

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ & COLOMBIA

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

283 784

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicación : 00034117 00000009

Folios: 22

Fecha (H): 2005-05-15 16:24:22

Trámite : 000 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESOLUCION

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 002

Evento: 001

Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 00034117

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, Emillio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes Identificado, me refiero al oficio número 8381, notificado por fijación en lista el 15 de Septiembre de 2005.

2. Mediante memorial radicado el 12 de Diciembre de 2005 solicité plazo de 30 días para responder el oficio No 8381.

3. Mediante el oficio número 8381 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:

3.1. Claridad de la Solicitud

"Considera su Despacho que 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 "aminoalcanolilo u oligopeptídolo" 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".

"Por otro lado, 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".

4. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 8381 de la manera siguiente:

4.1. Claridad de la solicitud

Presento nuevo capítulo reivindicatorio de 20 reivindicaciones que reemplazan las 27 presentadas originalmente en el cual se ha modificado la reivindicación 1. En este pliego reivindicatorio, el radical R1 está formado por grupos más específicos de tal forma que se define con claridad el compuesto a proteger.

Adicionalmente, las reivindicaciones 13 a 18 y 27 han sido eliminadas de modo que la objeción hecha por su Despacho sobre estas reivindicaciones ya no aplica.

Teniendo en cuenta que de esta manera he atendido a cabalidad las objeciones planteadas por su Despacho a la presente solicitud de patente respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de patente solicitado.

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

285th

- 5.1. Formulario de modificaciones
- 5.2. Recibo de pago por valor de \$95.000
- 5.3. Nuevo capítulo reivindicatorio

Bogotá, 03 ENE. 2006
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

 COLO 13736-805-023-3
JDF/JDF/ID-000608/WPC13736



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

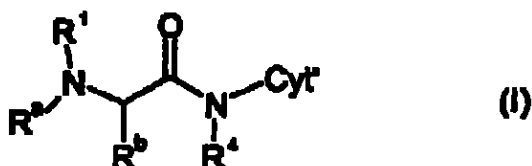
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

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: 548 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: cavelier@cavelier.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 con 20 reivindicaciones que reemplazan las 27 presentadas originalmente. La reivindicación 1 ha sido modificada, mientras que las reivindicaciones 13-18 y 27 han sido eliminadas. Por lo tanto, solicito que se realice el examen de patentabilidad sobre este nuevo pliego reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. 05-96,534 Fecha: 20 de Diciembre de 2005 06-176 03 de Enero de 2006	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ 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	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (1)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

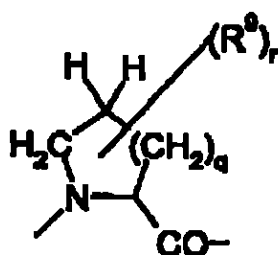
R1 representa un residuo de formula Cg-A, Cg-B-A or Cg-(D)m-B-A, en donde

Cg representa un grupo restringido seleccionado del grupo formado por R5_CO-, R5_Q CO-, R5.NH-CO-, R5 -SO2- o R5 -, donde R5 es un grupo sustituyente C1-C6-alkyl, C3Ca-cicloalquil, aril, aralquil o heteroaril opcional.

A es L-prolina, glicina, L-norleucina L-cyclohexilglicina, L-5-hydroxinorleucina L-6-hydroxinorleucina, L-5-hydroxilisina, L-arginina, o L-lisinico; y

B Y O cada uno independientemente representa moléculas derivadas de ácidos aminocarboxílicos de la fórmula $-\text{[N R}_6\text{_(X)p-CO]-}$ donde x representa CR7Ra y donde R6, R7 Y R8 cada uno independientemente representa un átomo de hidrogeno, un grupo sustituido alkyl C1-C6-, cicloalquil C3-Ca; aril o heteroaril opcional y p es 1, 2, 3,4, 5; o

B Y D cada uno independientemente representa moléculas derivadas de ácidos cíclicos amino de fórmula



Donde

R9 representa C1-C6-alquil OH, o NH₂,

m es un íntegro de 1 a 10;

q es 0, 1 o 2; y

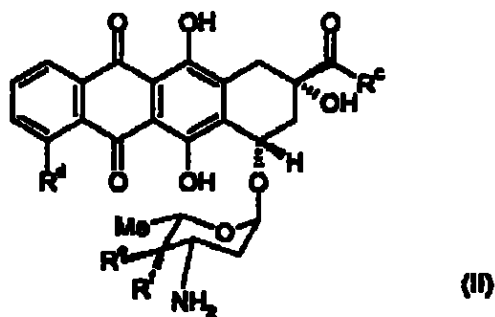
5 r es 0, 1 o 2;

Ra y Rb junto con el grupo interyacente N-C forma un sustituyente opcional, opcionalmente un anillo heterocíclico benzo- o ciclohexano-condensado de 3- a 7 miembros saturado o insaturado, en donde uno o dos grupos CH₂ también puede ser reemplazado por NH. O o S

10 R4 representa H, C1-C6- alquil. C3-C8- cicloalquil, aril o heteroaril; y

Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico seleccionado del grupo formado de derivados de antraciclina de fórmula (II)

20



25 donde

RC representa C1-C6 alquil, C1-C6 hydroxialquil o C1-C6 alcanoiloxi C1-C6 alquil;

Rd representa hidrogeno, hidroxi o C1-C6 alcoxi;

Uno de los radicales Re y Rf representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi o tetrahidropirano-2-iloxi (OTHP) Y

30 analogos de metotrexato tales como metrotexate, prítexima, trimetrexate o DDMP, melfalan, análogos de cisplatino como cisplatino, JM216, JM335. bis (platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina, 6-tioguanina, flurdarabina o 2-deoxicoformicina y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocampotecina, D,L

aminoglutetimida, trimetropin, pirimetamina, mitomocina C, mitoxantrona, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol; con la condición de que N²-acetyl-L-homocysteinyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-seril-N-[2,3,6-trideoxy-1-O-[(1,8,38)-1,2,3,4,6, 11-hexahidro-3,5, 12-trihidroxi-3 (hydroxiacetil)-1 Q-metoxi-6, 11-dioxo-1-naftacenil]-.alfa.-L-lyxo-hexopiranos-3-il]-L-prolinamida; y

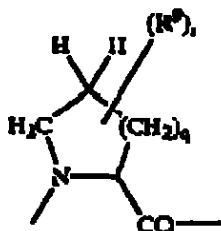
N²-acetyl-L-homocysteinyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-seril-L-seril-N-[2,3,6-trideoxy-1-O[(1,8,38)-1,2,3,4,6, 11-hexahidro-3,5, 12-trihidroxi-3-(hydroxiacetil)-1 Q-metoxi 6, 11 dioxo-1-naftacenil]-.alfa.-L-lyxo-hexopiranos-3-il]-L-prolinamida sean excluidos.

10

2 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ 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 R⁵-CO-, R⁵-O-CO-, R⁵-NH-CO-, R⁵-SO₂- O R⁵-, en donde R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, aralquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; A, B y D, cada uno independientemente, representan restos derivados de ácidos aminocarboxílicos de la fórmula -[NR⁶-(X)_p-CO]-, en donde X representa CR⁷R⁸ y en donde R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, 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



25

290

en donde

R^9 representa alquilo C_1-C_6 , OH o NH_2 ,

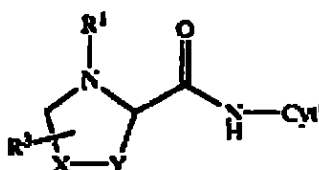
m es número entero de 1 a 10;

q es 0, 1 ó 2; y

5 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 R^2 y R^3 , en donde R^2 y R^3 , cada uno independientemente, representan un átomo de
10 hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -amino, dialquil C_1-C_6 -amino, alcoxi C_1-C_6 , tiol, alquil C_1-C_6 -tio, oxo, imino, fomilo, alcoxi C_1-C_5 -carbonilo, amino-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo.

