

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-066898- -00006-0000
Fecha: 2015-10-22 16:29:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12/11

Carlos R. Olarte
Juan G. Mou
Der Agudel
rios A. Par
an F. Acos
nica Gueva
Irés Alvarad
C. Calderé
Auricio Ávi
Gina Cácen
abella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Por
Catalina Ama
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbolec
Catalina Jiménez
Daniela Gonzál
Maritza Sier
Gina A. Ari
Guillermo Par
Erika Jhiset Suán
Liliana Galinc

Medell
María C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern
Barranquil
Gina de Echeor
Jose J. Dangor

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-066.898
Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE ESTRA-
1,3,4(10),16-TETRAEN-3-CARBOXAMIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN, PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LOS
CONTIENEN, ASÍ COMO EL USO PARA LA PREPARACION DE
MEDICAMENTOS”
Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, BAYER
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Nuestra Ref.: P2014/000048

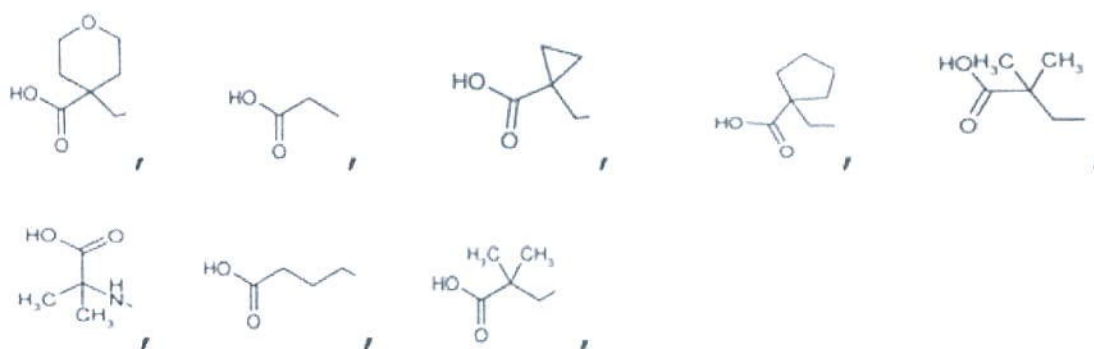
RESPUESTA AL OFICIO No. 6840, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 025,
DE FECHA 23 DE JUNIO DE 2015
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, 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 de prorroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

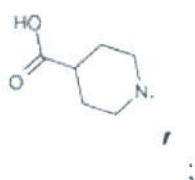
1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el momento de presentar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- la Reivindicación 1 ha sido limitada para definir los siguientes sustituyentes:
 - “R1 es -F, -OCH₃, o el reemplazo de un grupo C-H en el anillo piridina por un átomo de nitrógeno, y
 - R2 es -H o -CH₃, y
 - R3 y R4 son hidrógeno o
 - R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o
 - R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y
 - R5 y R6 son hidrógeno y
 - R7 es hidrógeno, y
 - R8 es



- o R7 y R8 conjuntamente con N forman el grupo



- la Reivindicación 2 ha sido limitada de acuerdo a los sustituyentes de la nueva Reivindicación 1;
- la Reivindicación 3, encuentra soporte en la antigua Reivindicación 1, además se dirige a los compuestos específicamente ejemplificados en la presente solicitud;
- el resto de las reivindicaciones han sido eliminadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador considera que las Reivindicaciones 6 y 8 referentes a métodos de tratamiento y la Reivindicación 7 referente a un uso, corresponden a materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción respecto a la materia considerada no patentable, puesto que ha sido eliminada del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado, el cual ahora solo refiere a los compuestos de la invención.

3. a- El Examinador considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 9 define un medicamento que comprende una combinación entre alguno de los compuestos reclamados con un segundo agente activo, se recuerda que las composiciones se deben definir en términos de sus ingredientes y proporciones;
- las Reivindicaciones 1 a 4 no son concisas ya que las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son generales, por lo tanto sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los sustituyentes probados;
- el Capítulo Descriptivo no divulga la mejor manera conocida por la solicitante para ejecutar o llevar a cabo la invención comoquiera que no sustenta el desarrollo del medicamento, tan sólo se limita a presentar listas de posibles elementos sin probar así su efecto.

b- En respuesta a lo anterior, vale la pena resaltar que la Reivindicación 1 ha sido limitada para definir los siguientes sustituyentes, tal como se refiere el Examinador en su Examen de Fondo:

