

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No.7A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

254

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097375- -00016-0000
Fee: 2007-02-05 14:44:20 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Ref.: Expediente No. 00.097.375

Solicitud de Patente de Invención para:

**"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO
CON EFECTO ANTITUMORAL"**

Solicitante: ZENTARIS AG

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 10973 notificado por estado del 28 DE SEPTIEMBRE DE 2006 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

1. Título de la solicitud

En primer lugar, presento un nuevo título el cual se encuentra más acorde con el objeto reivindicado en la presente invención:

"Derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico"

2. Claridad

En cuanto a la claridad de la solicitud, presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones donde se han especificado de forma más clara los

sustituyentes de tal forma que los compuestos reivindicados corresponden a los compuestos relacionados en los ejemplos presentados en los anexos I y II para los cuales se ha demostrado elevada actividad antitumoral.

Para mayor claridad, los compuestos relacionados en los ensayos y sus sustituyentes tienen el siguiente alcance mínimo:

R nitro, amino, acetilamino, benzoilamino, fenil, etc

R1 hidrógeno, bencilo

R2 piridilo

R3, R4 hidrógeno

Z oxígeno

De acuerdo a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la objeción por claridad se debe tener como superada.

3. Reivindicaciones de Segundo uso:

Sobre este punto quiero poner de presente que la solicitud WO99/55696 describe derivados de hidroxindol en los cuales el grupo indol se encuentra sustituido por lo menos por un grupo hidroxil. Por el contrario, en la presente solicitud los sustituyentes R3 y R4 no representan en ningún caso el grupo hidroxil. Por lo tanto, es evidente que se trata de compuestos claramente diferentes.

En consecuencia, los compuestos reivindicados en la presente solicitud no han sido descritos en el arte previo y por lo tanto, se describe por primera vez su uso como agentes terapéuticos antitumorales.

4. Novedad

El documento WO99/55696 describe derivados de hidroxindol los cuales NO se reivindican en la presente solicitud.

Por lo tanto, la opinión del examinador respecto a que al hacer los reemplazos en los sustituyentes variables del compuesto de fórmula I de la presente solicitud resultan algunos de los compuestos revelados en WO99/55696 es incorrecta. Es más, la definición de los compuestos de fórmula I de la presente invención no prevé que los sustituyentes R3 y R4 sean en ningún caso el grupo hidroxil. Por lo tanto, dada la

evidente diferencia entre los compuestos de fórmula I de la presente invención en relación a los compuestos descritos en WO99/5589 se puede concluir que los compuestos acá reivindicados son novedosos en vista del documento D1.

5. Nivel Inventivo

En cuanto al nivel inventivo, el problema técnico que resuelve la presente solicitud consiste en proveer nuevos compuestos de la serie del ácido indol-3-il-glicoxílico con efecto antitumoral. Si bien es cierto que la presente invención y el documento WO99/55896 definen compuestos estructuralmente cercanos con una estructura básica representada por un grupo indol y un grupo glioxilamida en la posición 3 de dicho anillo, a través de los datos biológicos incluidos en la presente solicitud y de los datos comparativos con los compuestos del documento WO99/51224 igualmente parecidos, resulta claro que un efecto biológico modificado no depende de una estructura básica sino que la mejora de un efecto biológico a menudo se origina sólo en un cambio menor efectuado en un determinado sustituyente.

Por otro lado, la solicitud de patente WO99/55896 no revela una aplicación antitumoral aunque se revela una estructura básica de indol y un resto de glioxilamida. Los compuestos allí revelados condicionados posiblemente por el sustituyente hidroxil NO presentan acción antitumoral sino solo una inhibición de la 4-fosfodiesterasa e influencia sobre los eosinófilos.

Por lo tanto, resulta sorprendente a partir del documento WO99/55896 que los compuestos de la presente solicitud no presenten una actividad inhibitoria de la 4 fosfodiesterasa ni tampoco efecto sobre los eosinófilos sino una actividad inhibitoria XTT y por ende una actividad antitumoral.

Por otro lado, quiero poner de presente que los ejemplos adicionales incluidos en los anexos I y II se encuentran comprendidos dentro del alcance de la fórmula general I y representados por los sustituyentes que allí se definen.