4 Un compuesto de fórmula IA

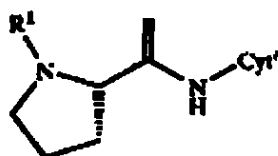


15

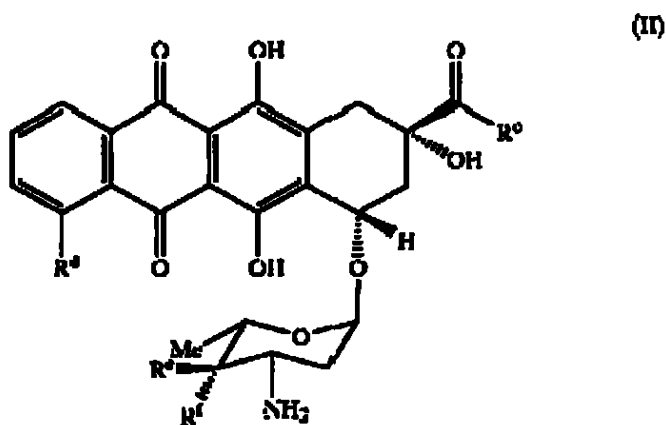
en donde R^2 , R^3 , R^4 , Cyt' son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

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

25 5 Un compuesto seleccionado de fórmula IA1

700
291

en donde R^1 representa un grupo aminoalcanoilo, di- o tri-peptidoilo, 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; seleccionados del grupo que consiste de grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)



10 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, hidroxilo o C_{1-3} alcoxi;

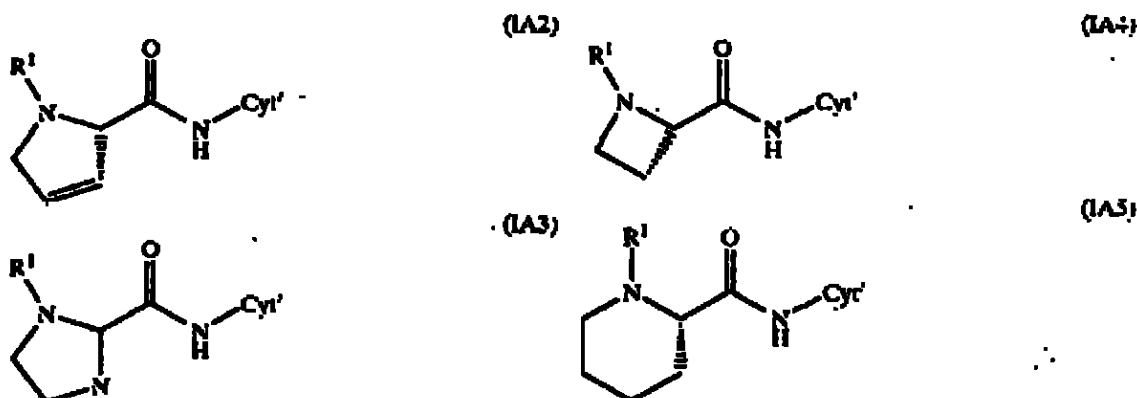
Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

15 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,

292

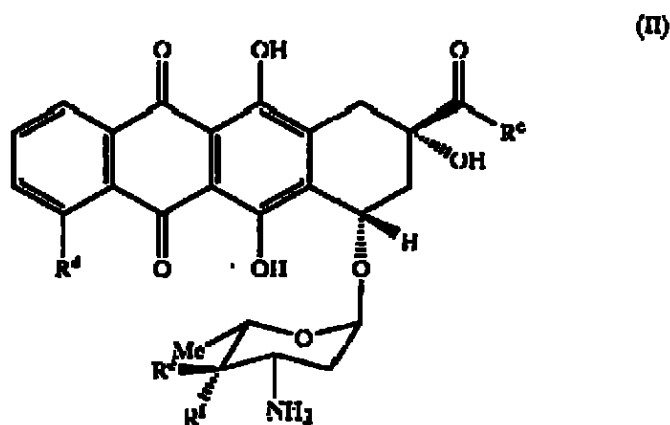
trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

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)



en donde

R^5 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 DDMP,

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-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-
10 fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 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),
15 isoleucina (Ile), fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp), cisteína (Cys), metionina (Met), serina (Ser), treonina (Thr), lisina (Lys), arginina (Arg), histidina (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, omitina o ciclohexilglicina (Chg), con la
20 condición de que están excluidos grupos oligopeptidilo con más de tres unidades aminoácido, en donde un grupo Gln está directamente enlazados a un grupo Ser.

