

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

167
256

BOGOTÁ, 11 de Mayo de 2000
Expediente No. 00-034.117
Fecha: 11-05-2000
Trámite: 002 PATENTES / 1 SEPTIEMBRE / 14 SEPTIEMBRE
Se le da fe. El presente es un documento original.

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite: 002
Evento: 001
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 00 – 034.117
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS ANTITUMORALES
ACTIVADOS POR PAF**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Fecha de Solicitud : 11 de Mayo de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 12796, notificado por fijación en lista el 16 de Agosto de 2005.

2. Mediante el oficio número 12796 se puso en conocimiento del solicitante el Informe que contiene las siguientes observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente:

2.1. *Claridad de la Solicitud:* Su Despacho considera que el término "Derivados de antracilina" no es claro y por lo tanto no es comprensible el alcance de las reivindicaciones 1, 5, 6, 11, 27 y 31.

2.2. *Excepciones a la Patentabilidad:* Las reivindicaciones No. 28 y 29 se refieren a un método para el tratamiento del cáncer, por lo tanto no son patentables de acuerdo con el Artículo 20, literal d. de la Decisión 486. Asimismo, las reivindicaciones 20 y 30, que se refieren a un uso, no son patentables puesto que no se encuentra dentro de los objetos patentables provistos en el Artículo 14 de la Decisión 486.

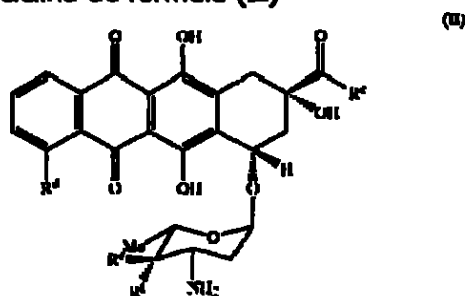
2.3. *Nivel Inventivo:* Teniendo en cuenta que el documento D1 (WO 97/12624) enseña sobre un profármaco para el tratamiento del cáncer diseñado para unirse al antígeno prostático específico, y que el documento D2 (WO 97/34327) se relaciona con el aislamiento y uso de FAP α y de dipéptidos como sustratos de FAP α ; su Despacho ha considerado que la combinación de las enseñanzas de los dos documentos citados llevaría a una persona versada a sintetizar los compuestos de la presente solicitud.

Además, también se indica que la Invención no proporciona ningún efecto sorprendente sobre la técnica conocida. Por lo tanto, su Despacho no ha reconocido el nivel inventivo de la solicitud.

3. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 12796 de la manera siguiente:

3.1. *Claridad de la solicitud:* El término "derivados de antraciclina" se ha definido perfectamente en las nuevas reivindicaciones 1, 5, 6, 11, 26 y 27 al incluir la fórmula a la cual se refiere del siguiente modo:

"...derivados de antraciclina de fórmula (II)



en donde

R^e representa C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o C₁₋₆ alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo;

R^f representa hidrógeno, hidroxil o C₁₋₆ alcoxi;

Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP)..."

Dicha modificación se basa en las enseñanzas de la página 17, línea 24 a la página 18, línea 7 de la descripción. Por lo tanto, la solicitud se describe de forma tal que una

persona versada en la materia pueda reproducir la invención, adicionalmente que las modificaciones presentadas no amplían el alcance de la solicitud.

3.2. Excepciones a la patentabilidad: Adicionalmente a las modificaciones arriba mencionadas, en el nuevo capítulo reivindicatorio se han excluido las antiguas reivindicaciones 20, 28, 29 y 30, las cuales se referían a un método de tratamiento y al uso de los compuestos. Por lo tanto, se ha superado completamente la objeción sobre la materia que no es patentable de acuerdo con la Decisión 485.

3.3. Nivel Inventivo: Hay que tener en cuenta que el problema del que trata la presente solicitud es el de mejorar la tolerabilidad de los agentes citotóxicos o citostáticos de eficacia conocida contra una gran cantidad de tumores.

Este problema se ha resuelto con la ayuda de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención.

No existe ninguna motivación en ninguno de los documentos citados de que estos compuestos permitan mejorar la tolerabilidad de los agentes citotóxicos o citostáticos. Inclusive si dichos documentos D1 y D2 se combinaran es realmente sorprendente que los compuestos de la presente invención son divididos selectivamente por FAP α , el cual está asociado con carcinomas primarios y metastáticos, pero no con otras enzimas proteolíticas.