“R1 es -F, -OCH₃, o el reemplazo de un grupo C-H en el anillo piridina por un átomo de nitrógeno, y

R2 es -H o -CH₃, y

R3 y R4 son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

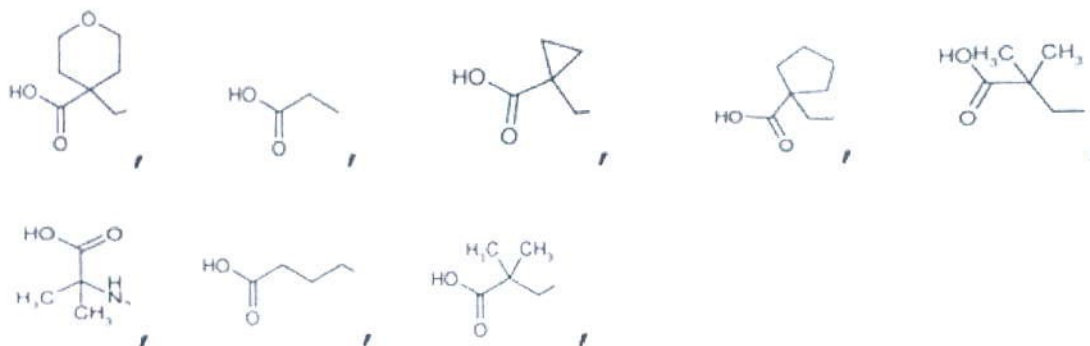
R5 y R6 son hidrógeno y

R7 es hidrógeno, y

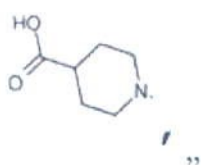
R8 es

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



o R7 y R8 conjuntamente con N forman el grupo



Por otra parte, la Reivindicación 2 ha sido limitada acordemente para referir a los sustituyentes pertinentes definidos en la Reivindicación 1. La Reivindicación 3, que resulta de la anterior Reivindicación 1, se dirige a los compuestos específicamente ejemplificados en la presente solicitud.

Por lo tanto las modificaciones introducidas en el nuevo Capítulo Reivindicatorio no exceden lo divulgado originalmente y, por tanto, se cumple con lo establecido por la Decisión 486.

Con tal delimitación de la materia reivindicada, considero superada cualquier objeción respecto a claridad, exclusiones y soporte en la descripción.

De esta manera, tal como podrá ser considerado evidente del nuevo Capítulo Reivindicatorio, los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 ahora se dirigen específicamente a aquellos casos que el Examinador consideró aceptables en el examen de fondo.

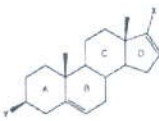
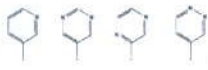
Asimismo, al referir a casos específicamente aceptados por el Examinador, considero que la suficiencia de divulgación para los compuestos reivindicados debe ser aceptada, ya que se encuentran ejemplos de realización dirigidos a los mismos.

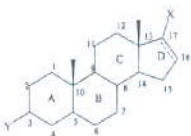
5

Por lo tanto, las presentes reivindicaciones satisfacen los requisitos de claridad de acuerdo con la Decisión 486.

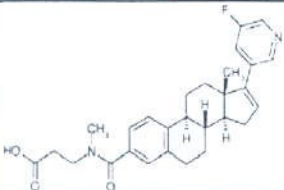
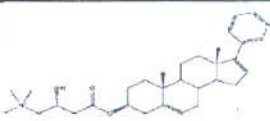
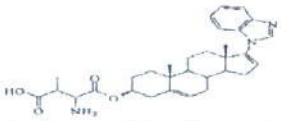
4. a- El Examinador argumenta que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2010/091306 (D1) y WO2009/120565 (D2).

El Examinador argumenta que D1 y D2 son el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 ya que D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos

esteroidales C-17-heterociclos de fórmula I  donde X es . Dichos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y seno (D1, Resumen; pág. 33-34). Por su parte, D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos esteroidales C-

17 heteroaril sustituidos de fórmula , útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y seno (D2, Resumen; pág. 43 y 49).

Los compuestos reclamados en la presente solicitud guardan similitudes estructurales con los compuestos revelados en D1 y D2 de acuerdo con lo presentado en el siguiente cuadro.

Rv. 5	D1	D2
	 (Pág. 24, [00082])	 (Pág. 48, Rv. 10)

La diferencia entre el compuesto, definido en la Reivindicación 1 y el compuesto revelado en D1 consiste en que el compuesto reclamado incluye en la posición 3 del núcleo tetracíclico un grupo -C(=O)-NH-(CH₂)_{n=2-5}-COOH, mientras que el compuesto divulgado en D1 incluye en la misma posición del núcleo tetracíclico un grupo -O-C(=O)-(CH₂)_(n=1-12)-N+(Alquilo C₁-C₇)₃. El efecto que logra el incluir en la posición 3 del núcleo tetracíclico un grupo -C(=O)-NH-(CH₂)_{n=2-5}-COOH consiste en que la actividad de inhibición AKR1C3 está comprendida entre 0,5mmol/L-46,3mmol/L.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo se puede formular así: “*cómo proporcionar compuestos esteroidales moduladores de la actividad AKR1C3 útiles en el tratamiento del cáncer de próstata o*

seno". Sin embargo, la inclusión de un grupo $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ enlazado al grupo $\text{N}(\text{C}=\text{O})$ en las estructuras de compuestos esteroidales útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y seno, está divulgada en D2 que enseña compuestos esteroidales C-17 heteroaril sustituidos de fórmula en donde la posición 3 incluye un grupo $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ enlazado al grupo $\text{N}(\text{C}=\text{O})$; dichos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y seno (D2, Resumen; pág. 43 y 49).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, incluiría el grupo $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ enlazado al grupo $\text{N}(\text{C}=\text{O})$ en la estructura de los compuestos divulgados en D1 de acuerdo con lo revelado en D2, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud.

b- i) En respuesta a la objeción por nivel inventivo, en primer lugar me permito señalar que las nuevas reivindicaciones se han delimitado para referir a casos particulares de la invención los cuales no podrían ser derivados de forma obvia para una persona medianamente versada en la materia.

Más allá de la diferencia estructural, cabe decir que los compuestos de D1 no anticipan ni sugieren que los nuevos compuestos aquí reivindicados tendrían una actividad inhibitoria sobre AKR1C3.

Más aún, tal como se refiere en el Capítulo Descriptivo, los derivados de estra-1,3,5[10],16-tetraen-3-carbonilamino ahora reclamados actúan como inhibidores de AKR1C3 y muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 in vitro (valores de IC_{50} menores que 50 nM) y sobre todo incluso valores de $\text{IC}_{50} < 20$ nM.

Asimismo, los derivados ahora reivindicados poseen la ventaja adicional de mostrar ninguna o una muy pequeña inhibición de Cyp17A1.

Esto no sería derivable de forma de obvia de las enseñanzas de D1 por sí solo, ni tampoco de las enseñanzas combinadas de D1 con D2.

Por lo tanto, considero que la materia ahora reivindicada cumple no solo con el requisito de novedad sino también con el requisito de nivel inventivo establecido por la Decisión 486.

Con lo cual, considero que la materia ahora reivindicada resulta clara y puede ser diferenciada del arte previo citado, mientras que las ventajas resaltadas resultan ser sorprendentes para una persona medianamente versada en la materia.

8
X

Así las cosas, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

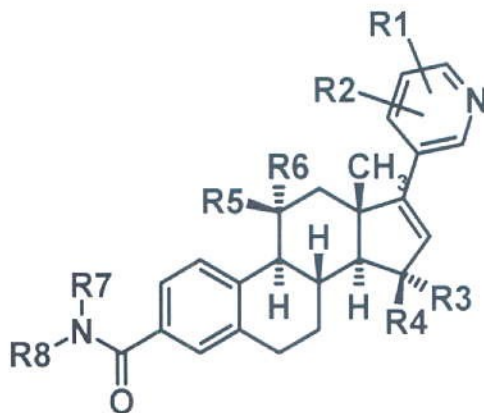
ANEXO: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4
8

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Compuestos de la fórmula (I),



(I)

en donde

R1

es -F, -OCH₃, o el reemplazo de un grupo C-H en el anillo piridina por un átomo de nitrógeno, y

R2

es -H o -CH₃, y

R3 y R4

son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

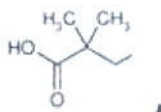
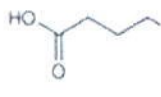
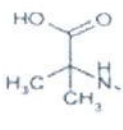
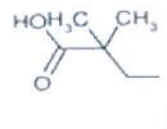
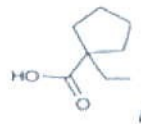
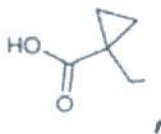
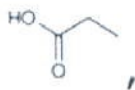
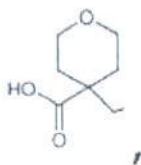
R5 y R6

son hidrógeno y

R7

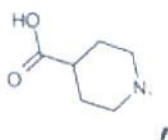
es hidrógeno, y

R8 es



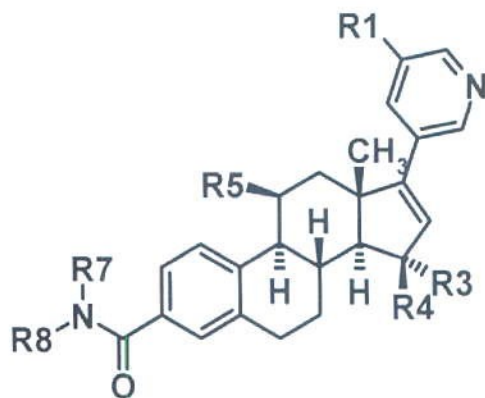
o R7 y R8 conjuntamente con N forman el grupo

20
9

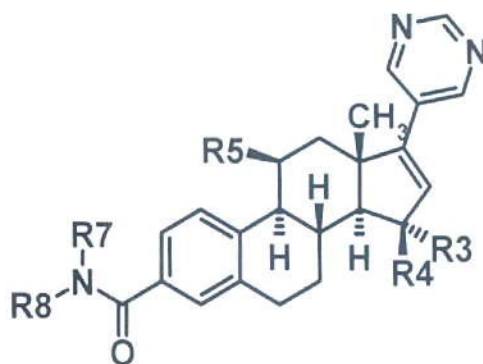


y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (II) y de la fórmula (III)



(II)



(III)

en donde

R1

es -F o -OCH₃ y

R3 y R4

son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

R5

es hidrógeno y

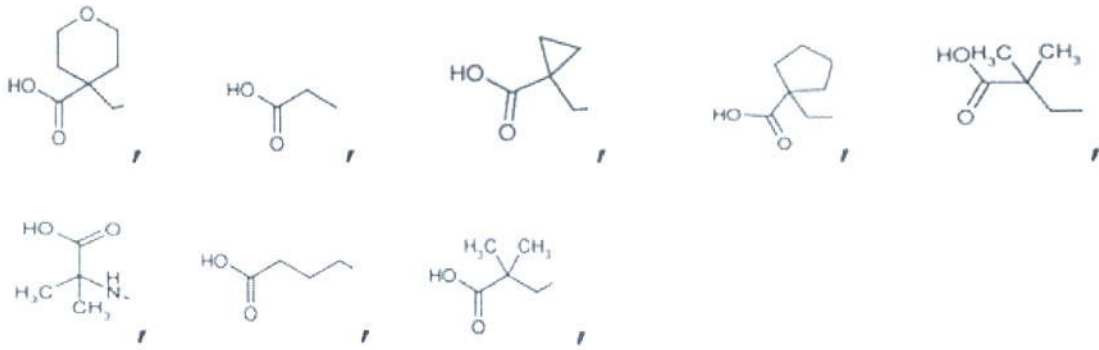
R7

es hidrógeno, y

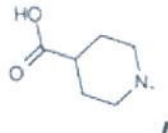
R8

es

11
10



o R7 y R8 conjuntamente con N forman el grupo



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto con la designación

ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino) metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil-β-alanina

ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino) metil]ciclopropan-1-carboxílico

ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)metil] ciclopentan-1-carboxílico

ácido 3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)-2,2-dimetilpropanoico

ácido 1-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}piperidin-4-carboxílico

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-2-metilalanina

ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)butanoico

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} glicina

ácido (1*R**,2*S**)-2-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)ciclopentan-1-carboxílico

ácido (*S*)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino) butanoico

ácido (*R*)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino) butanoico

il]carbonil} amino) butanoico

ácido 3-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil} amino)-2,2-dimetilpropanoico

N-{[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -alanina

N-{[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina

N-{[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -alanina

ácido 4-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil} amino)butanoico

N-metil-*N*-{[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -

alanina

ácido 2,2-dimetil-3-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil} amino) propanoico

N-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-

β -alanina

N-metil-*N*-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]

carbonil)- β -alanina

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-L-prolina

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-D-prolina

ácido 4-([11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil} amino)butanoico

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15 α -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina

N-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15 β -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina

N-metil-*N*-{[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-

β -alanina

N-metil-*N*-{[17-(3-piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -

alanina

ácido 4-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

il]carbonil} amino)butanoico

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