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-
25 ciclohexilglicina, L-5-hidroxinorleucina, L-6-hidroxinorleucina, L-6-hidroxilisina, L-arginina o L-lisina.

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

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

5 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;

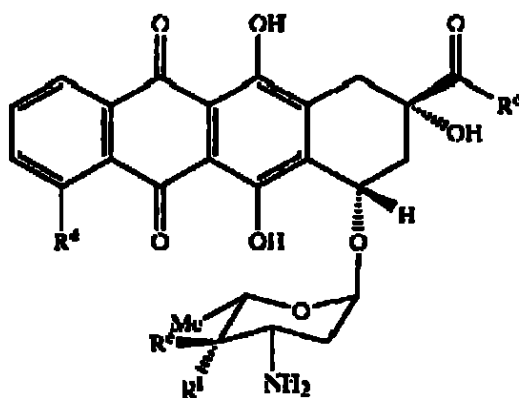
Nva representa un resto derivado de L-norvalina;

10 Hse representa un resto derivado de homo-serina

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

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



10 en donde

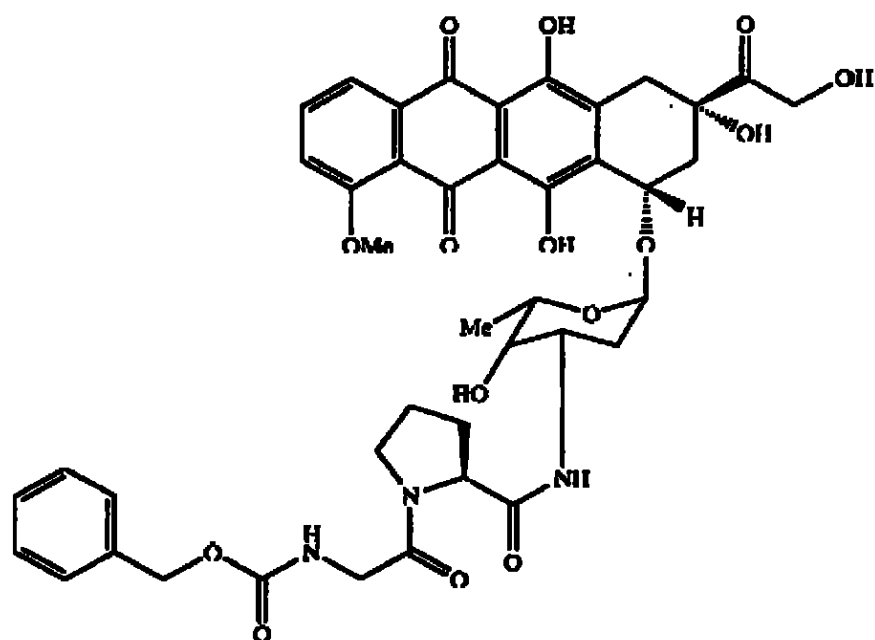
R^c representa C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o C₁₋₆ alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo;

