37)                                                                                               |
| U= Alquileo C1-13                 | U= Alquileo C1-13<br>(Pág. 36, líneas 22-23)                                                          | B= Alquileo C3-14<br>(Pág. 21, líneas 40-42)                                                                                           |
| V= Metileno, -C(O)-               | V= CH <sub>2</sub> -, -C(O)-<br>(Pág. 37, línea 4)                                                    | No se menciona                                                                                                                         |
| LG= Grupo sulfonato o un halógeno | E= -CF <sub>3</sub><br>(Pág. 38, líneas 25-26)                                                        | $-Z-R^{20}$<br>Z= SO <sub>x</sub> , siendo<br>x=2<br>(Pág. 37, línea 4)<br>R <sup>20</sup> = enlace directo<br>(Pág. 37, líneas 19-22) |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14, porque D1 divulga compuestos de fórmula 17 $\alpha$ -alquil-17 $\beta$ -oxy-estratrieno de fórmula (I), (Pág. 36, líneas 3-7) y que además su objeto consiste en hallar compuestos antiestrogénicos, cuyo metabolismo sea controlable y por ello no forman o sólo formen algunos metabolitos biológicamente activos. También se desea que la tolerancia de los compuestos buscados por vía oral sea satisfactoria (Pág. 2, líneas 10 a 15). y D2 divulga compuestos de fórmula 11  $\beta$ -Halogen-7 $\alpha$ -estratrieno substituidos, de fórmula general (I) (Pág. 25, líneas 19-28).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y el compuesto intermediario de D1 consiste en que el compuesto intermediario reivindicado de fórmula (IX) presenta para la definición del radical (-LG) un grupo sulfonato o un halógeno, mientras que el compuesto intermediario en D1 carece del mismo (Pág. 38, líneas 25-26).

El efecto que logra el incluir un grupo sulfonato o un halógeno para la definición del radical (-LG), consiste en proveer compuestos antiestrogénicos adicionales que formen pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; y que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten un porcentaje (%) de biodisponibilidad mejorada después de la administración oral, presentando valores entre un rango de 9 a 55 % (Fl. 75, Tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer compuestos antiestrogénicos que formen pocos

metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; y que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten una biodisponibilidad mejorada?”

Aunque el compuesto intermediario de fórmula (I) del documento D1 carece de manera específica del grupo sulfonato o halógeno en la misma posición, el compuesto del documento D2 divulga en la misma posición la existencia de un grupo sulfonato  $Z = SO_x$ , siendo  $x=2$  (Pág. 37, línea 4).

Los compuestos reclamados, presentan un porcentaje (%) de biodisponibilidad mejorada después de la administración oral, presentando valores entre un rango de 9 a 55 % (Fl. 75, Tabla 1) y de esa manera estos compuestos antiestrogénicos forman pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo; que al ser administrados por vía oral, los compuestos presenten una biodisponibilidad mejorada (Fl. 43, párrafo 3). Sin embargo, los compuestos revelados en el documento D1, evidencian que por bloqueo de la posición  $17\alpha$  por medio de un radical alquilo se suprime una multiplicidad de metabolitos, los estratrienos de la invención usados como principios activos presentan, una eficacia y una actividad independientes; por ello la ventaja de estos compuestos consiste en que se realiza una acción completa del principio activo en un solo compuesto (Pág. 2, líneas 17-23), por lo que se concluye que el efecto fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio a introducir en la misma posición el grupo sulfonato  $Z = SO_x$ , siendo  $x=2$  (Pág. 37, línea 4) divulgado en el documento D2, en los compuestos del documento de D1 para llegar así al compuesto intermediario de la solicitud, con la expectativa razonable de alcanzar la misma actividad o efecto farmacológico.

## 8. Conclusión

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

| Item | Documento         | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta      |
|------|-------------------|----------------------------|---------------------------|
| D1   | WO 03/045972      | 1 – 14 y 17                | Novedad y Nivel Inventivo |
| D2   | US<br>20030069434 | 1 - 14 y 17                | Nivel Inventivo           |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen  
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra