

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0005566

Asunto: Solicitud de patente para: PÉPTIDOS CÍCLICOS DERIVADOS DE CD44V6 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON CÁNCERES Y ANGIOGÉNESIS

Solicitante: AMCURE GMBH; RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

Fecha de solicitud: 05 de junio de 2017

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 8345, notificado por fijación en lista el 12 de junio de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, aporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 26 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 2 a 31.
2. Las antiguas Reivindicaciones 1 y 32 han sido combinadas para obtener la nueva Reivindicación 1.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

3. El contenido de las nuevas Reivindicaciones 2 a 17 corresponde al de las antiguas Reivindicaciones 33 a 48.

4. La nueva Reivindicación 18 corresponde a la antigua Reivindicación 49, en donde dicha nueva reivindicación ha sido modificada para reclamar un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de las nuevas Reivindicaciones 1 a 14, 16 o 17 o la composición farmacéutica de cualquiera de las nuevas Reivindicaciones 15 a 17.

5. Las nuevas Reivindicaciones 19 a 26 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 50 a 57, y, teniendo en cuenta las modificaciones a la nueva Reivindicación 18, se refieren al medicamento que se reclama en dicha reivindicación. Adicionalmente, las nuevas Reivindicaciones 19 a 26 especifican que el medicamento es para el tratamiento de las enfermedades enunciadas.

6. Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, han sido reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente detalladas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD

1. En cuanto a la objeción relacionada con la supuesta falta de definición de los péptidos cíclicos, deseo señalar lo siguiente:

Los péptidos cíclicos del compuesto reivindicado muestran una alta eficacia farmacológica, posiblemente debido a la estructura cíclica de los péptidos, la cual reduce la

susceptibilidad de los péptidos frente a la degradación proteolítica, que a su vez conduce a la presencia de una alta cantidad de péptidos cíclicos en la sangre y disponibles para la interacción con el receptor.

Los experimentos de las páginas 110 a 122 del Capítulo Descriptivo, y sus resultados representados en las respectivas figuras, muestran que los péptidos cíclicos (por ejemplo D3-epgal, D4-epgal, D2-epal1, D3-epal1, D4-Epal1, D3alga1, D3alga2, D4alga2, D5-alga2, D6-alga3, Epga-1, Alga-2 y Alga-3; ver Ejemplo 9 en la página 63) que comprenden una secuencia peptídica **R-W-H**, y un aminoácido en la posición **X₁** y, además, **X₁₁** son capaces de bloquear la actividad de los receptores-tirosina quinasas c-Met y ERK (ver Figuras 3 y 4) y ,por consiguiente, bloquear la estimulación de la migración celular sobre el factor de crecimiento humano (HGF) (ver Figuras 5B y 15) así como el crecimiento tumoral y la formación y propagación de metástasis en modelos animales de ratón de cáncer humano (ver Figuras 6 y 7).

Como se menciona previamente, los péptidos evaluados tienen en común que todos comprenden una secuencia peptídica **R-W-H** así como un aminoácido seleccionado entre A (Alanina), C, (Cisteína), E (Ácido Glutámico), F (Fenilalanina), G (Glicina), H (Histidina), I (Isoleucina), K (Lisina), L (Leucina), M (Metionina), N (Asparagina), P (Prolina), Q (Glutamina), R (Arginina), S (Serina), T (Treonina), V (Valina), W (Triptófano), y/o Y (Tirosina) en la posición **X₁** y **X₁₁**. Por lo tanto, el péptido cíclico se encuentra ya definido por sus requisitos mínimos los cuales conllevan al efecto farmacéutico deseado (ver página 5, Capítulo Descriptivo).

De acuerdo con lo divulgado en la solicitud, existen dos características adicionales que mejoran el perfil farmacológico de los péptidos cíclicos. En primer lugar, es la presencia de al menos un enlace químico entre dos aminoácidos, en particular entre aminoácidos adyacentes, el cual no es un enlace peptídico en el sentido clásico entre el grupo amino N-terminal de un amino ácido y el grupo carboxilo C-terminal del aminoácido adyacente. En otras palabras, **al menos un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes** en el ciclo **debería no ser un enlace peptídico clásico**, sino que debería por ejemplo involucrar el amino ácido de la cadena lateral de uno de dichos aminoácidos adyacentes (ver página 7, Capítulo Descriptivo). La segunda característica es que el péptico cíclico incluya al menos

un enantiómero D- de un aminoácido (aminoácido-D), al cual se hace referencia en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

De acuerdo con todo lo anterior, es evidente que las reivindicaciones son claras en lo concerniente a cómo el compuesto está definido en relación a aminoácidos y secuencia (requisitos mínimos) y los enlaces químicos entre dichos aminoácidos, en tanto se señala que un enlace no debe corresponder a un enlace peptídico clásico entre el N-terminal de un primer aminoácido y el C-terminal de un segundo aminoácido de dos aminoácidos adyacentes.