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

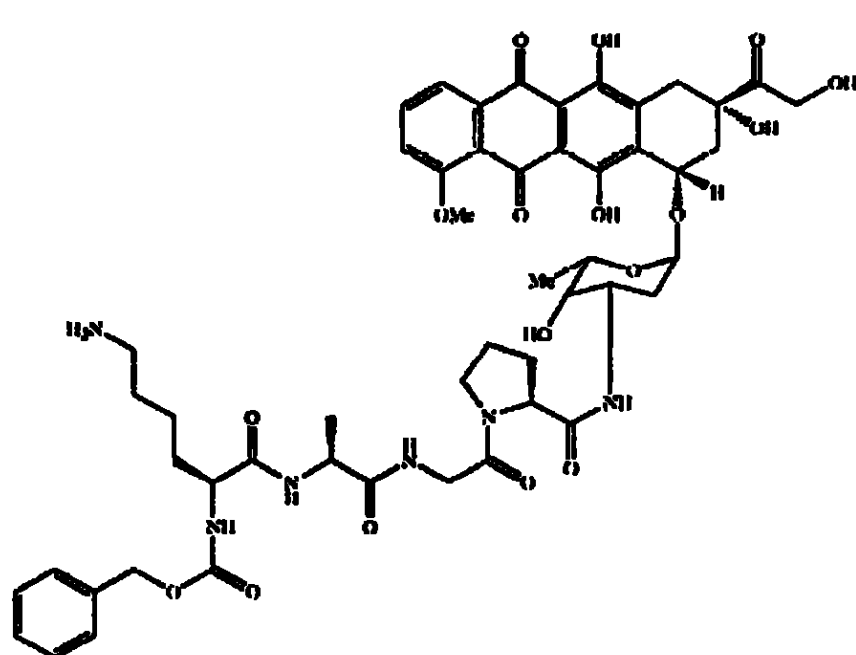
Uno de R^e y R^f representan un átomo de hidrógeno; y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o tetrahidrofuran-2-iloxi (OTHP); y

15

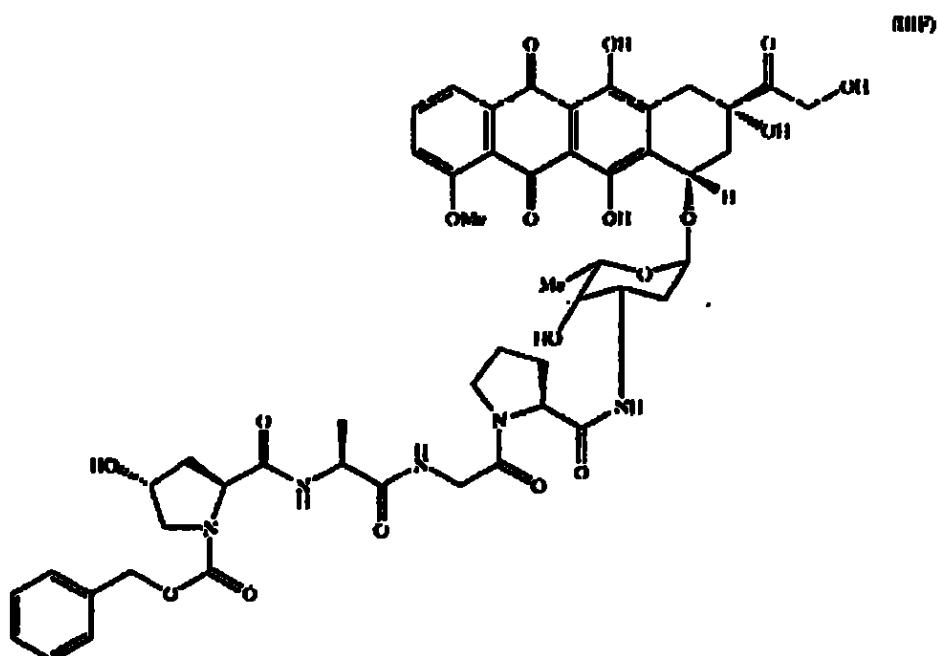
12 Un compuesto de la reivindicación 11, seleccionado de las fórmulas (IIIA) a (IIIF):



(III A)

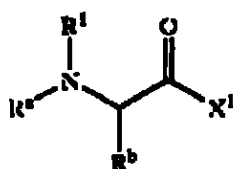


(III B)



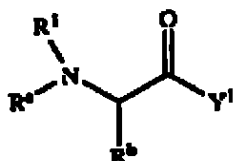
13 Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14 Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (V)



en donde R^1 , R^4 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.

