

126

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-000566- -00007-0000

Fecha: 2009-03-02 18:35:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Re: Expediente No. 05-000.566

Solicitud de patente titulada: "ESTRATRIENOS 9-ALFA SUSTITUIDOS COMO
ESTROGENOS DE EFICACIA SELECTIVA"

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

RESPUESTA AL OFICIO No 15561 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 394
DE FECHA 05 DE DICIEMBRE DE 2008.
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** el cual reemplaza por completo a aquel presentado al momento de radicar la presente solicitud. Por tal motivo, adjunto un recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

El nuevo pliego reivindicatorio comprende las siguientes modificaciones:

2^{da}

- Reivindicación 1: la definición del sustituyente R^3 ha sido limitada a un átomo de Hidrógeno. El soporte para esa limitación puede encontrarse en la reivindicación original 2.
- Las definiciones de R^7 y $R^{7'}$ han sido limitadas a un átomo de hidrógeno respectivamente. El soporte para esta modificación puede encontrarse en la página 13 de la memoria descriptiva original.
- La definición de R^{16} se limitó a un grupo hidroxilo.
- La Reivindicación 2 original fue eliminada.
- La Reivindicación 3 es ahora la nueva Reivindicación 2 y define R^7 como un átomo de Hidrógeno.
- La Reivindicación original 4 fue eliminada.
- La nueva Reivindicación 3 refiere a los compuestos de la reivindicación original 5 que aún se encuentran comprendidos dentro de la fórmula general (I) definida en la actual Reivindicación 1.
- La nueva Reivindicación 4 se corresponde con la Reivindicación 6 original.
- Las Reivindicaciones 7 a 19 originales fueron eliminadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas 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. a- El Examinador establece que las figuras XX y X no son claras, pues no se entiende la simbología para el estradiol y los compuestos de la invención, al efectuar las comparaciones a concentraciones equivalentes. Adicionalmente, el Examinador señala que el sustituyente R^3 se encuentra de manera general y amplia.

b- En atención a lo anterior debo señalar que el sustituyente R^3 ha sido limitado a Hidrógeno.

Con relación a las Figuras X y XX, el Sr. Solicitante desea aclarar que en dichas figuras se muestra la disociación de la acción en el ovario, en comparación con la acción en el útero y la acción en la glándula pituitaria. En particular, se evalúa el cambio en el peso del ovario bajo la influencia de antagonistas de GnRH sobre el tratamiento con estradiol (Sub. 3) o varias dosis del compuesto 2 Sub. 2, confirmandose la selectividad de Sub. 2.

3

Más aún, la Figura XX soporta el efecto de dependencia de dosis de Sub. 2.

Con esto se aclaran las referencias de las Figuras X y XX, y su contenido, por lo cual, se considera superada la objeción de claridad recaída sobre la memoria descriptiva.

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 7-19 no son patentables, puesto que se refieren a usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 7-19 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO01/77139 afecta el nivel inventivo de la presente invención.

b- El Sr. Solicitante ha notado que el Examinador ha establecido las diferencias en la estructura de los compuestos de la invención en comparación con los revelados en D1, con lo cual concluyó que la materia reivindicada es nueva respecto al arte previo citado. En particular, puede citarse de forma relevante la sustitución en la posición 9 α de los compuestos de la invención.

Respecto a las observaciones sobre altura inventiva, el Sr. Solicitante respetuosamente no concuerda con la apreciación del Examinador con relación a que resulta evidente cambiar las sustituciones de la posición 8 β a 9 α en el anillo de estratrieno.

Los compuestos del presente invento presentan un patrón específico de sustitución que comprende un grupo hidroxilo en posición 16, un átomo de halógeno R¹⁷ en posición 17 y un sustituyente R⁹ en posición 9 con una estereoquímica alfa bien definida.

Asimismo, el sustituyente R⁹ está limitado a un radical alquenilo o alquinilo de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar parcialmente o completamente fluorado, o a un radical etinilo o prop-1-inilo. El documento D1 no hace referencia alguna a este tipo de sustituyentes.

4

El Sr. Solicitante desea remarcar que en el campo de la química médica no es posible deducir en forma obvia que las propiedades biológicas/farmacológicas permanecerán intactas con la modificación de uno o más sustituyentes en un núcleo químico común. Al momento de presentar la solicitud, el técnico en la materia no podría haber reconocido o deducido la actividad de los compuestos del invento simplemente conociendo las características de los compuestos definidos en el documento D1.

Respecto de la actividad farmacológica, el Sr. Solicitante llama la atención del Examinador sobre que los valores de ER(RBA) para útero de rata y próstata de rata deben ser considerados para cada compuesto específico. El valor más importante que indica la selectividad por la próstata versus útero es la relación ER(RBA) en próstata de rata/ER(RBA) en útero de rata, y este valor es sorprendentemente más alto para los compuestos del invento.

Se puede apreciar claramente que los compuestos del invento tienen un valor de ER(RBA) en próstata de rata (correspondiente a la afinidad de unión) aumentados respecto a los compuestos divulgados en el documento D1. Una persona versada en la materia no podría llegar a este resultado sin llevar a cabo experimentos apropiados que avalan claramente el nivel inventivo del objeto de la presente invención.

Otro punto importante es la selectividad de los compuestos del presente invento con referencia a la disociación de la acción en el ovario en comparación con la acción en el útero y la acción en la glándula pituitaria.

Mientras que el estradiol provoca una inhibición de la ovulación en función de la dosis y un aumento del peso del útero con un ED50 de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia 1 de la invención no ejerce efecto alguno sobre la ovulación y el peso del útero hasta una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal (véase la descripción).

El documento D1 no describe un perfil tan valioso y de importancia fundamental para las aplicaciones farmacológicas descritas.

Mas aún, las actuales reivindicaciones propuestas han sido limitadas por sobre el alcance del pliego reivindicatorio concedido de las patentes equivalentes Europea EP 1 517 914 B1 y Americana US 7,414,043 B2. Este dato sólo se cita a modo informativo y no pretende ser vinculante en el estudio que desarrolla el Examinador.

5 220

Así, el objetivo del presente invento debe entenderse como: proporcionar derivados de estra-1,3,5(10)-trieno que presentan in vitro una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata y, en consecuencia, producen in vivo un efecto de fertilidad en el ovario. Es decir, en la provisión de nuevos compuestos con gran afinidad por el receptor de estrógeno y gran selectividad respecto de la próstata de rata frente al útero de rata.

Este objetivo se logró mediante representantes de los compuestos de fórmula I del invento, tal como se demuestra en los ejemplos y ejemplos comparativos de la presente memoria descriptiva. Los datos biológicos obtenidos para los compuestos del invento se exhiben en la tabla 2 y en las figuras o gráficos X y XX de la memoria descriptiva.

Los compuestos del invento se diferencian de las sustancias descritas en D1 en varios aspectos estructurales. Los compuestos individuales que se ejemplifican en el documento D1 presentan marcadas diferencias estructurales con los compuestos del presente invento.

Además, los compuestos del presente invento poseen una clara disociación por tejido en cuanto a su actividad sobre el ovario respecto del útero y la hipófisis. Esta disociación está sustentada con datos in vivo (véanse pág. 28-30 de la presente memoria descriptiva). El documento D1 no describe tal selectividad que tiene una importancia fundamental para las sustancias que deben ser usadas en la terapia de reemplazo hormonal.

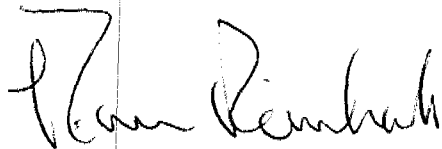
Por consiguiente, la solución que ofrece la presente solicitud de patente al problema técnico planteado no es obvia para el técnico en la materia.

En vista de los datos acompañados en este escrito y de los argumentos a favor del nivel inventivo, se considera respetuosamente que la presente invención cumple con los requisitos establecidos por la Decisión 486.

5. Por lo anterior solicito respetuosamente se proceda a otorgar el privilegio de patente para las reivindicaciones pendientes. En el evento que ese Despacho considere que persisten objeciones sobre cualquier reivindicación, solicito se emita un nuevo auto de fondo para atender dicha situación.

6 431

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799
Anexos:

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 16,257
FECHA : FEBRERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-000566- -00007-0000

Fecha: 2009-03-02 16:35:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISREX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105276194	26/02/2009	2,389,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

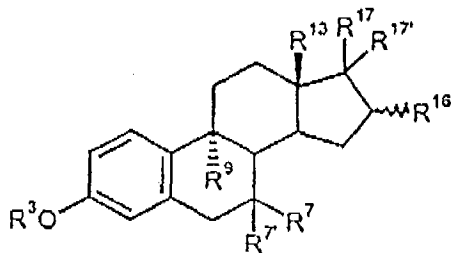
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituidos de la fórmula general (I)



(I)

en donde los radicales R³, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'} poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R³ es un átomo de hidrógeno,

R⁷ y R^{7'} son un átomo de hidrógeno,

R⁹ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar parcialmente o totalmente fluorado, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un grupo hidroxilo,

R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

2. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁷ es un átomo de hidrógeno, R⁹ es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R¹⁶ es un grupo

434

hidroxi y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

3. Estratrienos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, a saber:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -etnil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

4. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Oktober 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/77139 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 1/00,
A61K 31/565, C07J 41/00, A61P 5/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04290

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. April 2001 (12.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 19 167.3 12. April 2000 (12.04.2000) DE
60/207,370 26. Mai 2000 (26.05.2000) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETERS, Olaf
[DE/DE]; Am Birnstiel 22, 07745 Jena (DE). HILLISCH,
Alexander [DE/DE]; Lutherstr. 84, 07745 Jena (DE).

THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung 12, 07616 Graitschen
(DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12b,
14195 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa
[DE/DE]; Woellenbeck 101, 45470 Mülheim a. d. Ruhr
(DE). KOLLENKIRCHEN, Uwe [DE/DE]; Ferdinandstr.
7, 12209 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
[DE/DE]; Rabenstr. 5A, 13505 Berlin (DE). PATCHEV,
Vladimir [BG/DE]; Iltisweg 16, 07749 Jena (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGE-
SELLSCHAFT; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 8 β -HYDROCARBYL-SUBSTITUTED ESTRATRIENES FOR USE AS SELECTIVE ESTROGENS

(54) Bezeichnung: 8.BETA.-HYDROCARBYL-SUBSTITUIERTE ESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTRO-
GENE

(57) Abstract: The invention relates to novel 8 β -substituted estratrienes of the general formula (I), wherein R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ and R^{17'} are defined as in the description and R⁸ represents a straight- or branched-chained, optionally partially or completely halogenated alkyl or alkenyl group with up to 5 carbon atoms, an ethinyl or prop-1-ynyl group. The inventive estratrienes are used as pharmaceutically active substances that have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of rat prostate than to estrogen receptor preparations of rat uterus and which in vivo preferably have a preferential effect on bone material as compared to uterus and/or a pronounced effect with respect to the stimulation of the expression of 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention further relates to the production of these novel compounds, to their use in therapy and to the pharmaceutical forms of administration that contain said novel compounds. The invention further describes the use of said compounds for treating estrogen-deficiency related diseases and conditions and to the use of an 8 β -substituted estratriene structural part in the overall structures of compounds that are characterized by a dissociation in favor of their estrogen effect on the bone as compared to the uterus.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 8 β -substituierten Estratriene der allgemeinen Formel (I): worin R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ und R^{17'} die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest bedeutet, als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Die Erfindung beschreibt ferner die Verwendung von diesen Verbindungen zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände sowie die Verwendung eines 8 β -substituierten Estratrien-Strukturteils in Gesamtstrukturen von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

WO 01/77139 A1

Tabelle 2

Verbindung	RBA Rattenuterus	RBA Rattenprostata
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (A)	1	83
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (B)	0.7	63
8 β -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C)	0.9	5
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (D)	1.3	67
8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (E)	<0.3	7

Die Verbindungen A, B, C, D und E zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus.

