

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 13-13434- -2                                 | FECHA: 2013-12-13 17:32:52                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 8                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto:      Radicación:      13-13434- -2  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    23097  
                 Folios:                    8

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/IB2011/053310 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 25/07/2011        |            |   |                               |  |

1. Documentos estudiados

|                  |                                 |                  |
|------------------|---------------------------------|------------------|
| Descripción:     | Radicado N°13-013434-00000-0000 | Enero 24 de 2013 |
| Reivindicaciones | Radicado N°13-013434-00000-0000 | Enero 24 de 2013 |
| Prioridad:       | FR 1056103                      | Julio 26 de 2010 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

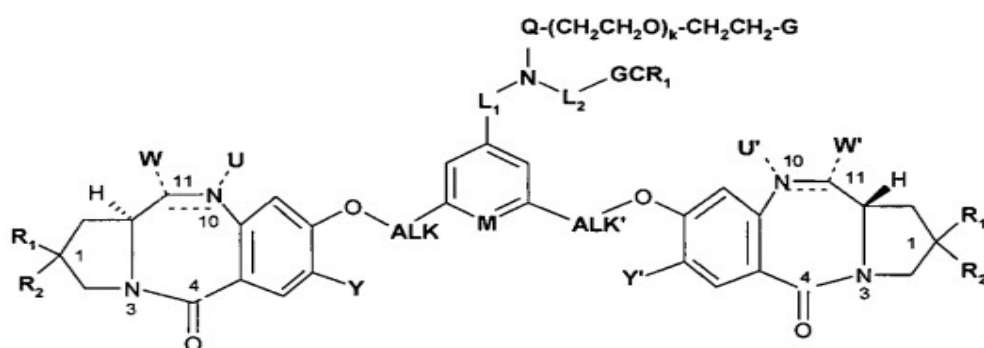
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio presente en el Radicado N°13-013434-00000-0000 está compuesto por 29 reivindicaciones será estudiado en su totalidad, porque se incluye el pago por las reivindicaciones adicionales 11 a 29, de acuerdo con el recibo presente en la página 98 del Radicado N°13-013434-00000-0000.

Título de la solicitud: “Derivados anticancerígenos, su preparación y su aplicación en terapéutica”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos con actividad anticancerígena.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de dimeros de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina, con actividad anticancerígena, por su unión covalente al ADN de las células cancerosas.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P35/00; C07D487/04.

#### 4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486, literal d)

El objeto de las reivindicaciones 27 a 29 no es patentable, de acuerdo con el artículo citado.

#### 5. Reivindicaciones relativas al uso o a un segundo uso (Arts. 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 19 a 24 y 26 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14.

#### 6. De la Solicitud de la Patente

##### Título

El título de la presente solicitud se considera muy general y ambiguo, porque al mencionar “agentes anticancerígenos” se define el objeto de la invención por su actividad más no por su conformación. Además, dentro del mismo se incluye una cantidad indefinida de compuestos los cuales no hacen parte del objeto de la presente invención. Se observa que los compuestos de la presente invención son derivados de bis - 1, 6 - (4 - oxo pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin - 8 - iloxialquil) piridina. Se solicita modificar el título de la presente invención de acuerdo con las observaciones anteriores. Además, se solicita omitir lo relacionado con el uso y con su aplicación.

**Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Las reivindicación 1 no es clara ni concisa, porque la estructura posee una cantidad muy amplia de sustituyentes, los cuales a su vez se remiten a otros sustituyentes que se consideran amplios y no son evidentes en la estructura de la Fórmula I, los cuales generan confusión para entender la estructura (Por ejemplo, al mencionar que GCR<sub>1</sub> es SZ<sub>a</sub> o COZ<sub>b</sub>R<sub>b</sub>; G es NRR´; L<sub>1</sub> es D-ALK(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Además, se mencionan sustituyentes de manera general e indefinida tales como arilo o heteroarilo y se mencionan sustituyentes los cuales, a pesar de ser una restricción de una generalidad, son muy amplios, tales como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilenio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>), (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub> con i = 1 – 40, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>j</sub> con j = 1 – 40, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>k</sub> con k = 1 – 40) y adicionalmente se menciona que los sustituyentes de la Fórmula I pueden ser OR, COOR, OCONRR´, SR, SOR, SOOR, NRSOOR´, NRR´, entre muchos más, se constituye que a partir de los sustituyentes planteados, se obtiene una cantidad indefinida de posibles compuestos, de tal manera que se incrementa de manera notoria la complejidad de la presenta solicitud y por lo tanto, no es posible definir de forma certera el verdadero alcance de lo que se desea proteger. Por lo tanto, se solicita realizar una restricción muchísimo más razonable de los sustituyentes de la presente invención, de tal forma que a partir de estos se obtengan los compuestos sintetizados, probados y que representan la solución al problema técnico planteado dentro de la presente invención. Se solicita mencionar específicamente los sustituyentes empleados (por ejemplo, en vez de mencionar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mencionar si es metil, etil, isopropil, butil; en vez de mencionar arilo, mencionar si es fenil, naftil, indenil, antranil, fenantril; así mismo con los demás sustituyentes). Es cierto que un inventor esta en el pleno derecho de proteger su invención en la extensión que desee siempre y cuando se conserve un único concepto inventivo, sin embargo, el artículo 30 de la Decisión 486 determina que las reivindicaciones que definen una invención deben ser claras, concisas y estar plenamente detalladas en el capítulo descriptivo. Se sugiere al solicitante realizar dicha restricción, de acuerdo a lo que se muestra en la siguiente tabla:

| Sustituyente                                                           | Soportado en la descripción                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doble enlace<br>N <sup>10</sup> – C <sup>11</sup>                      | Presente                                                                                                                                                                                                                      |
| M                                                                      | N                                                                                                                                                                                                                             |
| U y U´                                                                 | Ausentes                                                                                                                                                                                                                      |
| W y W´                                                                 | H                                                                                                                                                                                                                             |
| R <sup>1</sup> + R <sup>2</sup> y<br>R <sup>1´</sup> + R <sup>2´</sup> | =CH <sub>2</sub> , =CH – CH <sub>3</sub> ,                                                                                                                                                                                    |
| Y e Y´                                                                 | OCH <sub>3</sub> ,                                                                                                                                                                                                            |
| ALK y ALK´                                                             | CH <sub>2</sub> ,                                                                                                                                                                                                             |
| L <sub>1</sub>                                                         | Enlace, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ,                                                                            |
| L <sub>2</sub>                                                         | CH <sup>2</sup> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> , |
| GCR <sub>1</sub>                                                       | SH, SCH <sub>3</sub> , SSCH <sub>3</sub> , COOH, COOCH <sub>3</sub> ,COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,  ,                             |
| Q                                                                      | Enlace, CO,                                                                                                                                                                                                                   |
| k                                                                      | 0, 2, 3, 4, 5                                                                                                                                                                                                                 |
| G                                                                      | OCH <sub>3</sub> , N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , morfolin – 4 – il,                                                                                                                                                      |

Para la reivindicación 5, se solicita especificar que Y e Y´ es metoxi, de acuerdo con la preferencia establecida por el inventor.

Para la reivindicación 7, mencionar los valores específicos de j, de acuerdo con lo establecido en la tabla anterior.

Para la reivindicación 8, mencionar los sustituyentes específicos de G, de acuerdo con lo establecido en la tabla anterior.

Para las reivindicaciones 9 y 10, mencionar los sustituyentes específicos de  $L_1$  y  $L_2$ , de acuerdo con lo establecido en la tabla anterior.

Para la reivindicación 12, mencionar los sustituyentes específicos de  $GCR_1$ , de acuerdo con lo establecido en la tabla anterior.

La reivindicación 14 no es clara ni concisa, porque se menciona términos generales tales como “opcionalmente tamponada”, “agente de selección de diana”, “agente de modificación”, entre otros. Se solicita hacer claridad sobre estos términos,

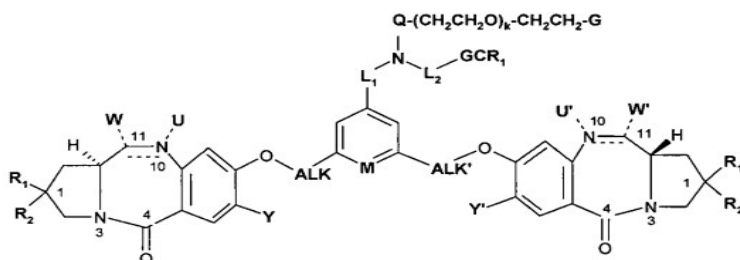
Se solicita eliminar las reivindicación 17, porque al mencionar un “conjugado susceptible de ser obtenido por el procedimiento de las reivindicaciones 14 a 16”, se refiere a los compuestos ya mencionados en las reivindicaciones 1 a 13.