15 Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VI)

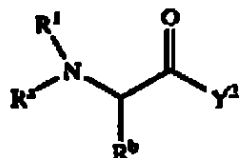


(VI)

5 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 hidroxilo, 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.

10

16 Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VII)



(VII)

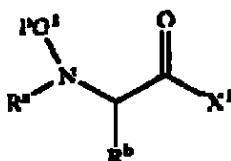
15 en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, Y^2 representa $L-OH$ o $L-NH_2$, donde L es un residuo de enlazador, se hace reaccionar con un compuesto $X^3OC-Cyt'$ o con un compuesto X^3 puede ser OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino o un grupo hidroxilo, y en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático.

20

17 Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VIII)

305-
299

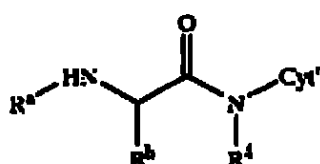
(VIII)



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

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)

(VIII A)



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.

18 Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 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,

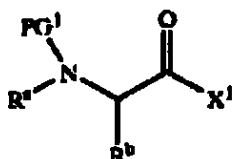
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{Y}^4\text{-Cyt}'$, en donde

Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; e Y^4 representa H_2N o HO;

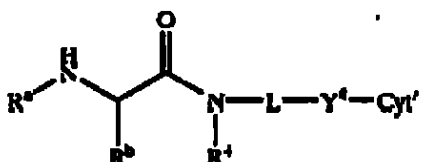
a continuación se separa el grupo protector PG^3 ; y el compuesto $\text{HN}(\text{R}^4)\text{-L-Y}^4\text{-Cyt}'$ resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VIII)

1258
300

(VIII)



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



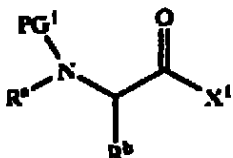
- 5 se hace reaccionar a continuación con un compuesto $\text{PG}^4\text{-A-X}^4$, en donde PG^4 es un grupo de protección, y X^4 puede ser OH, o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino; y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga la molécula completa.

10

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

- 15 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; 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)

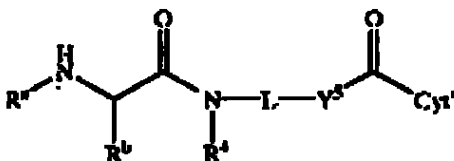
(VIII)



20

a continuación se separa el grupo protector y el compuesto resultante

301
301

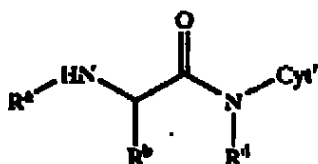


se hace reaccionar a continuación con un compuesto $\text{PG}^2\text{-A-X}^4$, en donde PG^2 es un grupo protector, y X^4 representa OH, o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino;

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

20 Un compuesto de fórmula VIIIA

(VIIIA)

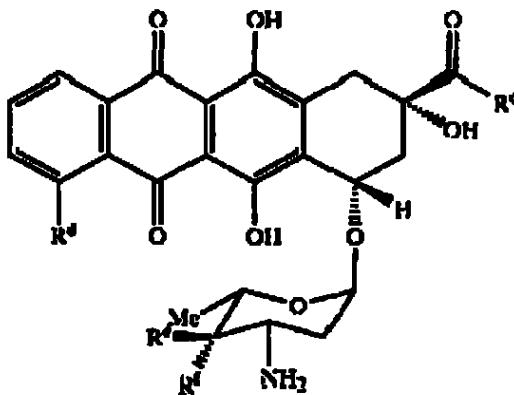


10 en donde R^a y R^b junto con el grupo interyacente N-C forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente benzo- o ciclohexano-condensado, en el cual uno o dos grupos CH_2 pueden, también, ser reemplazados mediante NH, O o S,

R^c representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo o heteroarilo; y

