

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

ASUNTO	Radicación	08 077 425
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	11177
	Folios	10

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒ Capítulo I	☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2007/00014	
Fecha de Presentación Internacional	22/Enero/2007	

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 178 a 305	25/Julio/2008
Reivindicaciones:	Folios 306 a 321	25/Julio/2008
Dibujos:	Folios 322 a 325	25/Julio/2008
Prioridad:	EP 062 901 54.1	25/Enero/2006

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.

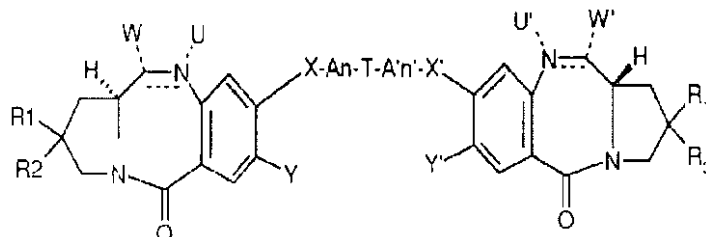
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agentes citotóxicos que comprenden nuevos derivados de tomaimicina y su uso terapéutico".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar nuevos agentes citotóxicos que comprenden derivados de tomaimicina que tienen utilidad terapéutica de destrucción de poblaciones celulares seleccionadas que incluyen malignidad de cualquier tipo incluyendo, entre otras enfermedades cáncer, enfermedades autoinmunes, rechazos de injertos, enfermedad de injerto contra

hospedador, infecciones virales, infecciones bacterianas e infecciones parasitarias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), conjugados que comprenden uno o más derivados de tomamicina de fórmula (I) unidos químicamente a un agente de unión a las células a través de un enlazador que comprende un grupo de unión y procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I).



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 487/004.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 40 – 41 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando se encuentran los términos "--- representa un enlace sencillo opcional", "--- representa un enlace sencillo o un doble enlace", "éter tal como -OR", "un éster (por ejemplo un acetato, tal como -OCOR", "un carbonato tal como -OCOOR", "un carbamato tal como -OCONRR", "un carbamato cíclico", "una urea tal como -NRCONRR", "un tiocarbamato tal como -OCSNHR", "un tiocarbamato cíclico", "un sufuro tal como -SR", "un sulfóxido tal como -SOR", "una sulfona tal como -SOOR", "una sulfonamida tal como -NRSOOR", "una amina tal como NRR", "opcionalmente amina cíclica tal que N10 y C11 son una parte del ciclo", "un derivado de hidroxilamina tal como -NROR", "una amida tal como -NRCOR", "un halo", "un triarilo o triarilfosfino", "un grupo derivado de aminoácido", "haluro", "alquilo opcionalmente sustituido con uno o más Hal, NRR', OR, arilo, Het, S(O)_qR, o R₁ y R₂ y R₁' y R₂' forman juntos un grupo que contiene un enlace =B y B' respectivamente", "alquenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más Hal, R, OR, Arilo, Het, S(O)_qR", "alquilo o alquenilo opcionalmente que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más Hal, NRR', OR, S(O)_qR, Arilo, Het, alquilo, alquenilo", "un grupo arilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo, un grupo heterocíclico o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más Hal, NRR', OR, S(O)_qR y/o enlazador(es)", "o un alquilo ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más Hal, NRR', OR, S(O)_qR y/o enlazador(es)", con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud. Por tal motivo, se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generalización de los ejemplos, como por ejemplo como se encuentra limitado en la solicitud

internacional¹ EP1981889 (WO2007085930). Lo anterior aplica de igual manera a las reivindicaciones dependientes (2 – 25, 32 – 38) que contienen tales términos generales carentes de concisión.

En la Reivindicación 1, si bien es cierto que para la persona del oficio versada en la materia los términos "hidrato", "sales hidratadas" son conocidos, no se evidencia en la descripción que éstos puedan llegar a formarse. Además el término "estructuras polimórficas cristalinas de estos compuestos", no permite delimitar el alcance de la invención, puesto que no se definen específicamente ni se caracterizan las posibles formas polimórficas que pueden llegar a formarse, lo que da origen a un número indefinido de compuestos. Por lo tanto se sugiere eliminar los mencionados términos del alcance del capítulo reivindicatorio, porque no encuentran soporte en la descripción.

La Reivindicación 13 no es concisa ya que los términos que definen el enlazador, tales como "grupos disulfuro", "grupos tioéter", "grupos ácido lábiles", "grupos fotolábiles", "grupos peptidasa lábiles" y grupos esterasa lábiles", son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las Reivindicaciones 32 - 38 mencionan un proceso de preparación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones precedentes 1 – 25, pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales o eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio

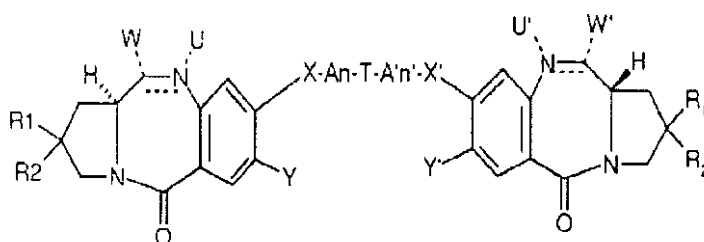
Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Compuestos de fórmula (I):



en donde sus sustituyentes son como se encuentran definidos y proceso de preparación de dicho compuesto (Reivindicaciones 1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41).

Grupo Inventivo 2: Un conjugado que contiene uno o más derivados de tomamicina unidos químicamente a un agente de unión a las células a través de un enlazador que comprende un grupo de unión (Reivindicaciones 26 – 31 y 38).

¹ <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP07700505&lng=en&tab=doclist>

El grupo inventivo 1 (Compuestos de fórmula (I), en donde sus sustituyentes son como se encuentran definidos y proceso de preparación de dicho compuesto) se encuentra divulgado en D1 - D7.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar nuevos agentes citotóxicos que comprenden derivados de tomaimicina que tienen utilidad terapéutica de destrucción de poblaciones celulares seleccionadas que incluyen malignidad de cualquier tipo incluyendo, entre otras enfermedades cáncer, enfermedades autoinmunes, rechazos de injertos, enfermedad de injerto contra hospedador, infecciones virales, infecciones bacterianas e infecciones parasitarias. En la solicitud se presentan 2 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con el otro grupo listado, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen al otro grupo inventivo en relación con el grupo inventivo 1. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los dos grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación Internacional: Enero 22 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005085250	C8, C8' linked 5-oxo-1,2,3,11a-tetrahydro-5h-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine dimers with 1h-pyrrole-dicarboxylic acid amide linkers and oligomeric analogs thereof as well as related compounds for the treatment of proliferative diseases	15/Septiembre/2005
D2	WO2005110423	Pyrrolobenzodiazepine therapeutic agents	24/Noviembre/2005
D3	WO2005040170	Pyrrolobenzodiazepine derivatives, compositions comprising the same and methods related thereto	06/Mayo/2005
D4	WO2004087716	Pyrrolo[(2,1-c)(1,4) benzodiazepines dimers as antitumour agents and process thereof	14/Octubre/2004
D5	WO2005085259	Pyrrolobenzodiazepines	15/Septiembre/2005
D6	Artículo ²	DNA binding potential and	15/Enero/2006

² KAMAL ET AL: "DNA binding potential and cytotoxicity of newly designed pyrrolobenzodiazepine dimers linked through a piperazine side-armed-alkane spacer" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 2, 15 January 2006 (2006-01-15), pages 385-394, XP005202849 ISSN: 0968-0896.
Expediente 08 077 425 1er Art 45

		cytotoxicity of newly designed pyrrolobenzodiazepine dimers linked through a piperazine side-armed-alkane spacer	
D7	Artículo ³	Design, synthesis and in vitro cytotoxic studies of novel bis-pyrrolo[2,1][1,4] benzodiazepine-pyrrole and imidazole polyamide conjugates	Julio/2005

D1:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005085250&KC=&FT=E&ocale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005085250&KC=&FT=E&locale=en_EP), divulga (página 1, líneas 3 – 5; página 21, líneas 23 – 33) pirrolobenzodiazepinas, en particular dímeros de pirrolobenzodiazepinas y métodos de síntesis de éstos para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005110423&KC=&FT=E&ocale=en_EP, divulga (resumen) un compuesto dímero pirrolobenzodiazepina de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para uso como agente terapéutico para el tratamiento de leucemias, especialmente leucemias de células B que presentan resistencia a otros medicamentos quimioterapéuticos.

D3:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005040170&KC=&FT=E&ocale=en_EP, divulga (resumen) compuestos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen con un vehículo, y método para inhibir el crecimiento celular.

D4:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004087716&KC=&FT=E&ocale=en_EP, divulga (resumen) nuevos compuestos pirrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepinas usados como agentes antitumorales potenciales.

D5:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005085259&KC=&FT=E&ocale=en_EP, divulga (resumen) pirrolobenzodiazepinas y en particular pirrolobenzodiazepinas usadas en la síntesis de compuestos diméricos.

D6: (folio 379), divulga (Abstract: ver referencia) nuevos dímeros de pirrolobenzodiazepinas usados contra células cancerígenas.

D7: (citado en el informe de búsqueda internacional-EPO), divulga (Abstract) el diseño, la síntesis y evaluación biológica de nuevos pirrolo[2,1][1,4]benzodiazepina (PBD) dímeros 38-43, potentes contra muchas líneas celulares de cáncer humano.

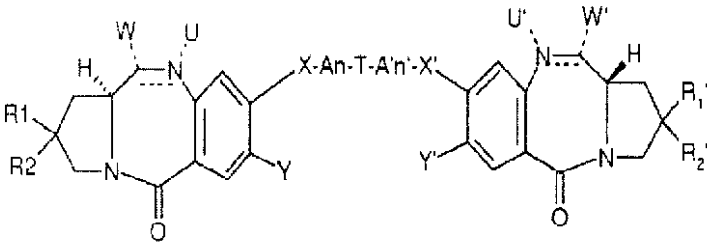
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Grupo inventivo 1: (Reivindicaciones 1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41).

La reivindicación 1 consiste en compuestos de fórmula (I):

³ KUMAR R ET AL: "Design, synthesis and in vitro cytotoxic studies of novel bis-pyrrolo[2,1][1,4] benzodiazepine-pyrrole and imidazole polyamide conjugates" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 40, no. 7, July 2005 (2005-07), pages 641-654, XP004921371 ISSN: 0223-5234
Expediente 08 077 425 1er Art 45



en donde los sustituyentes R₁, R₂, W, U, Y, X, An, T, A', n', X', Y', U', W', R₁', R₂' son como se encuentran allí definidos.

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

Solicitud	D1
Compuestos de fórmula (I): 	Páginas 58 – 61, compuestos 18 – 22, y Reivindicación 1, <u>por ejemplo</u> cuando:
R ₁ y R ₂ = forman juntos un grupo que contiene un doble enlace =B y =B' respectivamente y donde =B y =B' son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre alqueno opcionalmente sustituido con uno o más Hal, CN, CF ₃ OR, Arilo, Het, S(O) _q R o B y B' representan un átomo de oxígeno.	R ₂ = es seleccionado entre =O, =CH-R, donde R es seleccionado entre alquilo C ₁₋₇ opcionalmente sustituido;

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

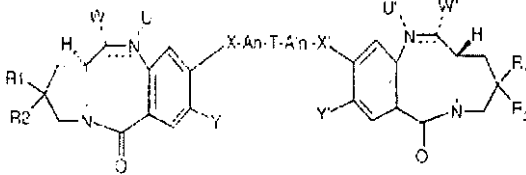
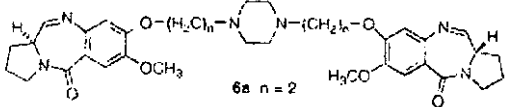
Solicitud	D2
Compuestos de fórmula (I): 	Reivindicación 1, compuesto de fórmula:
X, X'= se eligen entre uno o más O-, -NR-, -(C=O)-, -S(O) _q ; A, A'= alquilo o alqueno opcionalmente que contiene un átomo de O, N, S, y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más Hal, CN, NRR', CF ₃ , OR, S(O) _q R, Arilo, Het, alquilo, alqueno; n, n'= 0 o 1; T= -NR-, -O-, -S(O) _q , o un grupo arilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo, un grupo heterocíclico o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido.	R' = grupo alqueno C ₃₋₁₂ cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos heteroaromáticos y cada X o X' es independientemente seleccionado entre O, S, o NH;

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

Solicitud	D3
-----------	----

sustituido con uno o más Hal, CN, NRR', CF ₃ , OR, S(O) _q R, Arilo, Het, alquilo, alquenilo. n, n' = 0 o 1; T = -NR-, -O-, -S(O) _q , o un grupo arilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo, un grupo heterocíclico o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido.	S o NH.
--	---------

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

Solicitud	D6
Compuestos de fórmula (I): 	Figura 1, compuestos 6a – 6d (folio 379): 
X, X' = O-; A, A' = alquilo o alquenilo opcionalmente que contiene un átomo de O, N, S, y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más Hal, CN, NRR', CF ₃ , OR, S(O) _q R, Arilo, Het, alquilo, alquenilo. n, n' = 0 o 1; T = grupo heterocíclico.	6a n = 2 6b n = 3 6c n = 4 6d n = 5

Las características **esenciales** del compuesto de fórmula (I), de la Reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en D1 – D7, los cuales enseñan diferentes compuestos dímeros de pirrolobenzodiazepina, que contienen las mismas características estructurales de la presente invención.

En consecuencia, la Reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1 – D7.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 25, 32 – 38 y 40 – 41 no mencionan alguna característica que haga nuevos los compuestos de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005085250	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D2	WO2005110423	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D3	WO2005040170	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D4	WO2004087716	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D5	WO2005085259	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D6	Artículo	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad
D7	Artículo	1 – 25, 32 – 38 y 40 – 41	Novedad

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 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.

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)

27 JUN. 2012

Elaborado por: Ricardo Velasco González

Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.

OK

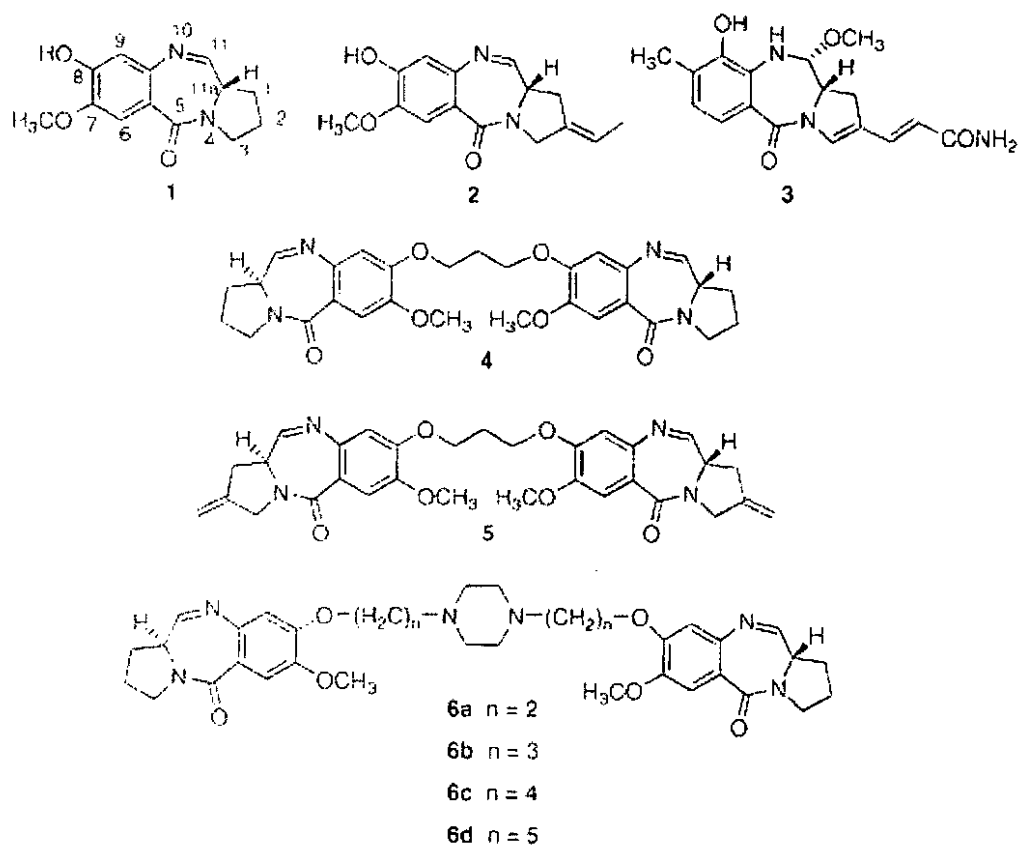


Figure 1 Structures of the PBD monomer DC-81 (1), tomaymycin (2), anthramycin (3), DSB-120 (4), SJG-136 (5), piperazine-linked PBD dimers (6a–d).