

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063881-00012-0000

Fecha: 2013-11-12 17:17:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 78/79

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 11-063.881

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS ÚTILES
EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TALES COMO CÁNCER"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Nuestra Ref.: P2011/000109

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 56756, notificada por edicto desfijado el 01 de noviembre de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio con 19 reivindicaciones, radicado el 23 de agosto de 2013, en respuesta al examen de fondo expedido el 23 de abril de 2013). Según la Resolución No. 56756, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el **Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto**, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el 23 de agosto de 2013, en respuesta al primer y único examen de fondo.

En particular, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está conformado por 19 reivindicaciones, en el cual se realizaron los siguientes cambios:

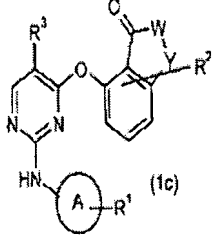
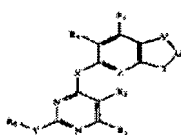
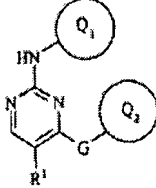
- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1-19;
- se introduce la nueva Reivindicación 1, la cual reclama una lista específica de 151 compuestos, los cuales se encuentran ejemplificados en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones dependientes 2, 3 y 4, las cuales reclaman 76, 59 y 26 compuestos, respectivamente, y que están dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 5-18, las cuales reclaman compuestos particulares y sus sales, y que encuentran soporte específico en los Ejemplos 64, 65, 69, 101, 116, 118, 119, 121, 139, 146, 148, 207, 210 y 213, respectivamente, del Capítulo Descriptivo y en el nuevo alcance de la Reivindicación 1;
- se introduce la nueva Reivindicación 19, la cual encuentra soporte en la nueva Reivindicación 1 y en la antigua Reivindicación 19.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial,

por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

3.2. a- La SIC insiste en que las patentes WO2005/009443 (D2), US2008/255172 (D4) y WO01/64655 (D5), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Despacho presenta la siguiente Tabla, en la que compara las características estructurales de la invención con el arte previo citado, así:

Características esenciales	D2	D4	D5
 (Ver págs. 10 a 12 del radicado N° 11-063881-00008-0000)	N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida (Compuesto 909, Pág. 183, Reivindicación 11, Pág. 446)	 R₁ es H R₂ es Halógeno R₃ y R₄ son H, halógeno, nitro, amino, CN, alquilo, entre otros R₅ es heteroarilo, arilo o cicloalquilo X es O (Pág. 73; Reivindicación 1)	 R₁ es Halógeno o trifluorometilo G es O Q₁ y Q₂ son arilo o heteroarilo (Págs. 59 a 62; Reivindicación 1)

De acuerdo con la Resolución N° 56756, D2 divulga derivados de 2-amino-5-piridin carboxamidas inhibidores de tirosina quinasas, como el compuesto N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida (compuesto 909), que se diferencia de la presente invención en que el compuesto divulgado presenta un sustituyente carboxamida en lugar de los sustituyentes cloro o trifluorometilo reclamados como sustituyente R³ en la presente invención.

A su vez, D4 divulga derivados de pirimidinas susituidas en la posición 5 con un halógeno, como inhibidores de tirosina quinasas, en donde la diferencia con la presente solicitud es la presencia de un doble enlace, el cual es inexistente en el compuesto de la presente solicitud.

De otra parte, D5 divulga derivados de pirimidinas sustituidas en la posición 5 con un halógeno o trifluorometilo, como inhibidores de tirosina quinasas, en donde la diferencia con la presente invención es que la anterioridad no divulga específicamente la presencia de un anillo bicíclico, como se requiere en la presente invención.