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testssystems' hinsichtlich gewebeSelektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo vorzugsweise hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprostata- verglichen mit dem Rattenuterus-Estrogenrezeptor sind außerdem potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor und -transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung.

Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels

(19)



Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

Office de la Propriété,
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

(11) **CA 2 359 660**(13) **A1****DZ**

(40) 17.08.2000

(43) 17.08.2000

437

(12)

(21) **2 359 660**(22) **09.02.2000**

(51) Int. Cl. 7:

**C07J 53/00, C07J 1/00,
C07J 15/00, C07J 31/00,
C07J 33/00, C07J 41/00,
A61K 31/565**

(85) **18.07.2001**(86) **PCT/EP00/01073**(87) **WO00/47603**

(30)

199 06 159.9 DE 09.02.1999

(71)

**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 65 03 11
(Müllerstrasse 170-178)
D-13353, BERLIN, XX (DE).**

**MULLER, GERD (DE).
HEGELE-HARTUNG, CHRISTA (DE).
FRITZEMEIER, KARL-HEINRICH (DE).
LESSL, MONIKA (DE).
KOSEMUND, DIRK (DE).
KUNZER, HERMANN (DE).
KNAUTHE, RUDOLF (DE).**

(72)

BOMER, ULF (DE).

(74)

MARKS & CLERK

(54)

16-HYDROXYESTRATRIENES SERVANT D'OESTROGENES AGISSANT DE MANIERE SELECTIVE

(54)

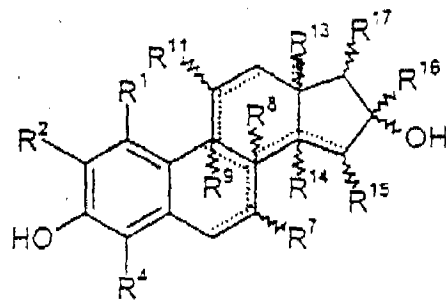
16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVE ESTROGENS

(57)

²²²The invention relates to novel compounds as pharmaceutical agents which have ²in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat ²prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which ²preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the ²uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression ²of the 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention also relates to the ²production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical ²administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are ²16.alpha. and 16.beta. hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry ²additional substituents at the steroid backbone and one or more additional ²double bonds on the B, C and/or D rings.²

Claims

1. 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-triene derivatives of general formula I



(I)

in which radicals R^1 to R^{17} , independently of one another, have the following meanings:

- R^1 means a halogen atom, a hydroxyl group, a methyl group, a trifluoromethyl group, a methoxy group, an ethoxy group or a hydrogen atom;
- R^2 means a halogen atom, a hydroxyl group, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated alkoxy group with up to 6 carbon atoms or a hydrogen atom;
- R^4 means a halogen atom, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated alkyl group with up to 10 carbon atoms, a trifluoromethyl or pentafluoroethyl group, a straight-chain or branched-chain, saturated or

unsaturated alkoxy group with up to 6 carbon atoms or a hydrogen atom;

R⁷ means a halogen atom in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated alkoxy group with up to 6 carbon atoms, an optionally substituted aryl or heteroaryl radical or a hydrogen atom;

R⁸ means a hydrogen atom in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position or a cyano group in α - or β -position;

R⁹ means a hydrogen atom in α - or β -position, a methyl, ethyl, trifluoromethyl or pentafluoroethyl group in α - or β -position;

R¹¹ means a nitrooxy group in α - or β -position, a hydroxyl or mercapto group in α - or β -position, a halogen atom in α - or β -position, a chloromethyl group in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated alkoxy or alkylthio group with

up to 6 carbon atoms, an optionally substituted aryl or heteroaryl radical or a hydrogen atom;