15 Cyt^1 representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de derivados de antraciclina de fórmula (II)

(II)



en donde

308
302

R^c representa C_{1-8} -alquilo, C_1-C_8 , hidroxialquilo C_{1-8} o C_{1-8} alcanoiloxi C_{1-8} -alquilo;

R^d representa hidrógeno, hidroxilo o C_{1-8} 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

- 5 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
- 10 agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

COLO 13736 805 023 3

JDF/ID613/WPC13736

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 176
FECHA : ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00034117 000000009 Folios: 22
Fecha (Vno): 2006-01-05 16:24:12
Procedimiento : 002 PREVENCIÓN D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27483194	03/01/2006	41,063,280.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	10,500.00
	TOTAL :	10,500.

SOM: DIEZ MIL QUINIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0610 13726-805-023-3

304

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00004117 00000009 Folios: 22
Fecha (AMD): 2005-01-05 16:24:22
Trámite: 002 PALENAS 0 1 RENOVACIÓN 444 REPUESTO
Dependencia: 0026 DIVISION DE MARCAS Y DENOMINACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA: 05 - 96.334
FECHA: DICIEMBRE 20 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44002237	20/12/2005	37,864,400.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020 13736-805-0233

305 7H

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

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de Invención N° 00 34117, realizado según el artículo 48 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 293-308
- . 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 20 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 establece 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"*

Teniendo en cuenta lo anterior y gracias al nuevo capítulo reivindicatorio presentado, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

306 312

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, no se encontraron documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 14.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 20 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El estado de la técnica revela compuestos que tienen acción sobre FAP, pero no los compuestos de urea de la presente solicitud que presentan una mayor afinidad y estabilidad, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de compuestos.

En conclusión, los compuestos de las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

307 313

Evaluación de la aplicación Industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-20 (folios 293-308) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 0083	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--	--

Nota: Teniendo en cuenta el contenido de la solicitud, se cambia el título a *"Compuestos antitumorales activados por PAF que comprenden un grupo aminoácido cíclico y un grupo citotóxico, y su método de síntesis"*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 187?

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

28458

Rad. N° 00-34117

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00034117 del día 11 de mayo del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 285 y 286 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00034117 00000009 del 05 de enero del 2006, atendió oportunamente el requerimiento formulado dentro del período de promoga concedido, presentando nuevos folios 293 a 308, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 20 contenidas en los folios 293 a 308, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido, se hace necesario modificar el título de

309
A
315

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 187?

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28458

Rad. N° 00-34117

la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS ANTITUMORALES ACTIVADOS POR PAF QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOACIDO CICLICO Y UN GRUPO CITOTOXICO, Y SU METODO DE SINTESIS".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" COMPUESTOS ANTITUMORALES ACTIVADOS POR PAF QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOACIDO CICLICO Y UN GRUPO CITOTOXICO, Y SU METODO DE SINTESIS "

Clasificación IPC: A 61 K 38/04.

Reivindicación(es): 1 a 20

Follo(s): 293 a 308.

Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

Domicilio(s): Ingelheim, Alemania.

Inventor(es): John-Edward Park, Wolfgang J. Rettig, Martin Lenter, Stefan Peters, Pilar Garin-Chesa, Jürgen Mack, Dietmar Leipert y Raymond A. Firestone.

Prioridad N° 60/134,136 **Fecha:** 14 de mayo de 1999 **País:** US.

Vigente desde: 11 de mayo del 2000 **Hasta:** 11 de mayo de 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 9800-810 185
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

310 211
R

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 1872

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

28458

Rad. N° 00-34117

Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

ABORTE 1700 POR CONCEPTO DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

31 ENE. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá, D.C.

202021

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SECRETARIA GENERAL

El 07 FEB 2006 notifique personalmente el contenido

De la presente providencia a **EMILIO FERRERO**

Identificada con la C.C. No. **C.C. N° 458.019** de Usaquen

Entregándole copia de la misma e informándole que **N° 31.929**

Procede el recurso de reposición ante el **N° 31.929**

Dentro de los (5) días hábiles siguientes a la presente

Notificación