El Despacho afirma que el efecto al incluir los sustituyentes cloro o trifluorometilo como sustituyentes R³ es que permite obtener compuestos alternativos como inhibidores de tirosina quinasas. De esta forma, la SIC afirma que la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D4 y D5, incluiría un sustituyente halógeno o trifluorometilo como sustituyente R³ en la estructura divulgada en D2, esperando con certeza lograr compuestos inhibidores de tirosina quinasas, considerando que la actividad de debe al núcleo farmacofórico de la molécula, y la modificación realizada en la estructura consistente en reemplazar un sustituyente carboxamida por un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo, es una modificación menor y no ocasiona una variación importante en su actividad, lo cual es obvio y no tiene nivel inventivo.

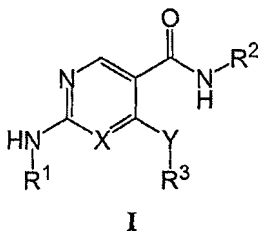
En adición a lo anterior, la SIC indica que no hay evidencia de un efecto técnico sorprendente con respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.

b- Adicionalmente, el Despacho presentó los siguientes argumentos en respuesta a mi memorial de respuesta al único examen de fondo, así:

- *“los compuestos del documento D2 útiles como inhibidores de la actividad de la familia Src de las proteínas tirosina quinasas constituye una sugerencia a que dicho tipo de compuestos o compuestos afines sean probados como inhibidores de diverso tipo de proteínas tirosina quinasas y en el tratamiento de diversos mecanismos de producción de cáncer”;*
- *“igual afirmación aplica para los compuestos divulgados en el documento D4 útiles como inhibidores de la actividad de los receptores de dominio de quinasas KDR”;*
- *“la única diferencia estructural del documento D5 con el compuesto reclamado es que no divulga específicamente el anillo bicíclico del compuesto reclamado, el cual está completamente sugerido en el documento D2”;*
- *“una persona que conoce la estructura del documento D2 incluiría un anillo bicíclico de 6 a 11 miembros en la estructura como lo sugiere D2 y utilizaría el sustituyente halógeno o trifluorometilo que sugiere D5 para llegar al objeto de la invención”.*

3.2. a- En respuesta a los argumentos presentados por el Despacho, en primer lugar, una vez más llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, y en el cual con el ánimo de facilitar el trámite, se limitó drásticamente el alcance pretendido inicialmente, de tal forma que ya no se reclama una fórmula Markush general, sino que se reclaman específicamente una selecta y reducida lista de compuestos, los cuales cuentan con el debido soporte en el Capítulo Descriptivo. De hecho, estos compuestos se encuentran **completamente ilustrados** en los Ejemplos que presenta dicho Capítulo Descriptivo.

b- i) Ahora bien, con respecto al arte previo, y teniendo en cuenta las rigurosas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, para empezar, es pertinente señalar que D2 simplemente divulga compuestos de Fórmula (I) derivados de 2-amino-5-pirimidincarboxamidas para la inhibición de de la familia Src de proteínas tirosina quinasas:



Es evidente que las características estructurales de los compuestos divulgados en D2 son completamente diferentes a las características estructurales de los compuestos particularmente reclamados en la presente invención. Los compuestos de D2 incluyen necesariamente un grupo amido sustituido (posición 5 del anillo pirimidina), mientras que los compuestos aquí reclamados contienen un grupo Cl o CF₃ en la misma posición. De hecho y contrario a la opinión del Despacho en el que afirma que la única diferencia entre D2 y la presente invención es un simple grupo carboxamida, me permito señalar que la diferencia no sólo radica en el grupo carboxamida, sino que ese grupo en D2 está necesariamente unido a un sistema cíclico, particularmente un grupo fenilo, tal y como se define en el alcance de R² en D2.