Además, D1 claramente enseña sobre conjugados los cuales son divididos por otra enzima, es decir la PSA, utilizando el grupo Gln y Ser como sitio de división. Adicionalmente, D2 revela que el segmento Ala-Pro-AFC es dividido por FAP α , pero que los conjugados que comprenden este dipéptido también son divididos por DPP IV. Es aún más sorprendente que los conjugados, en los cuales el aminoácido N-terminal está protegido, **son divididos por FAP α pero son estables contra el ataque enzimático de DPP IV**, sobre todo teniendo en cuenta el hecho de que el FAP α tiene una secuencia

de aminoácidos idéntica en un 48% con la de DPP IV. De esta forma, con los conjugados de la presente invención se puede apuntar a los carcinomas **específicamente** sin que los mismos sean tóxicos para los tejidos normales.

En consecuencia, una persona versada en la materia teniendo en cuenta la similitud de las enzimas que actúan sobre los dipéptidos no hubiera podido determinar la especificidad sorprendente que se logra con los conjugados de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos que aquí se reclaman no son obvios a partir de las enseñanzas, solas o en combinación, de los documentos D1 y D2.

4. DOCUMENTOS ADJUNTOS: Junto con este memorial presento los siguientes documentos:

- 4.1. Formulario de modificaciones
- 4.2. Recibo de pago por valor de \$91.000
- 4.3. Nuevo capítulo reivindicatorio

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, y a que el presente invento alcanza la altura inventiva, atentamente solicito a ustedes que se le otorgue el privilegio de la protección de patente.

Bogotá, 16 AGO. 2005
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929



COLO 10903-801-039-2
COLO 13736-805-023-3
PRP/PRP/ID-000556/WPC13736



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

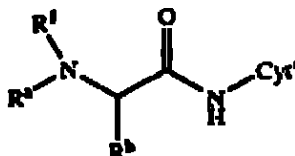
1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Dirección: 55216 Ingelheim, República Federal de Alemania Nacionalidad o Domicilio: Ingelheim, República Federal de Alemania Lugar de Constitución: sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: caveller@caveller.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>00-034-117</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio en donde se aclara el término "derivados de antraciclina" y Se excluyen las reivindicaciones 20, 28, 29 y 30 _____ _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>05 - 55.981</u> Fecha: <u>27 de Julio de 2005</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 91.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

PRP

REIVINDICACIONES

261

1. Un compuesto de fórmula (I)



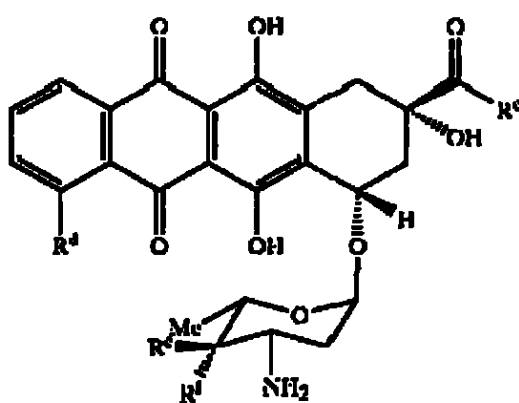
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 representa un grupo aminoalcanoilo u oligopeptidoilo, cuya función amino N-terminal puede estar fijada a un grupo de protección terminal; en donde los términos aminoalcanoilo y oligopeptidoilo describen un radical al cual se fija, un aminoácido o un oligómero que comprende hasta 12 porciones de aminoácido, C-terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace amida;

R^a y R^b , junto con el grupo N-C interyacente, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado con benzo o ciclohexano, en el que uno o dos grupos CH_2 también pueden ser reemplazados por NH, O o S,

15 R^4 representa H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; y

Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)



(II)

en donde

20 R^c representa C_{1-6} -alquilo, C_1-C_6 , hidroxialquilo C_{1-6} o C_{1-6} alcanoilo C_{1-6} -alquilo;

R^d representa hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;

Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o QDMP,

5 melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o

carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarabina, gemcitabina,

azacitidina, 6-tioguanina, fludarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros

agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutarimida,

trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-

10 fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol;

con la condición de que están excluidos

N2-acetil-L-homoarginil-L-tirosil-L-glutaminil-L-seril-N-[2,3,6-tridesoxi-1-O-
[(1S,3S)-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-10-metoxi-
6,11-dioxo-1-naftaceni]-.alfa.-L-lixo-hexopiranos-3-il]-L-prolinamida; y

15 N2-acetil-L-homoarginil-L-tirosil-L-glutaminil-L-seril-L-seril-N-[2,3,6-tridesoxi-
1-O-[(1S,3S)-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-10-
metoxi-6,11-dioxo-1-naftaceni]-.alfa.-L-lixo-hexopiranos-3-il]-L-prolinamida;