R^{13} means a methyl, ethyl, trifluoromethyl or pentafluoroethyl group in β -position;

and either

R^{14} means a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position or a hydrogen atom in α - or β -position

and

R^{15} means a halogen atom in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position that can be interrupted by one or more oxygen atoms, sulfur atoms, sulfoxide or sulfone groups or imino groups = $NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = hydrogen atom, methyl, ethyl, propyl, i-propyl) or a hydrogen atom

or

R^{14} and R^{15} together mean a $14\alpha,15\alpha$ -methylene or $14\beta,15\beta$ -methylene group that is optionally substituted with one or two halogen atoms;

R^{16} means a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position, a trifluoromethyl or pentafluoroethyl

441

group, a cyanomethyl group or a hydrogen atom in α - or β -position;

R^{17} means a halogen atom in α - or β -position, a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated, optionally partially or completely fluorinated alkyl group with up to 10 carbon atoms in α - or β -position, a hydrogen atom or a hydroxyl group

and the dotted lines ----- in rings B, C and D optionally mean one or more double bonds, and the wavy lines mean the arrangement of the respective substituent in α - or β -position,

excluding the compounds estra-1,3,5(10)-triene-3,16 α -diol, estra-1,3,5(10)-triene-3,16 β -diol, estra-1,3,5(10),7-tetraene-3,16 α -diol, estra-1,3,5(10),7-tetraene-3,16 β -diol, 16 α -ethinylestro-1,3,5(10)-triene-3,16 β -diol and 16 β -ethinylestro-1,3,5(10)-triene-3,16 α -diol.

2. Compounds according to claim 1, in which radicals R^1 to R^{17} , independently of one another, have the following meanings

R^1 means a fluorine atom, a hydroxyl group, a methyl group, a trifluoromethyl group, a methoxy group, an ethoxy group or a hydrogen atom;

R^2 means a fluorine atom, a hydroxyl group, a methoxy or ethoxy group or a hydrogen atom;

R^4 means a fluorine atom, a methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy or ethoxy group or a hydrogen atom;

442

21412

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
J. IAN RAISBECK
Apoderado

ASUNTO Radicación 05-000566
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430.
 Oficio 4 6 5 6
 Folios 12

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP03/06172
Fecha de Presentación Internal. 11 de Junio de 2003

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 62 a 114 y 122 como se radicó inicialmente
 Folios: 224 a 274 y 282 como se radicó inicialmente
 Folios: 283 a 335 y 343 como se radicó inicialmente
 Folios: 344 a 396 y 404 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 115 a 121 modificadas fase nacional
 Folios 275 a 281 modificadas fase nacional
 Folios 336 a 342 modificadas fase nacional
 Folios 397 a 403 modificadas fase nacional
 Folios 433 a 434 modificadas fase nacional

Prioridad: Folios: 1
 11 de Junio de 2002, DE, 10226326.4

Respuesta a los argumentos del solicitante: Folios 426 a 431

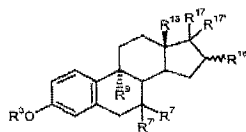
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 11 de Junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"ESTRATRIENOS 9-ALFA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS DE EFICACIA SELECTIVA"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I:



(I)

El problema planteado en esta solicitud es obtener estrógenos selectivos, con mayor afinidad *in vitro* en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata e *in vivo* poseen un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona estratrienos de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y su uso.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/4535; A61K31/565; C07J1/00; C07J41/00; C07J63/00

4. 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: 11 de Junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **11/06/2002** se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/77139	"8β-hydrocarbyl-substituted estratrienes for use as selective estrogens"	18/10/2001
D2	CA 2359660	16-Hydroxyestratrienes as selective estrogens	17/08/200

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

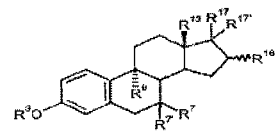
Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

Estructura química

La reivindicación 1 se refiere a derivados de estra-1, 3,5 (10)-trieno 9α sustituidos de fórmula general (I):

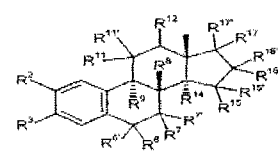
444



(I)