2. En relación con la objeción elevada frente a la complejidad de las reivindicaciones, cabe aclarar que aunque puedan ser concebidas como complejas por parte del Examinador, el Solicitante considera que tal y como están redactadas es la manera más concisa y comprensible para describir y reclamar la presente invención. El hecho de que una reivindicación o conjunto de reivindicaciones sea complejo no significa que no sea claro o conciso. Ello halla soporte también en el hecho de que en fase internacional, un Capítulo Reivindicatorio similar no ha recibido objeción de claridad alguna, puesto que los péptidos cíclicos están claramente definidos estructuralmente y, aunque la reivindicación independiente comprenda un gran número de péptidos cíclicos, los mismos están definidos y corresponden a un número limitado de péptidos cíclicos.

3. Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LA DESCRIPCIÓN

Respecto a la objeción del Examinador frente a que invención no se encuentra suficientemente divulgada en la Descripción, quisiera llamar su atención sobre los ejemplos allí descritos y las siguientes aclaraciones:

1. Los Ejemplos 1 y 2 (página 110 a 115, Capítulo Descriptivo) describen de manera ejemplificada la **síntesis química** de alga-1 (Figura 1) y D3alga1 (Figura 9). La síntesis de péptidos sintéticos también es descrita en la página 74 de la Descripción y es de todas formas conocida por la persona del oficio normalmente versada en la materia.

En cuanto a la **evaluación de los compuestos reclamados**, vale la pena volver a señalar que en el Ejemplo 3 (ver página 115 a 116) se muestra que alga1 y D3alga1 bloquean la actividad receptor-quinasa de cMet y Erk (c-Met y Erk siendo activos cuando se hallan fosforilados) como se muestra en un Western blot (Figura 3, las señales de P-Met y P-Erk fosforilados son más anchas). El Ejemplo 4 (ver página 116) expone que también D1alga1 y D2alga1 bloquean la activación de c-Met y Erk (Figura 4). El Ejemplo 5 (ver página 116 a 117) enseña que como consecuencia de bloquear la capacidad de los receptores-quinasas c-Met y Erk, se inhibe la migración celular luego de la adición de HGF también cuando se añaden D1alga1, D2alga1 y D3alga1 al cultivo celular además de HGF (ver las tres columnas del extremo derecho de la Figura 5B, en comparación con la segunda columna de la izquierda, la cual muestra únicamente la adición HGF). Más aún, en el Ejemplo 6 (ver página 117 a 118) se expone que alga1 y D3alga1 son capaces de inhibir el crecimiento tumoral (ver Figura 6^a) así como de inhibir la metástasis tumoral (ver Figura 6B). Además, en el Ejemplo 7 (ver página 118 a 119) se muestra un efecto positivo por parte de alga1 y D3alga1 en la regresión de metástasis ya existentes (ver Figura 7). El Ejemplo 8 (ver página 119 a 120) divulga que, en comparación con la variante lineal 14-mer de CD44, d3ALGA1 muestra una mayor acumulación tumoral (ver Figura 8). El Ejemplo 9 (ver página 120) describe un ensayo de cicatrización, demostrando que diferentes péptidos cíclicos bloquean la migración celular (ver Figura 15). Finalmente, el Ejemplo 10 describe un ensayo clínico.

2. A la luz de que los Ejemplos de la Descripción describen no sólo la síntesis química sino también la amplia evaluación de los compuestos sintetizados, es evidente que hay

ejemplos tanto de la síntesis como de la evaluación y, por lo tanto, la invención se encuentra suficientemente divulgada como para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducirla.

3. Por último, en cuanto a las cláusulas cuyo contenido es similar al de las reivindicaciones, quisiera llamar la atención del Examinador sobre los argumentos de claridad anteriormente mencionados.

4. Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Descriptivo cumple con todos los requisitos, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 28 de la Decisión 486, ya que divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla.

IV. EN CUANTO AL PODER Y LA EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL DEL SOLICITANTE

Presento junto con este escrito el poder que me faculta para actuar en representación del Solicitante, en el cual además se certifica su existencia y representación legal.

V. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Presento junto con este escrito el pago en línea por concepto de tasa adicional para el estudio de 16 reivindicaciones adicionales.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000, y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 26 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de tasa por 16 reivindicaciones adicionales;
3. Poder otorgado por AMCURE GMBH y RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT a favor de CAVELIER ABOGADOS y sustitución del poder otorgado por ADRIANA ZAPATA a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de las sociedades solicitantes.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

domiciliado (s)
en/of

ann care GmbH

Hermann-van-Helmholtz-Platz 1, Eggenstein-Leopoldsdorfer, Germany

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante para la presentación y trámite de la solicitud de patente basada en la solicitud internacional PCT/EP2015/078892 con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for the filing and prosecution of patent application based on international application PCT/EP2015/078892 with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization,

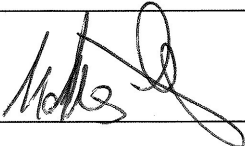
admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22 May 2017

En/in Eggenstein-Leopoldsdorf

Por/by Dr. Matthias KLAFTEN

Firmas/Signatures 

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Ruprecht-Karls-Universität

domiciliado (s)

en/of

Heidelberg

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante para la presentación y trámite de la solicitud de patente basada en la solicitud internacional **PCT/EP2015/078892** con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

© CAVELIER ABOGADOS

REPRESENTATION

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for the filing and prosecution of patent application based on international application **PCT/EP2015/078892** with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 22, 2017

En/in Heidelberg

Por/by Irmtraut Gürkan

Firmas/Signatures I.A. Janke

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para *"PEPTIDOS CICLICOS DERIVADOS DE CD44V6 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES REALCIONADAS CON CANCERES Y ANGIOGENESIS"*
 : **PCT/EP2015/078892**
Expediente : **NC2017/0005566**
Solicitante : **AMCURE GMBH; RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT**

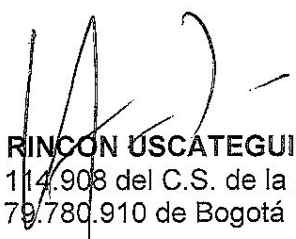
ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por las sociedades **AMCURE GMBH** y **RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCÓN USCÁTEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

SCO/MCE COLO-23571-841-001-4

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un compuesto que comprende:

- un péptido cíclico que comprende al menos

5 (a) un aminoácido X_1 que se selecciona del grupo que consiste de los aminoácidos A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, más

(b) una secuencia del aminoácido R-W-H y más

(c) un aminoácido X_{11} que se selecciona del grupo que consiste de los aminoácidos A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, o un peptidomimético de
10 los mismos, o

- un péptido cíclico que comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde el aminoácido X_1 es seleccionado del grupo que consiste de los aminoácidos A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, en donde los aminoácidos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_{11} , X_{12} , X_{13} , y X_{14} son
15 independientemente seleccionados del grupo que consisten de los aminoácidos A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, y en donde X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_{12} , X_{13} , y X_{14} están opcionalmente presentados en la secuencia de aminoácidos, o un peptidomimético de los mismos,

el compuesto comprende un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes del
20 péptido cíclico que no es un enlace químico entre la terminal-N de un primer aminoácido y la terminal-C de un segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes;

y en donde al menos un aminoácido del péptido cíclico es un aminoácido-D.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
25 10, 11, 12, 13 ó 14 aminoácidos son aminoácidos-D.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

30 4. El compuesto de conformidad con cualquiera de la Reivindicación 3, en donde al menos W es un aminoácido-D.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de la Reivindicación 3, en donde al
35 menos H es un aminoácido-D.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de la Reivindicación 3, en donde al menos R es un aminoácido-D.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde W es un aminoácido-D o en donde R es un aminoácido-D, o en donde H es un aminoácido-D.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) or K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), que comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferiblemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) que comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, de preferencia un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferentemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D, preferiblemente el aminoácido W es un aminoácido-D.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido comprende o tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, y en donde el aminoácido W es un aminoácido-D.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35 y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D.
12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 36 y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en donde el aminoácido H es un aminoácido-D.
13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente el grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-C de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido es seleccionado del grupo que consiste de un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID no.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, y en donde el aminoácido W es un aminoácido-D, un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35, que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No.: 36), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, en donde el aminoácido H es un aminoácido-D, y un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-W (SEQ ID No.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino de la cadena lateral