La reivindicación 18 no es clara, porque al mencionar “Disolución del conjugado obtenido de acuerdo con la reivindicación 17”, no se sabe si la disolución es una composición farmacéutica o es el paso final del proceso de síntesis de las reivindicaciones 14 a 16. Se solicita realizar la respectiva aclaración, de tal manera que si la disolución es una composición farmacéutica, redactar mejor esta reivindicación; en caso de que esta disolución sea un paso final de la síntesis, se solicita eliminar la reivindicación 18 y adjuntar este paso final en la prosa de las reivindicaciones 14 a 16.

## 7. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

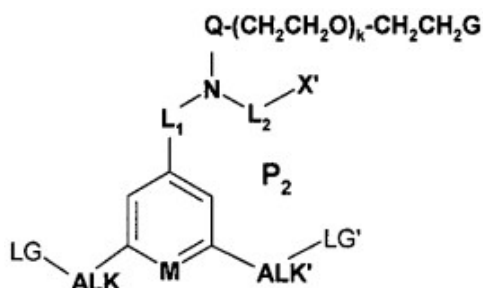
La presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque se han identificado 3 Grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

- Grupo Inventivo 1: Compuestos de las Fórmula I, IA y IB, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13



- Grupo Inventivo 2: Proceso de obtención de conjugados entre los compuestos de Fórmula I y dianas farmacológicas seleccionadas, de acuerdo con las reivindicaciones 14 a 18

- Grupo Inventivo 3: Compuestos de las Fórmula  $P_2$ , de acuerdo con las reivindicación 25



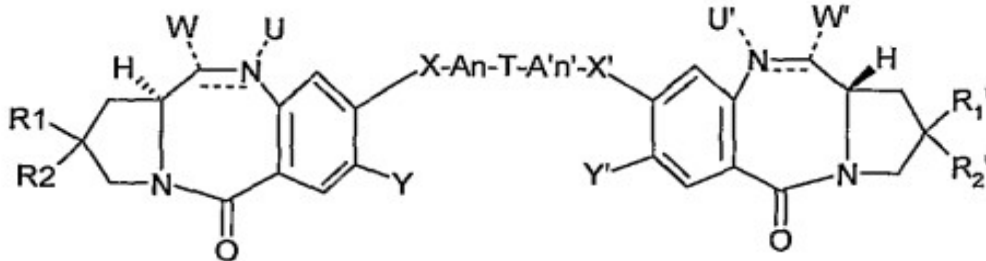
Se solicita presentar la respectivas Solicitudes Divisionales para cada uno de los Grupos Inventivos mencionados anteriormente o se solicita limitar el objeto de la invención a un solo Grupo Inventivo, eliminando de la misma los demás Grupos Inventivos.

### 8. Determinación del Estado de la Técnica

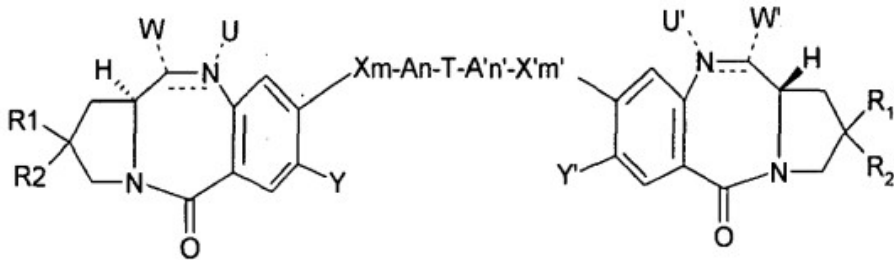
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 26 de julio de 2010. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

| Item | Documento    | Título                                                                             | Fecha de Publicación |
|------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2009016516 | "Cytotoxic agents comprising new Tomaymycin derivatives and their therapeutic use" | Febrero 5 de 2009    |
| D2   | EP1813614    | "Cytotoxic agents comprising new Tomaymycin derivatives"                           | Agosto 1 de 2007     |

El documento D1<sup>1</sup> divulga compuestos derivados de Tomaimicina, como ligadores covalentes de ADN, como agentes anticancerígenos.