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

20 R^1 representa un residuo de fórmula $Cg-A$, $Cg-B-A$ o $Cg-(D)_m-B-A$, en que

Cg representa un átomo de hidrógeno o un grupo de protección terminal,

seleccionado del grupo que consiste en R^5-CO- , $R^5-O-CO-$, $R^5-NH-CO-$, R^5-SO_2- o R^5- , en donde R^5 es un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, aralquilo o

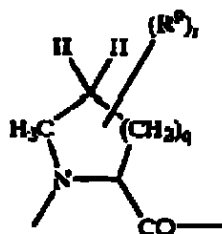
25 heteroarilo opcionalmente sustituido; A, B y D, cada uno independientemente,

representan restos derivados de ácidos aminocarboxílicos de la fórmula $-[NR^6-(X)_p-$

$CO]-$, en donde X representa CR^7R^8 y en donde R^6 , R^7 y R^8 , cada uno

independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y p es 1, 2, 3, 4, 5; o

A, B y D, cada uno independientemente, representa restos derivados de ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula



en donde

R^p representa alquilo C₁-C₆, OH o NH₂,

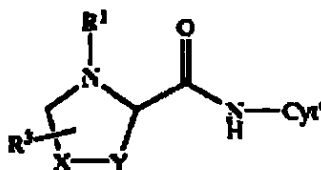
m es número entero de 1 a 10;

q es 0, 1 ó 2; y

r es 0, 1 ó 2.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el anillo heterocíclico formado por R^a, R^b y el N-C interyacente están sustituidos con R² y R³, en donde R² y R³, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, alcoxi C₁-C₆, tiol, alquil C₁-C₆-tio, oxo, imino, fomilo, alcoxi C₁-C₅-carbonilo, amino-carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo.

4. Un compuesto de fórmula IA

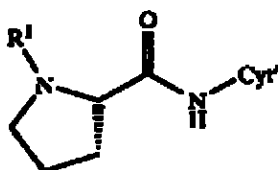


en donde R², R³, R⁴, Cyt' son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

R^1 representa un grupo aminoalcanollo u oligopeptidollo, y X-Y representa CHR^2-CH_3 , $CR^2=CH$, $NH-CH_2$, CH_2-NH , $-CR^2-$, $CH_2-CHR^2-CH_2$; con la condición de que R^1 presente un grupo aminoalcanollo, di- o tri-peptidollo, o R^1 presente un oligopeptidollo que tiene más de tres restos aminoácido que no contiene una

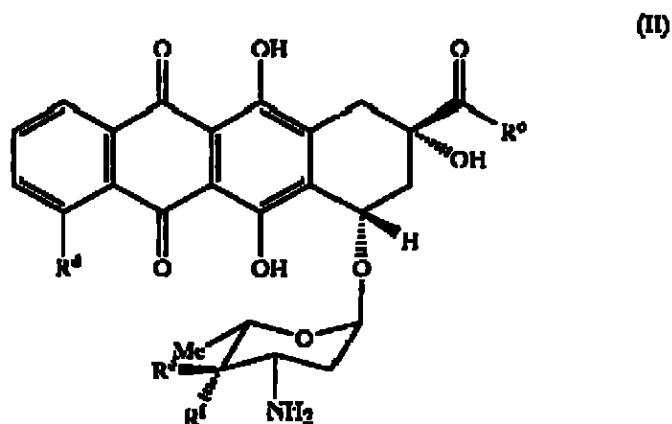
5 secuencia de aminoácidos Gln-Ser, en el caso de que X-Y represente un grupo CH_2-CH_2 .

5. Un compuesto seleccionado de fórmula IA1



10 en donde R^1 representa un grupo aminoalcanollo, di-o tri-peptidollo, en donde los términos aminoalcanoilo y di- o tripeptidoilo describen un radical al cual se ha fijado un aminoácido o un oligómero que comprende 2 o 3 porciones aminoácido C-terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace amida; y Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático;

15 seleccionados del grupo que consiste de grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)



en donde

R^5 representa C_{1-6} -alquilo, C_1-C_6 , hidroxialquilo C_{1-6} o C_{1-6} alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo;