Por lo tanto, la diferencia entre D2 y la presente invención es que la anterioridad divulga un **grupo cíclico sustituido con una carboxamida**, mientras que la presente invención reclama un grupo Cl o CF₃, tal como se muestra a continuación:

Presente Invención	D2
-Cl o -CF ₃	

	(Cuando el grupo cíclico es fenilo)
--	-------------------------------------

Evidentemente, existe **una gran diferencia estructural** entre los compuestos divulgados en D2 y los reclamados específicamente en la presente invención. Claramente, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, no habría estado motivada a reemplazar un grupo N-fenil-carboxamida, por grupos Cl o CF₃, además con una expectativa razonable de obtener compuestos efectivos en la inhibición de tirosin quinasa. Por el contrario, dicha persona, siguiendo las sugerencias de D2, habría estado necesariamente motivada a sintetizar compuestos que contienen un grupo carboxaminda sustituido con un grupo cíclico, lo cual no tiene relación estructural alguna con los compuestos de la presente invención.

ii) En adición a lo anterior, la SIC afirma que el compuesto 909 de D2 [N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida] es el más cercano a la presente invención, haciendo obvios los compuestos aquí reclamados. Sin embargo, me permito señalar tres aspectos importantes en relación con este argumento.

- en primer lugar, el nombre químico del compuesto 909 no corresponde con el nombre químico que señala el Despacho. Es decir, el nombre químico indicado por el Despacho corresponde al compuesto 912 de D2. En contraste, el verdadero nombre químico del compuesto 909 es N-(2,6-dimetilfenil)-2-(((3-fluoro-4-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida;
- en segundo lugar, no existe motivación o sugerencia alguna en D2 que permita a la persona medianamente versada en la materia seleccionar particularmente el compuesto 909 ni el 912 de D2, entre más de 900 compuestos que se encuentran allí ilustrados, con el único objetivo de utilizarlo como punto de partida para derivar de manera obvia la presente invención;
- en tercer lugar, asumiendo, en gracia de discusión, que D2 proporcionara las sugerencias necesarias para escoger uno de dichos compuestos 909 o 912, vale la pena señalar que dichos compuestos no están estructuralmente relacionados con los compuestos específicos aquí reclamados. Por lo tanto, aunque existiera motivación para utilizar dichos compuestos, de ninguna manera éstos compuestos conducirían al reemplazo de un grupo N-fenil-carboxamida, por grupos Cl o CF₃, puesto que estos compuestos presentan las

mismas diferencias químicas con la materia aquí reclamada mencionadas anteriormente y las cuales me permito señalar a continuación:

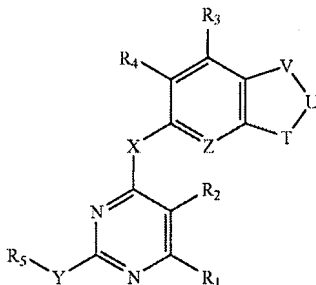
Presente Invención	D2
Anillo de Pirimidina sustituido con Cl o CF ₃ (sustituyente R ³)	<u>N-(2,6-dimetilfenil)</u> -2-((3-fluoro-4-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidin <u>carboxamida</u> (Comp. 909)
	<u>N-(2,6-dimetilfenil)</u> -2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolinil)oxi)-5-pirimidin <u>carboxamida</u> (Comp. 912)

Con base en lo anterior, es completamente oportuno señalar que incluso los compuestos de D2 que la SIC considera los más cercanos a la presente invención, presentan un grupo pirimidina sustituido con un grupo carboxamida que a su vez está sustituido por un grupo 2,6-dimetilfenil, lo cual es absolutamente diferente y lejano de los grupos Cl y CF₃ de la presente invención (sustituyente R³).

iii) Considerando lo anterior, vale la pena preguntarse ¿Qué elementos en las enseñanzas de D2 llevarían particular y directamente a la persona medianamente versada en la materia a buscar el reemplazo del grupo N-fenil-carboxamida de los compuestos allí ilustrados? ¿Cuáles enseñanzas en D2 llevaron al Despacho a concluir que a partir de los compuestos 909/912, los cuales son estructuralmente alejados de la materia aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia los compuestos aquí reclamados? ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia se vería guiada por D2, sabiendo que enseña compuestos estructuralmente no relacionados con los aquí reclamados? **Solicito respetuosamente que el Despacho específicamente responda las anteriores preguntas.**