de aminoácidos del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-C del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 o la composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 15, en donde el compuesto es formulado para administración intravenosa, oral, nasal o subcutánea.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 y 16 o la composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 15 o 16, en donde el compuesto se administra en combinación con un compuesto citotóxico, un inmunofarmacéutico, un anticuerpo contra un receptor de cinasa tirosina (RTK), y/o agente quimioterapéutico, preferentemente el compuesto de la invención es administrado en combinación con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab, vandetanib y mezclas de los mismos, un inhibidor del receptor de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF/c-Met), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de ficlatuzumab, crizotinib, tivantinib, cabozantinib, capmatinib, MGCD265, volitinib, MK8033, MK-2461 y mezclas de los mismos, un inhibidor de proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de nivolumab/BMS-936558, lambrolizumab, pidilizumab, AMP-224, pembrolizumab y mezclas de los mismos, un inhibidor de ligando de muerte programado 1 (PD-L1), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C/Avelumab y mezclas de los mismos, un inhibidor de proteína asociada a linfocitos T citotóxica 4 (CTLA-4), preferiblemente el ipilimumab, inhibidores del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bevacicumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, vandetanib, cabozantinib, lenvatinib, ramucirumab y mezclas de los mismos, un agente quimioterapéutico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de un agente alquilante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de una mostaza nitrogenada, como mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán, nitrosourea, como estreptozocina, carmustina (BCNU) y lomustina, un sulfonato de alquilo, como busulfán, una triazina, como dacarbazina (DTIC) y temozolomida, un etilenimina, como tiotepa y altretamina

- (hexametilmelamina) y mezclas de los mismos, un fármaco de platino, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de cisplatino, carboplatino, oxalapatino y una mezcla de los mismos, un antimetabolito, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de 5-fluorouracilo (5-FU) , 6-mercaptopurina (6-MP), capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiaurea, metotrexato, pemetrexed y mezclas de los mismos, un taxano, una eribulina, folfirinox, folfox, una antraciclina, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste de daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y una mezcla de los mismos; y combinaciones de los mismos.
18. Un medicamento que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, 16 o 17 o la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17.
19. El medicamento de conformidad con la Reivindicación 18 el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos inflamatorios en un ser humano.
20. El medicamento de conformidad con la Reivindicación 19, en donde el cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis.
21. El medicamento de conformidad con la Reivindicación 19 ó 20, en donde la enfermedad es seleccionada del grupo que consiste de cáncer de mama dependiente de receptor de estrógeno, cáncer de mama independiente del receptor de estrógeno, cáncer de próstata dependiente del receptor de hormona, cáncer de próstata independiente del receptor de hormonal, cáncer cerebral, cáncer renal, cáncer de colon, poliposis adenomatosa familiar (PAF), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer uterino, cáncer de ovario, astrocitomas, gliomas, cáncer de piel , carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, enfermedad de Bowen, linfoma de célula T cutáneo, melanoma, carcinoma de células basales, queratosis actínica; ictiosis; acné, acné vulgar, sarcomas, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma del pulmón de células pequeñas, carcinoma del pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfomas y/u otros cánceres de células de la sangre, síndrome de resistencia a la tiroides, diabetes, talasemia, cirrosis, infección protozoaria, artritis reumatoide, espondilitis reumatoidea, todas las formas de reumatismo, osteoartritis, artritis gotosa, esclerosis

múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no insulodependiente, asma, rinitis, uveitis, lupus eritematoideo, colitis ulcerosa , Morbus Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad del hueso, trastornos fibroproliferativos, aterosclerosis, anemia aplásica, síndrome de
5 DiGeorge, enfermedad de Graves, epilepsia, estado epiléptico, enfermedad de alzheimer, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, manía, infarto cerebral, síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos afectivos, meningitis, distrofia muscular, esclerosis múltiple, agitación, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, lesión por reperfusión, retinopatía diabética, degeneración macular
10 relacionada con la edad, enfermedades alérgicas, p. ej., asma, debido al aumento en los granulocitos eosinófilos, rechazo de transplante del corazón, y obesidad en un ser humano.

22. El medicamento de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 21
15 para tratar una enfermedad de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 21, en donde dicho cáncer muestra la expresión de CD44v6.

23. El medicamento de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 22
para tratar una enfermedad de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a
20 22, en donde dicho cáncer es clasificable como Etapa III o Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer.

24. El medicamento de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 22
25 para tratar una enfermedad de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 22, en donde dicho cáncer es clasificable como Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer.

30 25. El medicamento para tratar una enfermedad de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 24, en donde dicho cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis, seleccionado del grupo que consiste de formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cervical, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células
35 basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, y cáncer de mama.

26. El medicamento para tratar una enfermedad de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 25, en donde dicho cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis seleccionado del grupo que consiste de formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama, en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis del sistema de etapas de cáncer del *American Joint Committee on Cancer*, y en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis muestra expresión de CD44v6.