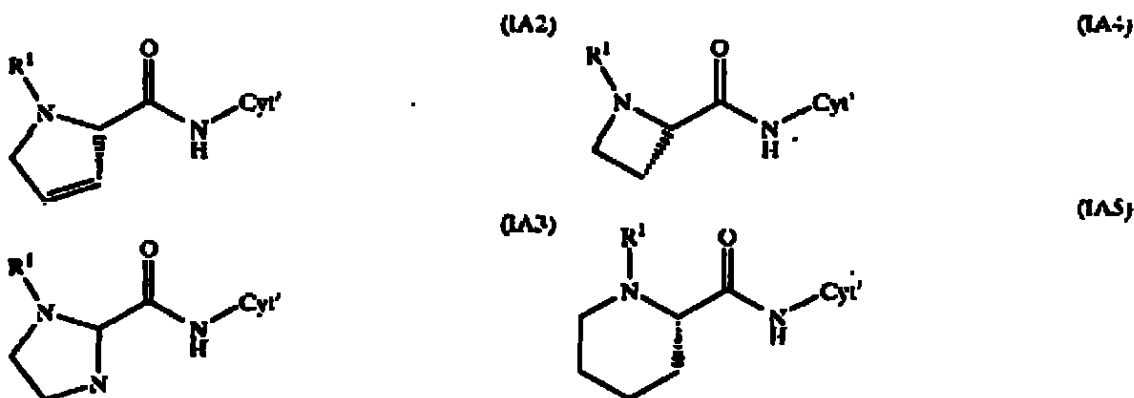
20 R^4 representa hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;

Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarabina, gemcitabina, azacitidina, 6-tioguanina, fludarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

10

6. Un compuesto seleccionado de las fórmulas IA2, IA3, IA4 y IA5

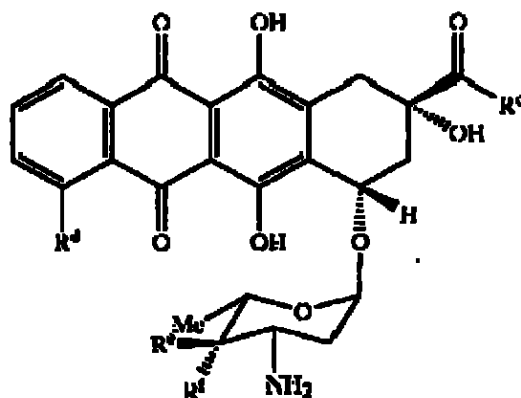


en donde R^1 representa un grupo aminoalcanoilo u oligopeptidoilo, cuya función amino N-terminal puede estar fijada a un grupo de protección terminal; en donde los términos aminoalcanoilo y oligopeptidoilo describen un radical al cual se fija, un aminoácido o un oligómero que comprende hasta 12 porciones de aminoácido, C-terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace amida; y

Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)

15

20



en donde

R^e representa C₁₋₈-alquilo, C₁-C₆, hidroxialquilo C₁₋₈ o C₁₋₈ alcanoiloxi C₁₋₈-alquilo;

R^d representa hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₈ alcoxi;

5 Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

análogos de metotrexato tales como metotrexato, prítrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina, 6-tioguanina, fluridarabina o 2-deoxicóformicina, y análogos de otros
10 agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ representa un grupo aminoalcanolilo o un grupo oligopeptidilo que se derivan de glicina (Gly), o las D o L de alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp), cisteína (Cys), metionina (Met), serina (Ser), treonina (Thr), lisina (Lys), arginina (Arg), histidina
20 (His), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), asparagina (Asn), glutamina (Gln), prolina (Pro), trans-4-hidroxi-prolina (Hyp), 5-hidroxi-lisina (Hyl), norleucina (Nle), 5-hidroxinorleucina (Hyn), 6-hidroxinorleucina, ornitina o ciclohexilglicina (Chg), con la

condición de que están excluidos grupos oligopeptídicos con más de tres unidades aminoácido, en donde un grupo Gln está directamente enlazados a un grupo Ser.

267

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la unidad A se deriva de L-prolina, glicina, L-norleucina, L-ciclohexilglicina, L-5-hidroxinorleucina, L-6-hidroxinorleucina, L-6-hidroxisina, L-arginina o L-lisina.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

10 en donde R¹ es un grupo seleccionado de las fórmulas (1) a (34):

H-Chg	(1)	H-Tle	(18)
H-Lys	(2)	H-Hyl	(19)
H-Nle	(3)	H-Hse	(20)
H-Ala	(4)	Cg-Gly	(21)
H-Hyn	(5)	Cg-Nle	(22)
H-Pro	(6)	Cg-Val	(23)
H-Phg	(7)	Cg-Met	(24)
H-Gln	(8)	H-Xxx-Lys	(25)
H-trans-Hyp	(9)	H-Xxx-Hyn	(26)
H-Val	(10)	H-Xxx-Pro	(27)
H-Cha	(11)	H-Xxx-His	(28)
H-Met	(12)	H-Xxx-Met	(29)
H-Nva	(13)	H-Xxx-Ala	(30)
H-Met(O)	(14)	Cg-Xxx-Hyn	(31)
H-β-Cpa	(15)	Cg-Xxx-Ala-Gly	(32)
H-Ile	(16)	Cg-(Xxx) _m -Xxx-Ala-Gly	(33)
H-Ser	(17)	Cg-(Xaa) _m -Xaa-Gly	(34)

en donde

Cg representa un átomo de hidrógeno o un grupo de protección terminal seleccionado de benzoiloxicarbonilo, fenilacetilo, fenilmetilsulfonilo y bencilaminocarbonilo;