Contrario a la opinión de la SIC, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, **no** habría encontrado sugerencia o motivación alguna que lo condujeran a desarrollar y producir específicamente los compuestos aquí reclamados, dado que las enseñanzas de D2 están orientadas exclusivamente a la síntesis de compuestos estructuralmente diferentes, como ya se explicó anteriormente. De hecho, la SIC no ha proporcionado ninguna referencia publicada antes de la fecha de prioridad del presente caso que enseñe o sugiera específicamente los compuestos de la presente invención.

c- De otra parte, ante la evidente ausencia de información que muestre cómo la persona medianamente versada en la materia pudo derivar de manera obvia los compuestos específicamente aquí reclamados a partir de D2, la SIC cita el documento D4, el cual enseña compuestos derivados de pirimidinas que presentan la siguiente fórmula Markush:



Evidentemente, los compuestos pirimidínicos de D4 contienen necesariamente un sustituyente heteroaromático bicíclico en la posición 4, lo cual es estructuralmente lejano de la materia aquí reclamada.

Además, aunque el Despacho argumente que D4 enseña en la definición de R² un grupo halógeno (posición 5 del anillo de pirimidina), es también importante aclarar que D4 también enseña que dicho sustituyente puede ser un hidrógeno, un grupo nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxilo, alquiltio, alquilcarbonil, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo y aminosulfonilo. De hecho, la mayoría de los ejemplos de D4 ilustran grupos funcionales muy diferentes al Cl o CF₃ aquí reclamados (sustituyente R³). Solamente el compuesto 309 de D4 muestra un halógeno en dicha posición 5 del anillo de pirimidina. Adicionalmente, vale la pena resaltar que D4 no presenta información biológica alguna sobre algún compuesto en específico. Por lo tanto, no hay sugerencia específica alguna que lleve directamente a la persona medianamente versada en la materia a elegir particularmente dicho compuesto dentro del grupo de 317 compuestos y menos aún cuando no existe información que permita determinar su utilidad biológica.

Así las cosas, las enseñanzas de D4 no son suficientes para afirmar que a partir de un único compuesto de un grupo de 317 compuestos, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a utilizar necesariamente un halógeno en dicha posición, aún cuando los demás 316 compuestos ejemplificados enseñan sustituyentes muy diferentes a los aquí reclamados y más aún cuando R² sugiere el uso de muchos más sustituyentes, que evidentemente son bastante diversos en su naturaleza química y los cuales difieren plenamente de los grupos Cl y CF₃ de la presente invención (sustituyente R³).

Vale la pena también resaltar que, además de ser estructuralmente diferentes a los compuestos específicos reclamados en la presente invención, los compuestos de D4 son utilizados como

inhibidores de KDR para el tratamiento de enfermedades relacionadas a la angiogénesis, entre éstas el cáncer, lo que corresponde a un modo de acción totalmente diferente a la inhibición de PTK2, por lo que la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a desarrollar los compuestos reclamados en la presente invención ni a utilizarlos como inhibidores de PTK2 con base en las limitadas enseñanzas de D4.

d- En cuanto a D5, dicho documento enseña compuestos derivados de pirimidinas que inhiben la serina/treonina quinasa dependiente de ciclina (CDK) y la quinasa de adhesión focal (FAK), siendo esta última actividad inhibitoria equivalente a la inhibición de PTK2, tal como lo señala el Despacho.

Sin embargo, más allá de que D5 enseñe compuestos con actividades similares, dicha anterioridad enseña compuestos estructuralmente diferentes a los específicamente reclamados por la presente invención, ya que el grupo biciclo de la presente invención contiene necesariamente un **grupo oxo dentro de dicha estructura**, mientras que los compuestos divulgados en D5 no podrían contemplar esta sustitución, puesto que quedaría localizado directamente sobre un heteroátomo, lo que hace químicamente imposible una sustitución con un grupo oxo en dichos compuestos de D5.