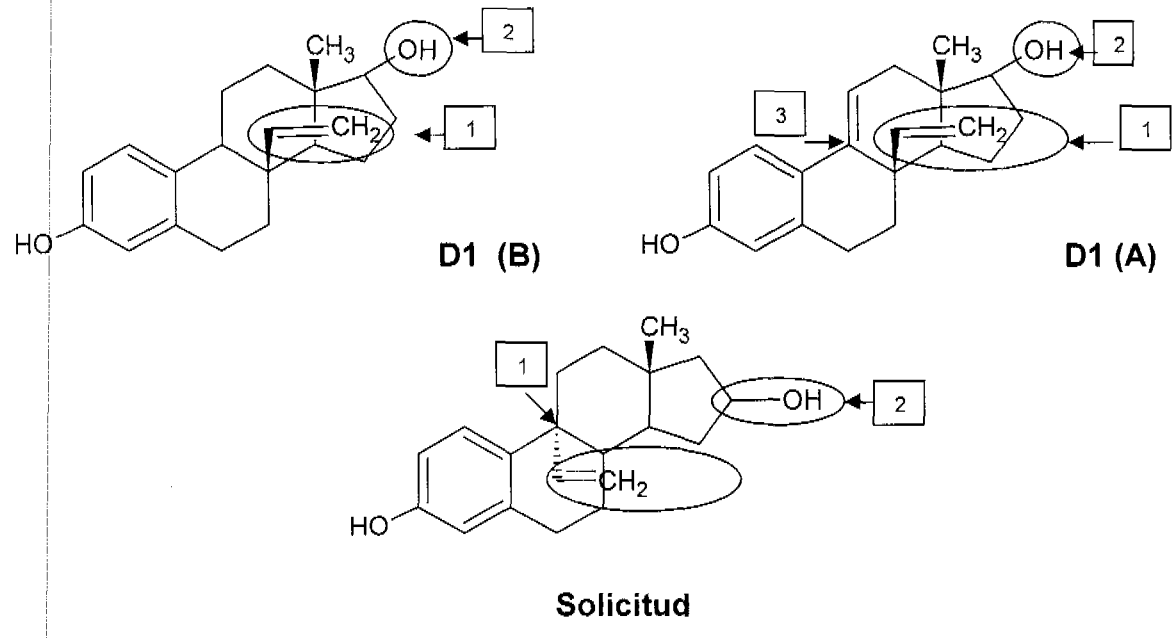
2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 es el estado de la técnica más cercana pues enseña previamente 8β-hidrocarbilos estratrienos para uso como estrógenos selectivos de fórmula I, (Ver Resumen y reivindicación 1, páginas 58-61):

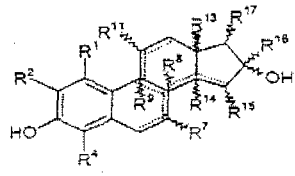


(I')

Al realizar las sustituciones planteadas en D1 los siguientes compuestos se consideran los más cercanos frente a la solicitud presentada (Ver página 29, tabla 2):

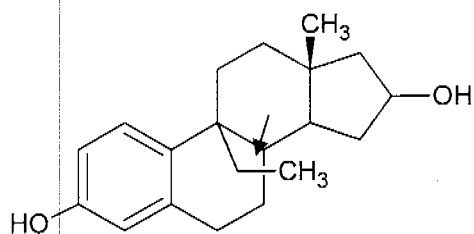


D2 enseña previamente compuestos 16-hidroxiestratrienos como estrógenos selectivos de fórmula I:

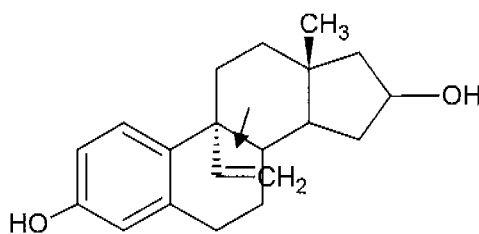


(I)

Donde al realizar los reemplazos sugeridos en D2 (Ver página reivindicación 1, 97-100) y compararlo con los compuestos de la solicitud presentada:



D2



Solicitud

1) Estado de la Técnica más cercano: D1

La diferencia de la solicitud presentada con **D1** es la presencia de un grupo vinilo en el carbono 9 α mientras en **D1** el radical vinilo se encuentra en 8 β (Ver 1) y la función hidroxilo en 16 α mientras en **D1** se encuentra en 17 β (Ver 2).