Cha representa un resto derivado de ciclohexilalanina;

Nva representa un resto derivado de L-norvalina;

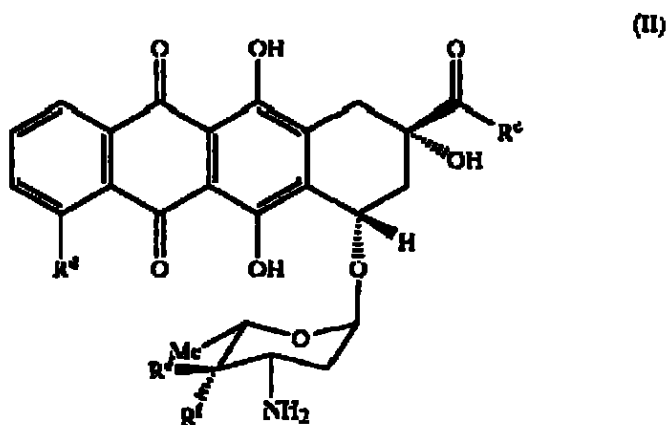
Hse representa un resto derivado de homo-serina

Xaa y Xxx representan cada uno un resto derivado de un ácido aminocarboxílico; y m

5 es un número entero de 1 a 6.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los restos ácido aminoalcanoico existen en la configuración (L).

10 11. Un compuesto de un cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde -NR⁴- Cyt' es un derivado de antraciclina de fórmula (II)



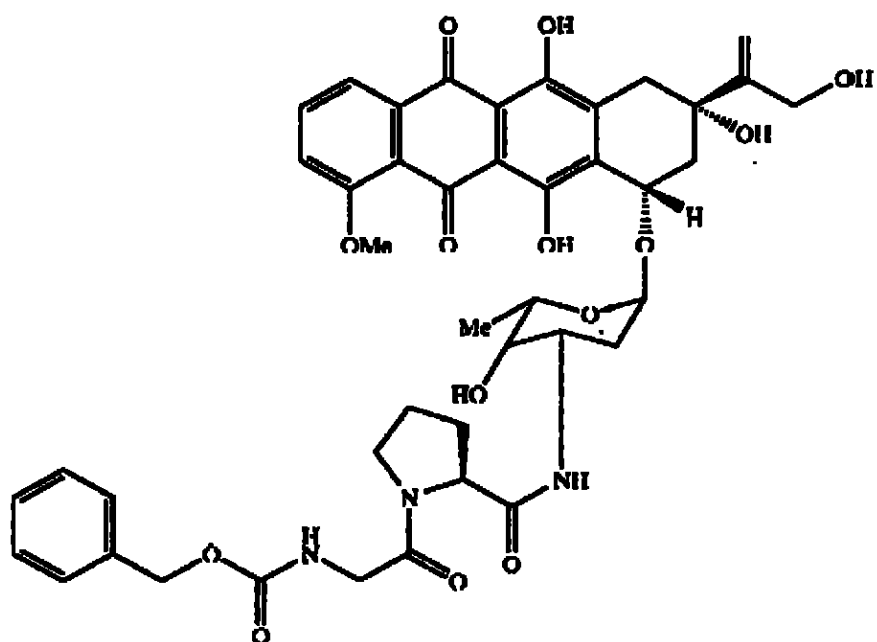
en donde

R^e representa C₁₋₆-alquilo, C₁-C₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o C₁₋₆ alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo;

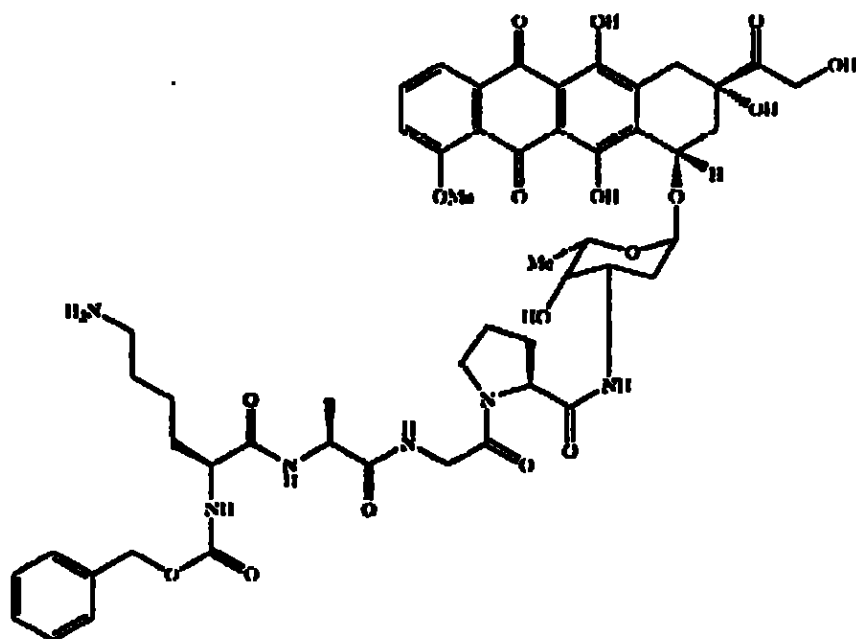
15 R^d representa hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₆ alcoxi;

Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

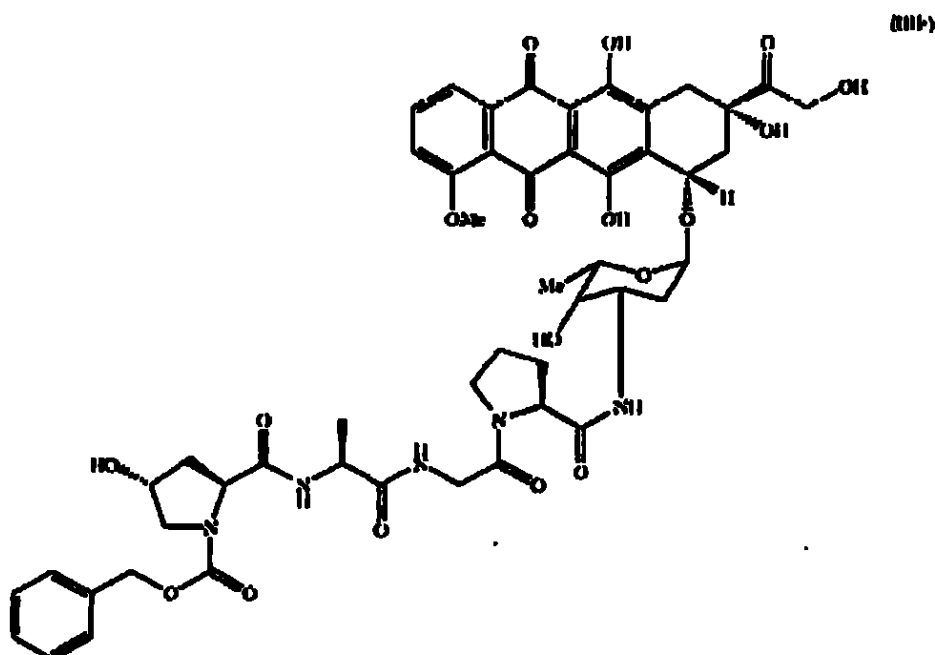
12. Un compuesto de la reivindicación 11, seleccionado de las fórmulas (IIIA) a
20 (IIIF):



(III A)



(III B)



13. El profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco mediante la acción catalítica de PAFa, teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por PAFa, y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicas.

14. El profármaco de la reivindicación 13, que comprende una parte oligómera que comprende hasta 13 residuos aminocarboxílicos y una parte citotóxica o citostática, en donde el residuo aminocarboxílico C-terminal de la parte oligómera es un aminoácido cíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado con benzo o ciclohexano, y la función carboxi C-terminal está enlazada a la parte citotóxica o citostática mediante un enlace amida.

15. El profármaco de la reivindicación 14, en donde el residuo aminocarboxílico C-terminal se selecciona de D-prolina, L-prolina, D-hidroxiprolina y L-hidroxiprolina.

16. El profármaco de la reivindicación 15, en donde la parte oligómera comprende dos, tres o cuatro residuos ácido aminocarboxílico.

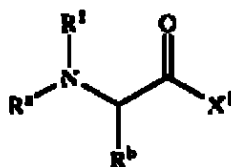
17. El profármaco de la reivindicación 14, 15 ó 16, en donde la función amino N-terminal está protegida por un grupo de protección terminal.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso
5 médico.

19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

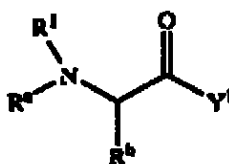
10

20. Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (V)



15 en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, X^1 representa OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino, se hace reaccionar con un compuesto $HN(R^4)\text{-Cyt}'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático y R^4 es como se define en la reivindicación 1.