Por tal razón, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D5, no habría estado motivada a utilizar un grupo biciclo sustituido con un grupo oxo, tal como lo reclama la presente invención y mucho menos específicamente utilizarlos para la inhibición de PTK2. Por el contrario, dicha persona habría estado motivada a sintetizar compuestos estructuralmente diferentes, los cuales comprenderían sustituyentes completamente diferentes a los aquí reclamados.

e- Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, pareciera que la utilización de D4 y D5 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente proviene únicamente del interés de encontrar documentos que enseñen parcialmente un elemento reclamado en la invención que no está contenido en D2, como si se tratara de armar un rompecabezas.

Contrario al análisis de la SIC, la evaluación de patentabilidad no debe limitarse a encontrar palabras claves en los documentos encontrados en el estado de la técnica y buscar afanosamente la manera de encajarlos para mostrar forzosamente una supuesta obviedad del invento. De hecho, ni siquiera la persona medianamente versada en la materia habría encontrado relevantes los documentos citados por el Despacho, ya que sus enseñanzas no conducen a las características estructurales de los compuestos particularmente reclamados.

Ahora, en cuanto a que D2 corresponde con el punto de partida que hace evidente la presente invención, vale la pena señalar que de aceptar ese estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente las sustituciones de los compuestos reclamados son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que **no resultaría previsible** a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados. Por lo tanto, el arte previo efectivamente sí es un punto de partida que da origen a más investigaciones y avances en la ciencia, pero de ninguna manera puede llegar a afirmarse que por dicha razón la presente invención es obvia y evidente, y más aun cuando dichos documentos revelan compuestos tan diferentes y alejados de los compuestos aquí reclamados en la presente invención.

Es importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reclamados de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en el arte previo una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar y desarrollar compuestos que pudieran presentar propiedades mejoradas. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la SIC en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

f- i) En adición a lo anterior y con el ánimo de proporcionar más material probatorio que continúe evidenciando el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención del Despacho sobre el ANEXO 1, en el cual se muestran los valores de IC₅₀ obtenidos para la lista de compuestos específicamente reclamados.

Además, en aras de proporcionar una referencia para comparar y demostrar los efectos sorprendentes de la presente invención, llamo la atención sobre los dos últimos renglones de la página 27 y los dos primeros renglones de la página 28 de D5, en el cual se evidencia que la actividad FAK *in vitro*, expresada en IC₅₀ para los Ejemplos 47 y 52 fue de 97 nM y 814 nM, respectivamente.

En particular, los resultados mostrados en el ANEXO 1 muestran que todos los compuestos reclamados en la nueva Reivindicación 1 muestran valores de IC₅₀ menores que **10 nM**, lo que corresponde con un aumento al menos de 10 veces en la actividad inhibitoria, demostrando una sorprendente e inesperada afinidad por la FAK/PTK2 del **orden nanomolar** de los compuestos aquí reivindicados, lo que en términos bioquímicos representa una unión más estable sobre dichas enzimas, lo cual se traduce en la disminución de trastornos que involucran estas proteínas. Vale la pena recordar que la afinidad de un compuesto por una enzima o sustrato es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de IC₅₀, mayor afinidad del compuesto por el sustrato y por tanto mayor actividad terapéutica.

De esta manera, los valores obtenidos de IC₅₀ para los compuestos de la presente solicitud evidencian **efectos sorprendentes e inesperados**, ya que demuestran una **gran afinidad** por la proteasa, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo, por ejemplo, D5, además de que no sugiere las características estructurales aquí reclamadas, tampoco enseña compuestos que evidencien este tipo de valores de IC₅₀. Es decir, si bien el Despacho cita D5 porque considera que la actividad biológica presentada es similar, los anteriores resultados demuestran categóricamente que los todos los compuestos aquí reclamados son al menos **10 veces superiores** que el mejor compuesto de D5, lo cual es una clara evidencia de que el arte previo no sugiere ni motiva los efectos sorprendentes inesperados de la materia reclamada y por tanto comprueba el nivel inventivo de los compuestos aquí reclamados.