El documento D2<sup>2</sup> divulga compuestos derivados de Tomaimicina, como ligadores covalentes de ADN, como agentes anticancerígenos.



### 9. Examen de Patentabilidad.

#### Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

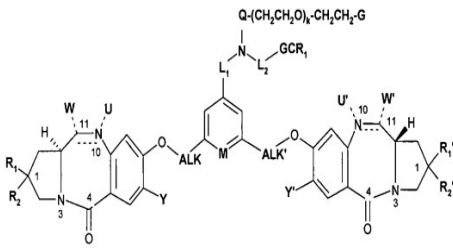
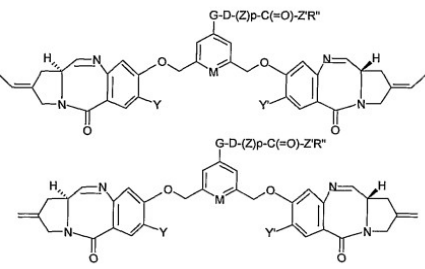
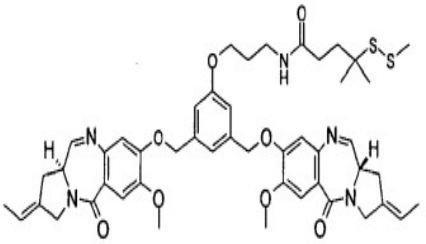
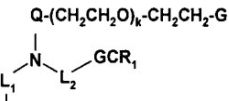
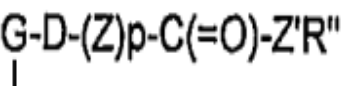
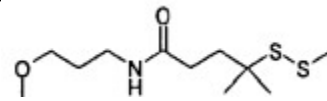
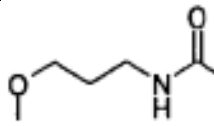
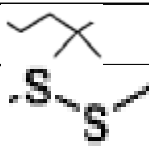
#### Para el Grupo Inventivo 1

<sup>1</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009016516A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090205&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es\\_LP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009016516A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090205&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP)

<sup>2</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1813614A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070801&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es\\_LP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1813614A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070801&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP)

La reivindicación 1 divulga un compuesto de fórmula I, en la que... (Páginas 73 y 74 del radicado N°13-013434-00000-0000).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                                                                          | D2                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de la fórmula I                                                                                                                                                                                                                                                          | Compuestos de las Fórmulas                                                                                                                                | Ejemplo 10         |
| M es CH o N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | M es CH o N                                                                                                                                                                                                                                 | Grupo fenil como núcleo central                                                                       |
| R <sup>1</sup> + R <sup>2</sup> y R <sup>1'</sup> + R <sup>2'</sup> forman =CH <sub>2</sub> o =CH – CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                 | =CH <sub>2</sub> o =CH – CH <sub>3</sub> en las posiciones 1 y 1' de los anillos de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina                                                                                                                    | =CH – CH <sub>3</sub> en las posiciones 1 y 1' de los anillos de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina |
| Doble enlace presente, U y U' están ausentes; W y W' son H                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Doble enlace entre N <sup>10</sup> y C <sup>11</sup> ; C <sup>11</sup> sustituido por H                                                                                                                                                     | Doble enlace entre N <sup>10</sup> y C <sup>11</sup> ; C <sup>11</sup> sustituido por H               |
| Y e Y' son H o OR (R es H, alquilo o arilo, opcionalmente sustituidos)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Y e Y' son H o OR (R es H, alquilo o arilo, opcionalmente sustituidos)                                                                                                                                                                      | Grupo metoxi en las posiciones 7 y 7' de los anillos de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina          |
| ALK es alquilen C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Grupo metilen entre el anillo de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin – 8 – iloxi y el grupo fenil o piridin                                                                                                                                 | Grupo metilen entre el anillo de pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin – 8 – iloxi y el grupo fenil     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>G-D-(Z)p-C(=O)-Z'R''</b><br>                                                                                                                          |                  |
| L <sup>1</sup> – N – Q – (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>k</sub> – CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> – G; donde:<br>L <sup>1</sup> es un enlace o D – alquilo C <sub>1-6</sub> (D es O, NH, N(alquilo C <sub>1-6</sub> ); Q es enlace; (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>k</sub> donde k es 0, G es OR o NRR' (R y R' son H o alquilo)                | G – D; donde:<br>G es un enlace, O, NR (R es H o alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )<br>D es E – NR (E es alquil(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ),alquil [i es 0];<br>R es alquilo sustituido por OR ó NRR' (R y R' son H o alquilo) |                  |
| L <sup>2</sup> es alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | (Z) <sub>p</sub> , donde Z es alquilo, p es 1                                                                                                                                                                                               |                  |
| GCR <sup>1</sup> es COZ <sub>b</sub> R <sub>b</sub> (Z <sub>b</sub> es un enlace, O, NH; R <sub>b</sub> es H, alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , cicloalquilo C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> , arilo, heteroarilo ó GCR <sup>1</sup> es SZ <sub>a</sub> (Z <sub>a</sub> es SR <sub>a</sub> , donde R <sub>a</sub> es alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ) | COZ'R'' (Z' es un enlace, O, NH; R'' es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo)                                                                                                                                                       |                  |