20 21. Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VI)

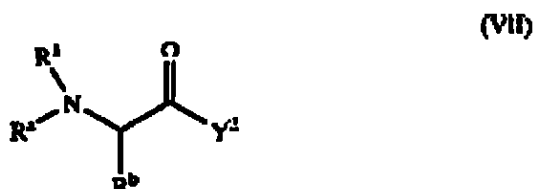


(VI)

272

en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, Y^1 representa $L-COX^2$, en donde L es un residuo de enlazador, y X^2 representa OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino o un grupo hidroxil, se hace reaccionar con un compuesto H_2N-Cyt' o con un compuesto $HO-Cyt'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático.

22. Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VII)



en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, Y^2 representa $L-OH$ o $L-NH_2$, donde L es un residuo de enlazador,

se hace reaccionar con un compuesto $X^3OC-Cyt'$ o con un compuesto X^3 puede ser OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino o un grupo hidroxil, y en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático.

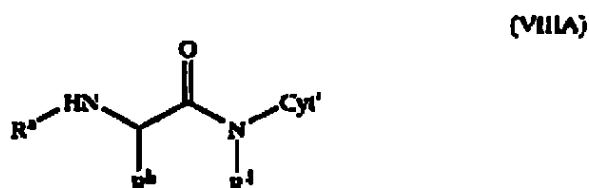
23. Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VIII)



en donde PG^1 es un grupo protector y los otros sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente,

27319.

se hace reaccionar con un compuesto $\text{HN}(\text{R}^4)\text{-Cyt}'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; a continuación, el grupo protector PG^1 se separa y el compuesto resultante de fórmula (VIII A)

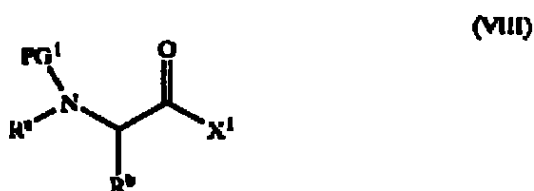


- 5 se hace reaccionar subsiguientemente con un compuesto $\text{PG}^2\text{-A-X}^4$, en donde PG^2 es un grupo protector y X^4 representa OH o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino;
- y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga el compuesto completo.

10

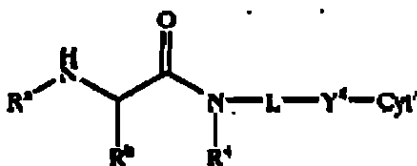
24. Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de fórmula $\text{PG}^3\text{-N}(\text{R}^4)\text{-L-COX}^3$, en donde PG^3 es un grupo protector y los otros sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente,

- 15 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{Y}^4\text{-Cyt}'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; e Y^4 representa H_2N o HO;
- a continuación se separa el grupo protector PG^3 ; y el compuesto $\text{HN}(\text{R}^4)\text{-L-Y}^4\text{-Cyt}'$ resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VIII)



20

a continuación se separa el grupo protector PG^1 y el compuesto resultante de fórmula



se hace reaccionar a continuación con un compuesto $\text{PG}^4\text{-A-X}^4$, en donde

PG^4 es un grupo de protección, y X^4 puede ser OH, o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino;

5 y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga la molécula completa.

25. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula $\text{PG}^5\text{-N(R}^4\text{)-L-Y}^5$, en donde

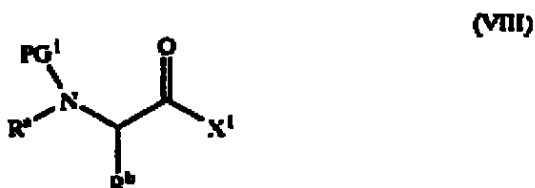
10 PG^5 representa un grupo protector, Y^5 representa OH o NH_2 y los sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{X}^5\text{OC-Cyt}'$, en donde

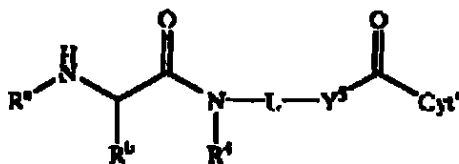
Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático,

y X^5 es OH o un grupo lábil adecuado;

15 a continuación se separa el grupo protector PG^5 ; y el compuesto $\text{HN(R}^4\text{)-L-Y}^5\text{-CO-Cyt}'$ resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VIII)



a continuación se separa el grupo protector y el compuesto resultante



20 se hace reaccionar a continuación con un compuesto $\text{PG}^2\text{-A-X}^4$, en donde

2758

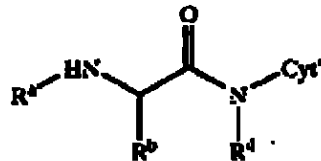
PG^2 es un grupo protector, y X^4 representa OH, o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino;

y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga la molécula completa.