En **D1** ya se sugerían reemplazos en el carbono 9 α/β como por ejemplo un doble enlace en el anillo. (Ver 3)

El solicitante por lo tanto cambia el sustituyente alqueno de la posición 8 β a la posición 9 α en compuestos. cuyo grupo farmacofórico ya se encontraba divulgado.

La diferencia de la solicitud presentada con **D2** es la presencia de insaturación en el radical etilo de la posición 9 α/β

Estas diferencias halladas tanto en **D1** como en **D2** no parecen conceder un efecto técnico inesperado siendo los compuestos de la solicitud presentada considerados como alternos

El solicitante argumenta que los compuestos 1, 2, 4,5 muestran una mayor afinidad de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que en el receptor de estrógeno de útero de rata (Ver folio 373-Solicitud presentada), con respecto a lo anteriormente enunciado:

D1 reporta valores de RBA en útero de rata para el compuesto A de 1 y un RBA en próstata de rata de 83, por lo tanto el valor de ER β /ER α es de 83, mientras el compuesto (1) de la solicitud presentada (Ver folio 372, tabla 2-Solicitud presentada) posee un valor de ER β /ER α de 83.3, sin observarse una diferencia significativa entre los dos compuestos. (Ver página 29, tabla 2, **D1** y folios 311 y 372-Solicitud)

De acuerdo con lo anterior no se evidencia el efecto inesperado y superior de los compuestos de la solicitud presentada, frente a los compuestos más cercanos como selectivos de estrógenos en próstata de rata y útero de rata.

Es evidente para el experto en la materia que a partir de las estructuras químicas previamente conocidas en **D1** y **D2**, cambiar las sustituciones de **alqueno o alquinilo sustituidas** de la posición 8 β a 9 α en el anillo de estratrieno, de forma tal que los compuestos de la solicitud presentada se derivan de forma obvia del estado de la técnica a partir de un grupo farmacofórico ya conocido.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles como **“estrógenos selectivos con mayor afinidad *in vitro* en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata e *in vivo* poseen un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero”** queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los

446

compuestos divulgados en D1 y D2, cambiando las sustituciones de 8β a 9α en el anillo de estratrieno, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

Por lo tanto la solicitud presentada referente a compuestos y sus composiciones farmacéuticas carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/77139	1-4	Nivel Inventivo
D2	CA 2359660	1-4	Nivel Inventivo

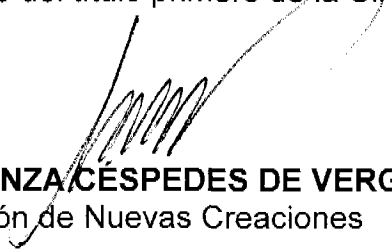
6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

De acuerdo con lo enunciado por el solicitante “en el campo de la química médica no es posible deducir en forma obvia que las propiedades biológicas/farmacológicas permanecerán intactas” (Folio 429), me permito recordarle que la actividad es una propiedad intrínseca de las estructuras químicas la cual es evaluada posterior al diseño y síntesis de los compuestos. Es evidente que si existe un grupo farmacofórico para una determinada actividad biológica, ya conocido, los cambios en dicha estructura potenciarán o disminuirán su actividad o se presentará un efecto no esperado con la estructura.

En esta solicitud no se evidencia dicho efecto inesperado en los compuestos, derivándose de un grupo farmacofórico ya conocido con sustituciones ya sugeridas en otras posiciones, en el estado de la técnica por lo tanto no hay altura inventiva.

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 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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
24 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 0926	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---

053