Por otra parte, estos compuestos adicionales comprendidos en el alcance de la fórmula general (I) en la mayoría de los resultados muestran, al igual que los compuestos de los ejemplos un efecto mejorado cuando se les compara con los compuestos del documento WO99/51224.

3. ANEXOS

- Nuevo Capítulo Reivindicatorio
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago

4. CONCLUSION

Con la modificación efectuada al capítulo reivindicatorio y con los argumentos dados, se supera las observaciones de claridad, novedad y nivel inventivo. Por lo tanto, se puede concluir que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se continúe con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A - 09 - Santa Fe de Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Bogotá, D.C., 15 de 11 de 2017

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
② SOLICITANTE	Nombre: ZENTARIS GMBH Dirección: Welschmüllerstrasse 60, D-60314 Frankfurt am Main, ALEMANIA Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main, ALEMANIA Lugar de Constitución: ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ Otro: ☐ Cual: Número:
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A. Dirección: CALLE 94A No. 7A-09 Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 07 06 E-mail: info@castellanosyco.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ Otro: ☐ Cual: Número 39'779.654 TPA 70.819
④ Número de Expediente: 00.097.375		
⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada: Con el fin de atender a las observaciones del examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio		
⑥ Comprobante de pago No. 07-1,541 Fecha Enero 8 de 2007		
⑦ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☒ Nuevo capítulo reivindicatorio		
⑧ NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A. FIRMA <i>Margarita Castellanos A.</i> CC 39'779.654 Uesquén - TPA 70.819 CSJ		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - MCA/gcb - P0668/4801		

- 5 FEB 2007

5044
259

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,541
FECHA : ENERO 9 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097375- -00016-0000
Fee: 2007-02-05 14:44:20 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Env: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

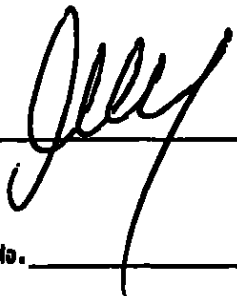
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50966918	09/01/2007	3,416,000.00

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

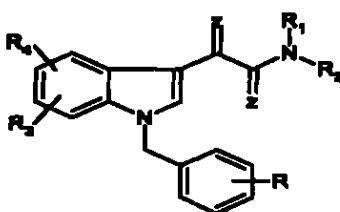
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	6 99,000.

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico con efecto antitumoral de fórmula general 1



Fórmula 1

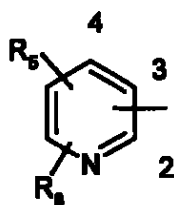
donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = nitro, amino,

R₁ = hidrógeno,

R₁ es, además, el grupo benciloxycarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxycarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcoxycarbonil - amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N - óxido



Fórmula 2

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R₅ y R₆. Los radicales R₅ y R₆ en la fórmula 2 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado (C₁ - C₆) - alquilo y el significado (C₃ - C₇) - cicloalquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxycarbonilamino así como el grupo carboxialquilo, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.

R₂

R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno

Z es O

2. Derivado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)
3. Derivado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] - glioxílico (D - 68836)
4. Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 como sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, en especial ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxilo - etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.

5. **Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 con un contenido de uno o más de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastos, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.**
6. **Un procedimiento para preparar un medicamento antitumoral que comprende combinar un compuesto de la reivindicación 1 con excipientes, portadores o diluyentes fisiológicamente aceptables.**

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00097375	Fecha de presentación	22-12-2000
Nº Prioridad	DE 19862300.7	Fecha de Prioridad	23-12-1999

Palabras clave	
----------------	--

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/4045

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES		
EP 1240157	5-07-2001	
WO 0147913	5-07-2001	
Patente Original	EP 1240157	11-02-2004

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO 9951224	—	—
WO 9955896	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 6
WO 9943854	—	—
WP 9809946	—	—
DE 19836150	—	—

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	2º art. 45: 19-09-2006
------------------	------------------------

264

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00097375	Fecha de presentación	22-12-2000
Nº Prioridad	DE 19862300.7	Fecha de Prioridad	23-12-1999

Palabras clave	
----------------	--

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/4045

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES		
EP 1240157	5-07-2001	
WO 0147913	5-07-2001	
Patente Original	EP 1240157	11-02-2004

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO 9851224 - Tablas 1, 2.		
WO 9955696		
WO 9943654		
WO 9809946; DE19636450		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Art. 45: 4-05-2006
------------------	--------------------