ii) Ahora, en cuanto a la actividad celular de los compuestos reclamados, sobre una línea de células de carcinoma de próstata PC-3, llamo la atención sobre las Páginas 85 a 87, en donde se describe con detalle las características del ensayo realizado, cuyos resultados se encuentran también en el ANEXO 1. Dichos resultados fueron expresados en CE₅₀ y se encontró que los compuestos evidenciaron valores inferiores a 50 nM, lo cual también corresponde con efectos sorprendentes e inesperados, más aun cuando el arte previo citado por el Despacho ni siquiera hace referencia a dichos resultados.

iii) Por todo lo anterior, es válido afirmar que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2, D4 y D5, no habría encontrado enseñanza o

sugerencia alguna que lo llevara a desarrollar y producir los compuestos de la presente invención, mucho menos con una expectativa de éxito razonable de alcanzar los efectos biológicos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². Por tal razón, **nada** en el arte previo citado por el Despacho sugiere ni enseña los compuestos aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades ventajosas en relación con su actividad inhibitoria sobre FAK/PTK2.

De lo anterior, es inevitable que surja la duda de, ¿a partir de qué enseñanzas del arte previo puede la SIC establecer que en particular los compuestos específicamente reclamados proporcionarían una actividad inhibitoria sobre FAK/PTK2 absolutamente superior a la conocida en el arte previo? ¿Era obvio a partir de las enseñanzas de D2, D4 y D5 obtener compuestos con las características estructurales aquí reclamadas y que además presenten los valores de IC₅₀ y EC₅₀ señalados en el ANEXO 1? ¿La persona medianamente versada en la materia, guiada únicamente por las enseñanzas de D2, D4 y D5, solas o en combinación, habría tenido motivación o sugerencias directas que la llevaran directamente a los compuestos aquí reclamados? **Solicito respetuosamente que la SIC responda específicamente los anteriores cuestionamientos.**

Considerando lo anterior, es claro que las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, de tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente los efectos mejorados aquí evidenciados. Dichos efectos no pueden ser predichos a simple vista y mucho menos sin que exista enseñanza alguna en las anterioridades que motiven o indiquen que las características estructurales de los compuestos reclamados presentarían tal actividad. En el presente caso, la SIC no aplicó sus propios lineamientos pues nada en D2, D4 y/o D5 enseña que las grandes y evidentes diferencias

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

estructurales existentes entre los compuestos del estado de la técnica y los compuestos reivindicados, conducirían a obtener una actividad inhibitoria sobre FAK/PTK2.

Si la SIC hubiera realizado un análisis acertado de las enseñanzas del arte previo y de los datos e información demostrando los efectos sorprendentes y mejorados de la presente invención, habría concluido que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en dichos documentos la información relevante para sintetizar inequívocamente los compuestos aquí reivindicados. Una conclusión contraria, como la que realiza la SIC, sólo evidencia un análisis incorrecto, pues se han menospreciado las pruebas que demuestran la existencia de efectos técnicos inesperados, como se señaló anteriormente.

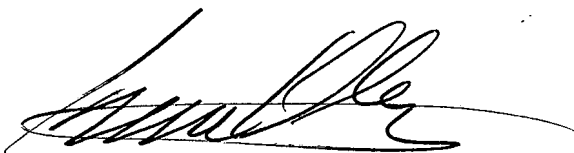
Si la SIC insiste en mantener su afirmación en cuanto a que las características y efectos de los compuestos reivindicados son una derivación obvia del estado del arte, **solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa** los hechos incluidos en el arte previo que conducirían inequívocamente a una persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos que se reclaman en la nueva Reivindicación 1 de la presente invención y esperar que **tengan los efectos sorprendentes e inesperados aquí demostrados.**

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esta Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Adjuntos: Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Recibo de pago de la tasa de modificación correspondiente
 ANEXO 1: Resultados biológicos

75

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 102538

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230534	09/10/2013	9.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 9 de 2013 - 16:51:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 105263

Bogotá D.C., Octubre 17 de 2013 - 15:21:47

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	572691221	16/10/2013	2.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
				\$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 17 de 2013 - 15:21:48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

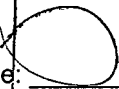
	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 111468
		Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
4 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00 120.000.00
			\$120.000.00
			=====