El Estado de la Técnica D1 se considera el más cercano a los compuestos de esta invención de acuerdo con la reivindicación 1, porque divulgan compuestos derivados de bis – 1, 6 – (4 – oxo pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin – 8 – iloxialquil) piridina como derivados de Tomaimicina, como ligandos covalentes, para el tratamiento del cáncer. (D1: Página 8, líneas 25 – 29; Página 9, líneas 1 – 19; Página 10, líneas 1 – 5, 20 – 33; Página 11, líneas 1 – 16; Página 15, líneas 5 – 10)

La diferencia entre el objeto de la presente invención con respecto a lo divulgado en D1, consiste en que la presente invención menciona en el sustituyente GCR1 el sustituyente COZ<sub>b</sub>R<sub>b</sub> o el sustituyente SZ<sub>a</sub>, mientras que para D1, en la misma posición, el sustituyente planteado en D1 es COZ'R''.

Esta diferencia no parece conceder ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de la invención con respecto a lo divulgado en D1, dado que no se establece evidencia superior de los compuestos de la presente invención con

respecto al estado de la técnica citado, dado que la concentración efectiva de los compuestos de la invención y de D1 es del orden de magnitud de  $10^{-12}$ M (pM) y por lo tanto, no se establece una diferencia sustancial a favor de la presente invención (Ver en la solicitud las páginas 71 y 72, tabla III; ver en D1 página 64 y 65, tabla I). Teniendo en cuenta que la actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención son conjugados con anticuerpos, mientras que para los compuestos de D1, la actividad farmacológica es de los compuestos sintetizados.

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en D1 para obtener compuestos derivados de bis – 1, 6 – (4 – oxo pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin – 8 – iloxialquil) piridina como ligandos de ADN, para el tratamiento del cáncer?

El documento D2 divulga en la página 34, ejemplo 10, el compuesto 8, 8' - {5 – [3 – (4 – metil – 4 – metildisulfanil pentanoilamino) propoxi] – 1, 3 – bencenodil bis (metilenoxi)} bis [(S) – 2E – etiliden – 7 – metoxi – 1, 2, 3, 11a – tetrahidro – 5H – pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin – 5 – ona, donde se menciona la presencia de un grupo covalente  
 $S - S - CH_3$ .

Por lo tanto, una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos de D1 y D2, lograría sin ningún esfuerzo, a partir de los compuestos divulgados en D1, donde se menciona el sustituyente  $G - D - (Z)_p COZ'R''$ , de tal manera que de acuerdo con lo sugerido en D2, se puede incorporar el sustituyente  $S - S - CH_3$ , el cual es un grupo covalente altamente reactivo a los compuestos de D1, llegando de esta manera a objeto de la presente invención de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 13, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características inventivas adicionales a la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones carecen de Nivel Inventivo.

### 10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

| Item | Documento    | Reivindicaciones | Requisitos que afecta |
|------|--------------|------------------|-----------------------|
| D1   | WO2009016516 | 1 a 13           | Nivel Inventivo       |
| D2   | EP1813614    | 1 a 13           | Nivel Inventivo       |

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 (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-17

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza