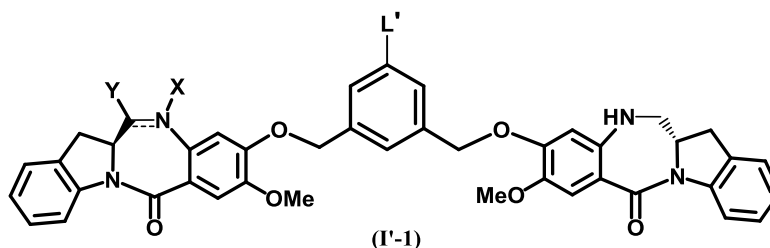


REIVINDICACIONES

1. Un conjugado que comprende un compuesto citotóxico y un anticuerpo, en donde el compuesto citotóxico está unido de forma covalente al anticuerpo, y en donde dicho compuesto citotóxico está representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L' se representa por la siguiente fórmula:



P es un péptido que contiene entre 2 y 5 residuos de aminoácidos;

R₅ es H o Me;

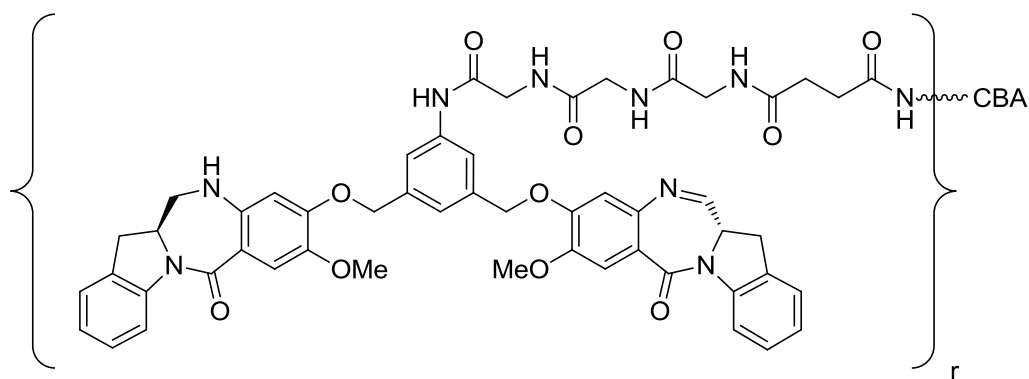
m es un numero entero de 1 a 6;

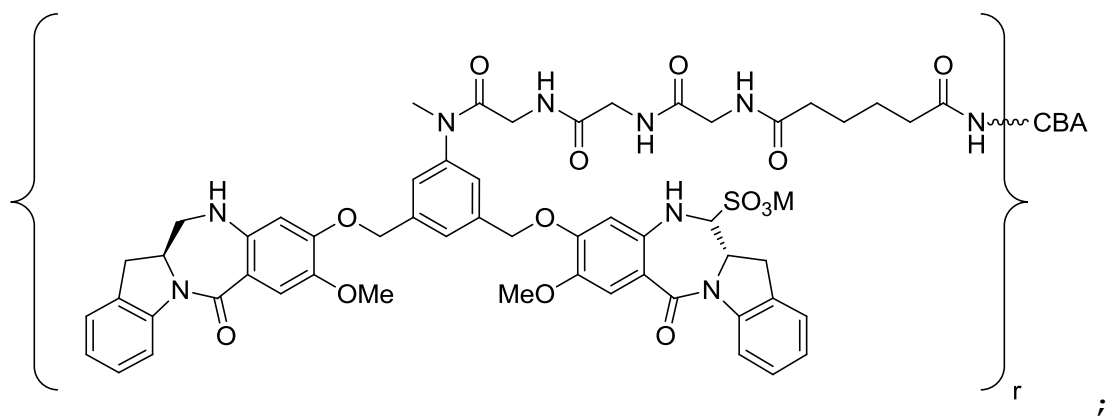
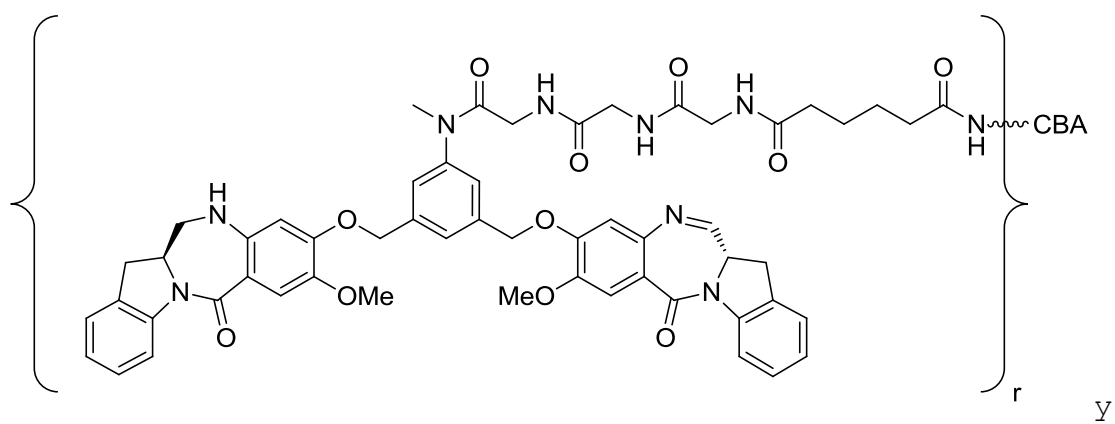
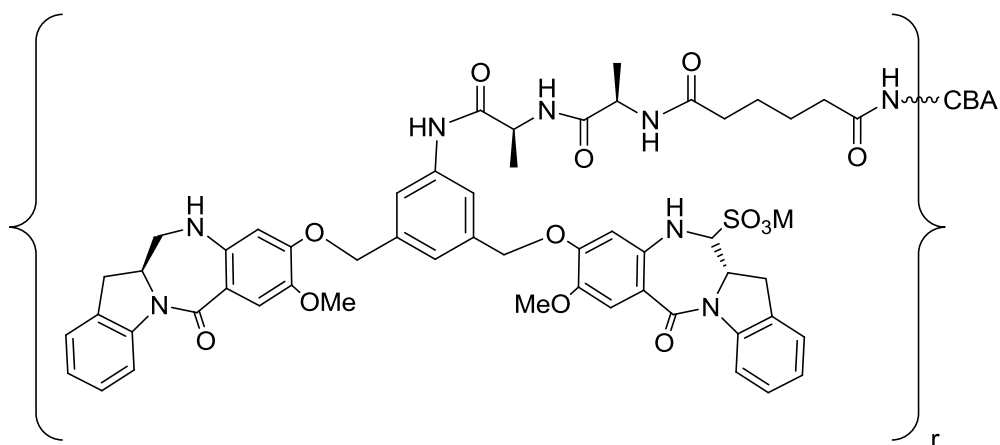
J' es -C(=O)- que está unido por enlace covalente al agente de unión celular;

la línea doble == entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que cuando es un enlace doble, X está ausente e Y es -H, y cuando es un enlace simple, X es -H y Y es -SO₃M; y M es H, Na⁺ o K⁺.

2. El conjugado de la reivindicación 1 caracterizado por que P se selecciona de Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosil-Arg, Phe-N⁹-nitro-

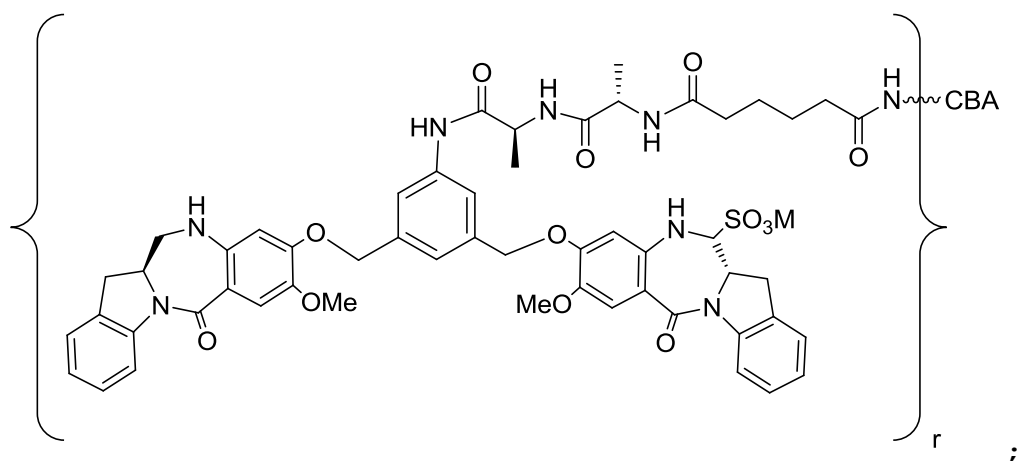
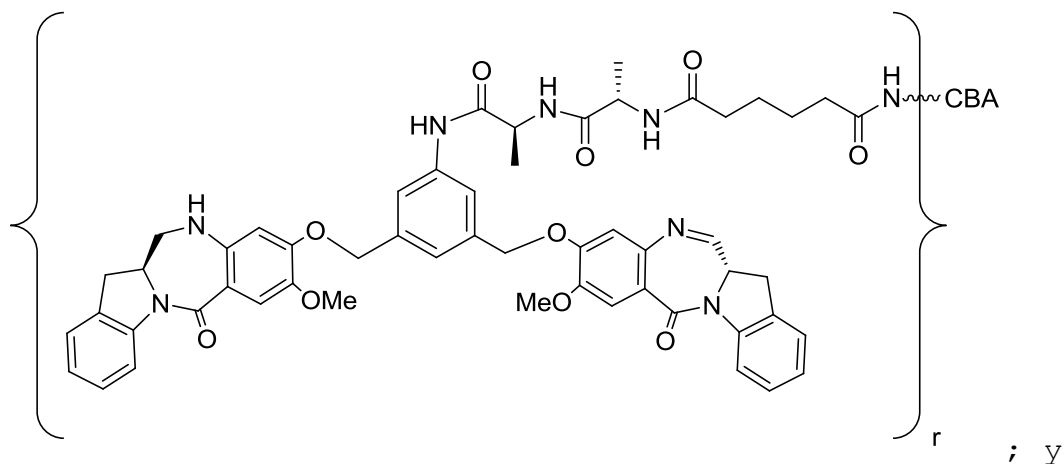
6. El conjugado de la reivindicación 1 caracterizado por que el conjugado se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:





o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:
 r es un entero entre 1 y 10.

7. El conjugado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el conjugado está representado por una de las siguientes formulas:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde:

CBA es un anticuerpo; y

r es un numero entero de 1 a 10.

8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-folato o un fragmento de anticuerpo de este.

9. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7

caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-EGFR o un fragmento de anticuerpo de este.

10. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD33 o un fragmento de anticuerpo de este.

11. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD19 o un fragmento de anticuerpo de este.

12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-Muc1 o un fragmento de anticuerpo de este.

13. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD37 o un fragmento de anticuerpo de este.

14. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 9-13 caracterizado por que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monoclonal de cadena simple o un fragmento de anticuerpo monoclonal de este.

15. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 9-13 caracterizado por que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple humanizado o un

fragmento de anticuerpo humanizado.

16. El conjugado de la reivindicación 8 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato es anticuerpo huMOV19.

17. El conjugado de la reivindicación 8 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:1; una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:7 y una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:3; y

b) una CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:4; una CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:5; y una CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:6.

18. El conjugado de la reivindicación 8 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:11; y

b) una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:12 o SEQ ID NO:13.

19. El conjugado de la reivindicación 8 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 o SEQ ID NO:10.

20. El conjugado de la reivindicación 8 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.

21. El conjugado de la reivindicación 9 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR es anticuerpo huML66.

22. El conjugado de la reivindicación 9 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15.

23. El conjugado de la reivindicación 9 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR es huEGFR-7R.

24. El conjugado de la reivindicación 9 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 o SEQ ID NO:18.

25. El conjugado de la reivindicación 10 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD33 es anticuerpo huMy9-6.

26. El conjugado de la reivindicación 10 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD33 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

27. El conjugado de la reivindicación 11 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD19 es anticuerpo huB4.

28. El conjugado de la reivindicación 11 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD19 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20,

29. El conjugado de la reivindicación 12 caracterizado por que el anticuerpo anti-Muc1 es anticuerpo huDS6.

30. El conjugado de la reivindicación 12 caracterizado por que el anticuerpo anti-Muc1 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

31. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 es anticuerpo huCD37-3.

32. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 o SEQ ID NO:27; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25.

33. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 es anticuerpo huCD37-50.

34. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28.

35. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2019/0002153**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“Conjugados de fármaco- anticuerpo del compuesto ácido 3-((3-(((8-metoxi-6-oxo-11,12,12a, 13-tetrahidro-6H-benzo [5,6] [1,4] diazepino[1, 2-a]indol-9-il)oxi)metil)-5-(((8-metoxi-6-oxo-12a,13-dihidro-6H-benzo [5,6] [1,4]diazepino [1,2-]indol-9-il)oxi)metil)fenil)amino) péptido)alquilcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”

Solicitantes: **IMMUNOGEN INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 4209** de 7 de junio de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 35 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

- La reivindicación 1 se ha modificado para definir más específicamente el agente de unión celular como un anticuerpo y los compuestos citotóxicos pasan a estar representados por la fórmula estructural (I'-1) que incorpora las definiciones de L", L'", X', Y', A, A', R₆, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₃', R₄ y R₄' dentro de la fórmula estructural (I') de la reivindicación 1. Además, L' se limitó aún más para que pase a estar representado por la fórmula (B1') y se incorporaron las definiciones de R_a y R_b a la fórmula (es decir, ambas como hidrógeno solamente) y adicionalmente, se definió más específicamente como -SO₃M solamente cuando la doble línea entre N y C representa un enlace simple, en donde M es H, Na⁺ o K⁺. La variable J' se definió asimismo como -C(=O)-.
- Asimismo, en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio, P se definió como un péptido que contiene entre 2 y 5 residuos de aminoácidos; y, R₅ se definió adicionalmente como H o Me.

- Las reivindicaciones anteriores 2-18 y 23-40 han sido eliminadas al igual que las reivindicaciones 22 y 41 en vista de las modificaciones efectuadas a la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio. Asimismo, las reivindicaciones 43, 44, 51, 56, 57 y 75-81 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y se adicionó la nueva reivindicación 7 que se sustenta en la materia recitada previamente en la reivindicación 41 presentada originalmente en la presente solicitud divisional (ahora reenumerada como reivindicación 6).
- Finalmente, se realizan correcciones en la numeración y en la subordinación de las reivindicaciones teniendo en cuenta las modificaciones arriba mencionadas.

De otro lado, se modifica el título de la solicitud de la siguiente manera: *“Conjugados de fármaco- anticuerpo del compuesto ácido 3-((3-(((8-metoxi-6-oxo-11,12,12a, 13-tetrahidro-6H-benzo [5,6] [1,4] diazepino[1, 2-a]indol-9-il)oxi)metil)-5-(((8-metoxi-6-oxo-12a,13-dihidro-6H-benzo [5,6] [1,4]diazepino [1,2-]indol-9-il)oxi)metil)fenil)amino) péptido)alquilcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”.*

Las modificaciones realizadas se efectúan únicamente con el fin de acelerar la tramitación y no deben considerarse como una aceptación por parte del solicitante de las objeciones formuladas en la acción oficial.

2. Materia no patentable

El examinador objeta las reivindicaciones 75-81 por estar dirigidas a métodos de tratamiento los cuales no son patentables en Colombia. Debido a que las reivindicaciones 75 a 81 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Claridad y Sustento

El examinador objetó la claridad de la materia recitada en el pliego reivindicatorio de la presente solicitud porque la definición de "agentes de unión celular" abarca un número infinito de agentes que supuestamente no están sustentados en la memoria descriptiva. Asimismo, objetó las reivindicaciones 43-45 porque las propiedades de unión (es decir, propiedades funcionales) mencionadas en esas reivindicaciones no son supuestamente características técnicas esenciales. El examinador objetó asimismo la reivindicación 41 porque supuestamente las estructuras están incompletas.

Tal como se puede observar en la reivindicación 1 independiente del nuevo pliego reivindicatorio, el agente de unión celular se definió como un “anticuerpo”. El solicitante afirma que el término "anticuerpo" y los subtipos de éste que se mencionan en las reivindicaciones dependientes no necesitan estar indebidamente limitados a estructuras o secuencias específicas porque un anticuerpo en un conjugado anticuerpo-fármaco funciona, al menos en parte, como un *vehículo* que transporta un compuesto citotóxico a las proximidades de las células objetivo para ejercer su efecto biológico. Por lo tanto, es el compuesto citotóxico y no el anticuerpo el que funciona como “carga útil”, que es el

principal responsable de matar las células objetivo como ser las células cancerígenas o tumorales.

Los ejemplos 32, 33 y 34 proporcionan una descripción detallada de la preparación de conjugados anticuerpo-fármaco que tienen diferentes anticuerpos (es decir, los anticuerpos huMOV19 y huML66). Asimismo, se demostró que conjugados con diferentes anticuerpos resultan ser muy potentes contra diversas células cancerígenas, tanto *in vitro* como *in vivo* (ver Ejemplos 33, 36, 37 y 39).

En particular, los ejemplos 33 y 36 demuestran que los conjugados huML66-90 y huMOV19-90, los cuales tienen el compuesto 90 como compuesto citotóxico covalentemente unido a **dos anticuerpos diferentes**, son ambos altamente potentes contra células cancerígenas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (ver las figuras 17 y 24, y los párrafos [456] y [473] de la memoria descriptiva original). Evidentemente, la eficacia de ambos conjugados huML66-90 y huMOV19-90 contra el celular cancerígenas del CPNCP se demostró *in vivo* en ratones con tumores antígeno positivo.

En consecuencia, y sin estar unidos por un mecanismo, los anticuerpos de los conjugados reivindicados en la presente solicitud funcionan, al menos en parte, como un vehículo de administración y son responsables de transportar y administrar el compuesto citotóxico del dímero de benzodiazepina a las células objetivo para ejercer los efectos de inhibición tumoral. Por lo tanto, en vista de las actividades antitumorales *in vitro* e *in vivo* demostradas para conjugados con diferentes anticuerpos, un experto en la materia esperaría razonablemente que los conjugados de anticuerpos reivindicados tuvieran la actividad inhibitoria deseada contra las células diana.

En cuanto a la opinión del examinador de que las propiedades de unión del agente de unión celular no se consideran características técnicas esenciales, el solicitante aclara que la objeción queda nula ante la cancelación de las reivindicaciones 43-44. Estas reivindicaciones se cancelan con la intención de acelerar la tramitación sin que signifique estar de acuerdo con la opinión del examinador.

El examinador objetó asimismo la amplitud de las definiciones de las variables L', L'', L''', X', Y', A, A', R₆, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₃', R₄ y R₄'. Esta objeción se debe tener por superada debido a que la reivindicación 1 ha sido modificada especificando que el compuesto citotóxico está representado por la fórmula estructural (I-1) que incorpora definiciones específicas de las variables L', L'', L''', X', Y', A, A', R₆, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₃', R₄ y R₄'. En cuanto a la variable L', el solicitante la definió de forma tal que esté representada por la fórmula (B1') solamente.

Otros términos que fueron objetados por considerarse poco claros o imprecisos

El examinador objetó el término "opcionalmente" por ser impreciso. Esta objeción queda superada porque las reivindicaciones modificadas no incluyen el término "opcionalmente".

El examinador objetó la reivindicación 51 porque considera que el término “revestido” no permite comprender el alcance de la invención. Teniendo en cuenta que la reivindicación 51 ha sido eliminada, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Descripción

El examinador objeta la memoria descriptiva porque considera que no revela la preparación de compuestos cuya definición de la variable G corresponda a nitrógeno y compuestos cuyas definiciones de las variables A y A' correspondan a oxo, (-C(=O)-), CRR'O-, CRR'-, -S-, CRR'S-, -NR₅ y -CRR'(NR₅).

A este respecto, se aclara que se ha limitado el alcance de las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio especificando las definiciones de varias variables. En particular, las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio no abarcan más conjugados de compuestos citotóxicos cuya definición de la variable G corresponda a nitrógeno y compuestos cuyas definiciones de las variables A y A' correspondan a oxo, (-C(=O)-), CRR'O-, CRR'-, -S-, CRR'S-, -NR₅ y -CRR'(NR₅).

Con las anteriores aclaraciones, las objeciones formuladas a este respecto también se deben tener por superadas.

4. Unidad de invención

El examinador considera que la solicitud no posee unidad de invención y dividió las reivindicaciones dirigidas a conjugados en seis grupos inventivos basados en las secuencias CDR del anticuerpo.

El solicitante no está de acuerdo con la división que hizo el examinador de las reivindicaciones basándose en las secuencias de los anticuerpos por las mismas razones presentadas anteriormente con respecto al rol de un anticuerpo en un conjugado anticuerpo-fármaco. Esencialmente porque el anticuerpo es responsable de transportar y administrar la carga útil del compuesto citotóxico a las células objetivo (p. ej., células tumorales) mientras que es el compuesto citotóxico el que ejerce efectos terapéuticos sobre las células objetivo (p. ej., efectos de inhibición tumoral). El solicitante considera que el anticuerpo no necesita estar limitado indebidamente a estructuras y secuencias específicas.

Sin embargo, con el fin de acelerar la tramitación, se modificaron las reivindicaciones de modo que los conjugados reivindicados comprendan un compuesto citotóxico representado por la fórmula (I'-1), que es una subestructura más pequeña de la fórmula (I) como se encuentra en la reivindicación 1 original. La característica técnica común que comparten las reivindicaciones de los grupos 1-6 es el compuesto citotóxico de fórmula (I'-1) que está unido de manera covalente al anticuerpo. Como se discute en detalle a continuación, el compuesto citotóxico de fórmula (I'-1) es novedoso e inventivo frente a las referencias citadas por el examinador. Por ende, las reivindicaciones de los grupos 1-6 cumplen con el requisito de unidad de invención y deberían ser examinadas en conjunto. Así entonces, la objeción por falta de unidad de invención, se debe tener por superada.

5. Nivel inventivo

La materia de invención recitada en las reivindicaciones de la solicitud de patente de la referencia, fue objetada por carecer de nivel inventivo con base en las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 (WO2012112687) y D2 (WO2010091150). A este respecto, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

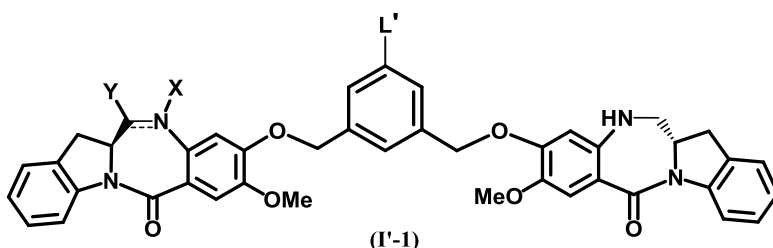
De acuerdo con el Examinador, el D1 es el documento del estado de la técnica más cercano a la presente invención porque *“divulga conjugados que comprenden compuestos derivados de (1-aminopéptido-(Bis-3,5-(8-metoxi-6-oxo-11,12,12a,13-tetrahidro-6H-benzo[5,6] [1,4]diazepino[1,2-a]indol-9-il)oxi)metil))fenil unidos covalentemente al anticuerpo anti-folato de CDR de cadena pesada de SEQ Nos. 1, 2 y 3 y de CDR de cadena liviana de SEQ Nos. 4, 5 y 6 para el tratamiento del cáncer”*.

El examinador reconoce que la diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y el conjugado descrito en el D1 consiste en que *“el conjugado reivindicado enlaza un péptido al grupo fenil-NH-alquilo-C(O)-”*. Sin embargo, concluye que no se evidencia un efecto asociado a esta diferencia estructural.

Asimismo, el examinador afirma que enlazar un péptido al grupo fenil-NH-alquil-C(O)- ya está divulgado en el documento D2 (resumen, páginas 89-90, párrafos [177]-[179], reivindicaciones 4-5, página 270, reivindicación 19). En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a enlazar un péptido del documento D2 en el grupo fenil-NH-alquilo-C(O)- del documento D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

A este respecto se aclara lo siguiente:

Los conjugados reivindicados por el solicitante comprenden compuestos citotóxicos que son dímeros de benzodiazepinas que tienen una funcionalidad imina (C=N) y una funcionalidad amina (C-N) y un enlazador que contiene péptidos. La reivindicación 1 se modificó para definir adicionalmente los compuestos reivindicados como se presentan en la fórmula (I'-1) que se muestra a continuación:



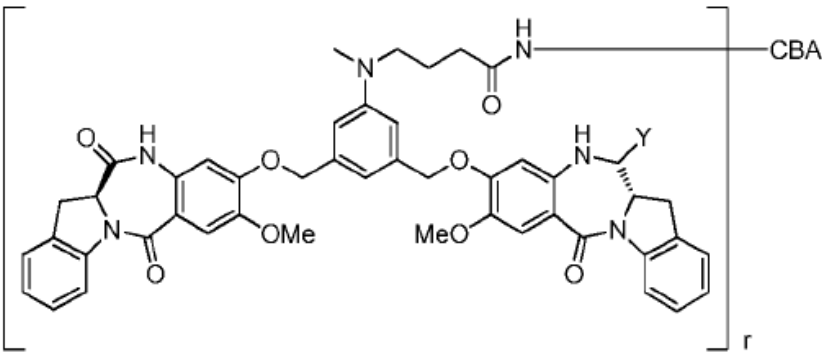
en donde L' está representado por $-NR_5-P-C(=O)-(CH_2)_m-J'$, R_5 es H o Me, P es un péptido que tiene de 2 a 5 residuos de aminoácidos y J' es $-C(=O)-$.

Como se muestra en la fórmula (I'-1), los conjugados reivindicados por el solicitante comprenden compuestos citotóxicos que son compuestos dímeros de benzodiazepinas

que tienen dos monómeros de benzodiazepinas diferentes. El monómero del lado izquierdo que tiene el grupo -C(Y) (X) tiene una funcionalidad imina (C=N) cuando la doble línea es un enlace doble, X está ausente e Y es H. De manera alternativa, el monómero del lado izquierdo tiene una funcionalidad amina enmascarada cuando la doble línea es un enlace simple e Y es un grupo saliente -SO₃M que puede conducir a la formación de un enlace doble. Por el contrario, el monómero del lado derecho tiene funcionalidad amina (C-N). Por lo tanto, los compuestos citotóxicos de dímeros de benzodiazepina de los conjugados reivindicados poseen una funcionalidad imina y una funcionalidad amina.

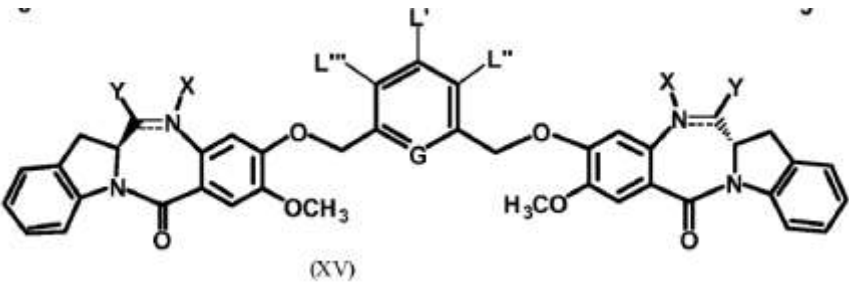
Asimismo, de acuerdo con las definiciones de las variables de L' en la fórmula (I'-1), las reivindicaciones requieren que el compuesto citotóxico se una a un anticuerpo a través de un conector que contiene un péptido que tiene entre 2 y 5 residuos de aminoácidos. El resto peptídico del conector está unido al compuesto citotóxico a través de un grupo anilina (es decir, fenil-NR₅-) que une los dos monómeros de benzodiazepinas.

Por el contrario, el D1 no revela ningún conjugado donde el compuesto citotóxico está unido a un anticuerpo a través de un conector donde el grupo anilina y el resto peptídico son adyacentes entre sí. Concretamente, como se muestra en la fórmula del D1 citada por el examinador y que se reproduce a continuación, el compuesto citotóxico tiene un grupo -N(CH₃)-alquil-C(=O) unido al anillo fenilo (es decir, L' en la fórmula (I'1) de la presente reivindicación 1); mientras que los compuestos del solicitante tienen un grupo -NR₅-péptido-C(=O)-alquil-C(=O)- en la posición L'.



CBA: agente de unión celular

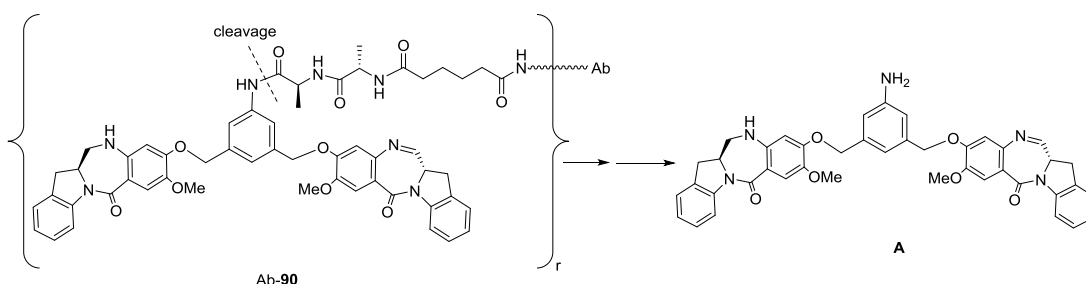
En cuanto al D2, este documento no supera las deficiencias del D1 porque divulga principalmente dímeros de benzodiazepina con dos funcionalidades imina. Específicamente, como se muestra en la fórmula (XV) del D2 citada por el examinador y que se reproduce a continuación:



los dímeros de benzodiazepina del D2 tienen dos funcionalidades imina, donde las líneas dobles entre N y C en el monómero del lado izquierdo y en el monómero del lado derecho son (1) ambos enlaces dobles, o (2) ambos enlaces simples unidos a un grupo saliente Y que puede conducir a la formación de enlaces dobles en ambos monómeros. Asimismo, y contrario a lo que afirma el examinador, ninguno de los conjugados o compuestos descritos en las reivindicaciones 4, 5 y 19 y en los párrafos [177] - [179] del D2 está dirigido a un conector que tiene un péptido directamente unido al grupo anilina que une los dos monómeros de benzodiazepinas como lo requieren las presentes reivindicaciones.

El grupo L' en los compuestos reivindicados es fundamental para la actividad de destrucción no específica y la potencia antitumoral de los conjugados de anticuerpo que comprenden los compuestos. En particular, el grupo L' representado por la fórmula (B1') en los conjugados del solicitante es una característica esencial que contribuye a la potente actividad de destrucción no específica y antitumoral observada en los conjugados de anticuerpos.

Sin estar unidos por el mecanismo, los conjugados de los compuestos reivindicados pueden metabolizarse dentro de las células diana mediante una escisión del enlace amida que conecta el péptido con el grupo anilina (es decir, fenil-NR5-) para liberar un compuesto de catabolito A que contribuye en la fuerte actividad de destrucción no específica y en la elevada actividad antitumoral de los conjugados.



Estos datos se sustentan en el Ejemplo 35 de la solicitud que muestra la formación del compuesto A como un catabolito cuando las células KB fueron tratadas con el conjugado Ab-90. Asimismo, los conjugados del compuesto 90 demostraron tener una actividad de destrucción no específica elevada (ver el ejemplo 23, Fig. 13) y una potente actividad antitumoral tanto in vitro como in vivo (ver los ejemplos 26, 28, 29, 30, 33, 36 y 39 y las Figs. 6, 9-12, 13, 14, 17, 21, 22, 23 y 24). Tal actividad de destrucción no específica y tal potencia antitumoral no eran esperables ni predecibles en vista de las enseñanzas del D1 y del D2. Por otro lado, ni el D1 ni el D2 divulgan o sugieren los conjugados reivindicados que tienen un péptido directamente unido al grupo anilina que conecta los dos monómeros de benzodiazepina, lo cual es fundamental para la actividad de destrucción no específica y la actividad antitumoral observadas. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas son inventivas frente al D1 o D2, solos o en combinación.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** tiene nivel inventivo, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 35 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P5021