5

26. Un compuesto de fórmula VIIIA

(VIIIA)

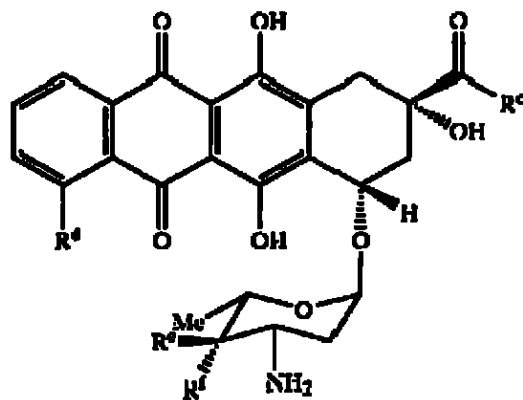


en donde R^a y R^b junto con el grupo interyacente N-C forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente benzo- o ciclohexano-
condensado, en el cual uno o dos grupos CH_2 pueden, también, ser reemplazados
mediante NH, O o S,

R^d representa H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; y

Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)

(II)



15

en donde

R^c representa C_{1-6} -alquilo, C_1-C_6 , hidroxialquilo C_{1-6} o C_{1-6} alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo;

R^d representa hidrógeno, hidroxil o C_{1-6} alcoxi;

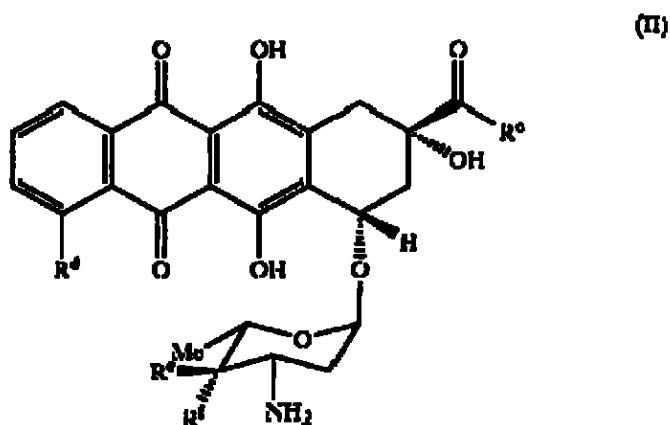
Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de

hidrógeno o un grupo hidroxil o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

20

análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina, 6-tioguanina, fludarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros
 5 agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

27. El profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco mediante la
 10 acción catalítica de PAF α , teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por PAF α , y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicas, y que es seleccionado del grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)



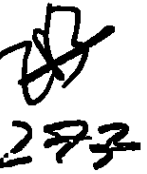
15 en donde

R^e representa C₁₋₆-alquilo, C₁-C₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o C₁₋₆ alcaniloilo C₁₋₆-alquilo;

R^f representa hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₆ alcoxi;

Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-ilo (OTHP); y

20 análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina,



azacitidina, 6-tioguanina, fluridarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

5

10

15

COLO 10903-801-039-2
COLO 13736-805-023-3
PRP/WPC13736ID-000555

284
275

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA D.C. JULIO 27 DE 2005
FOLIO 13736-805-023-3
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____
RECEIVED BY: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 55,981
FECHA : JULIO 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36494399	27/07/2005	5,341,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Bolo 13736-805-023-3

284

279

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N°

8381

REFERENCIA

Radicación

00 34117

Trámite

002

Evento

001

Actuación

430

Folios

002

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 34117, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 2-39
- . Ejemplos: folios 39-59
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 267-283
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 01.05.99, bajo el número 60/134136

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 27 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción. Dichos compuestos tienen un sitio de escisión que es reconocido por FAP-alfa.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 38/04

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

280 746

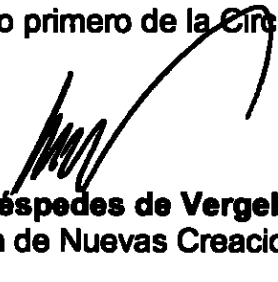
Teniendo en cuenta lo anterior, el significado de R1 en la reivindicación 1 es muy amplio y no define de manera específica la materia que se desea proteger, debido a que "grupo aminoalcanoilo u oligopeptidoilo" no define de manera inequívoca las porciones de aminoácidos o péptidos que se desean proteger e incluso pueden abarcar compuestos que no se encuentran descritos en la solicitud.

El contenido de las reivindicaciones 13-18 y 27 no es claro, ya que el término "profármaco" no define radicales específicos, ni las condiciones en que se convierte en fármaco, porque "condiciones fisiológicas" abarcan una serie muy amplia de transformaciones químicas que no se especifican en ninguna parte de la descripción.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1307	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--