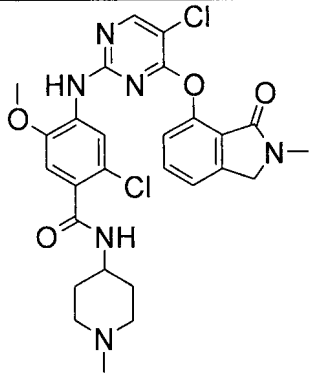
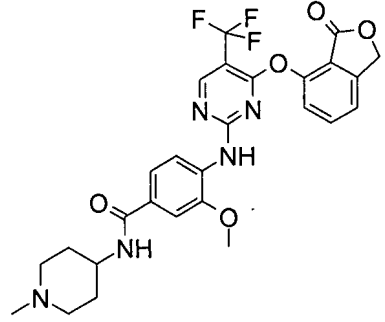
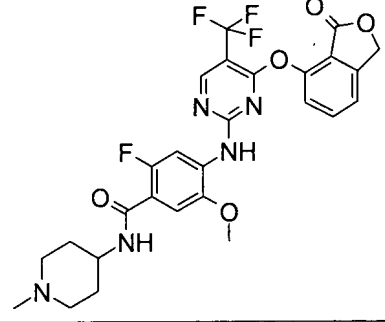
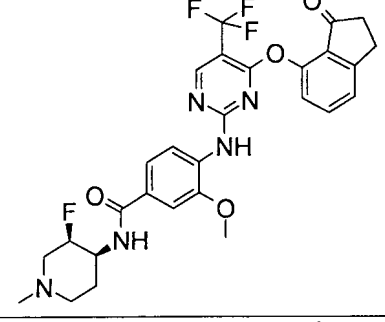
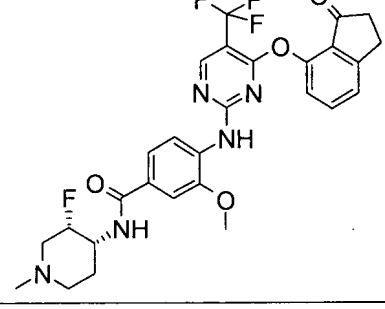
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

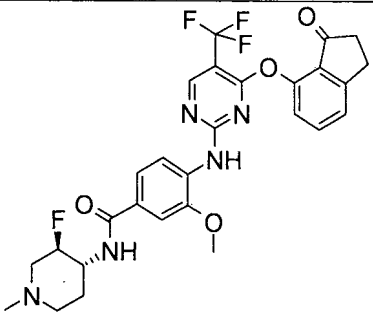
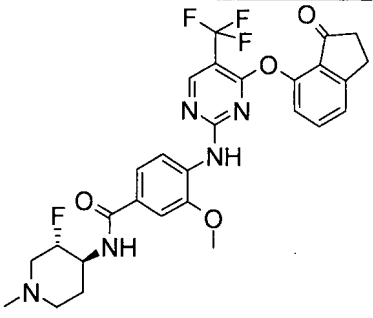
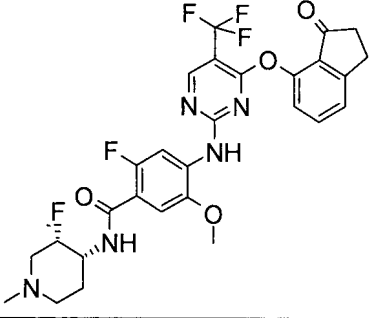
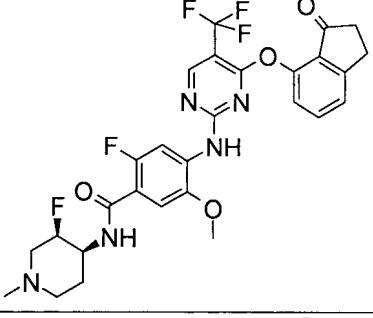
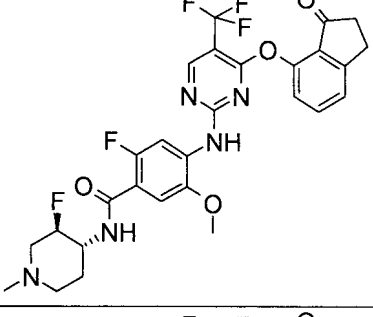
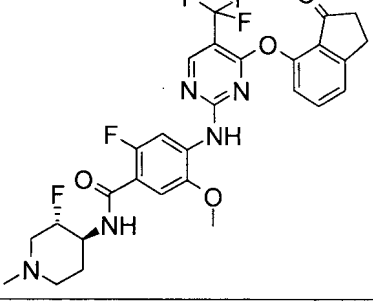
Responsable: 
-*_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

28

CÁPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

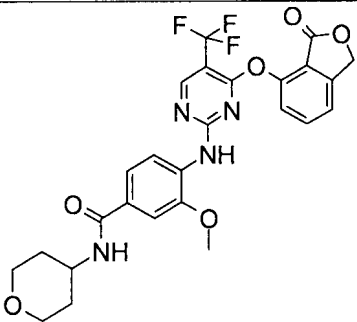
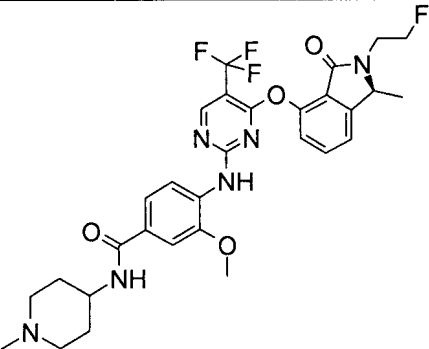
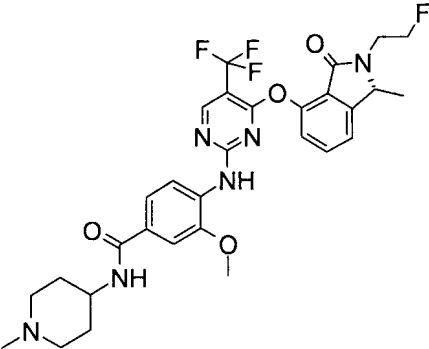
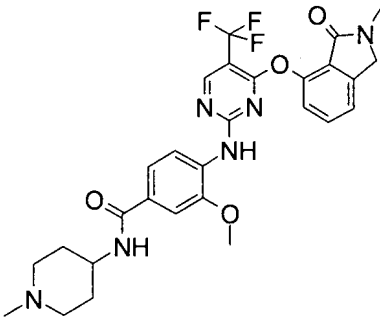
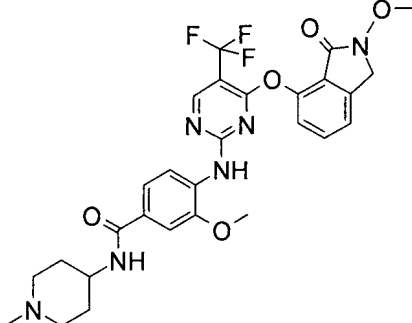
2	
3	
4	
5	
6	

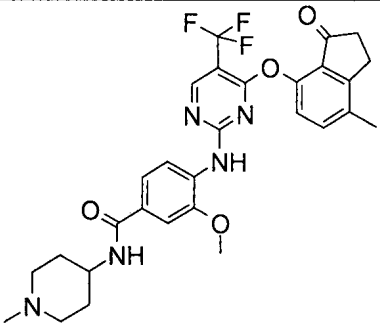
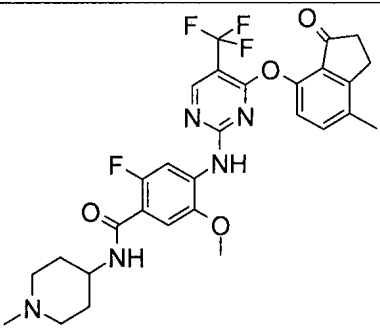
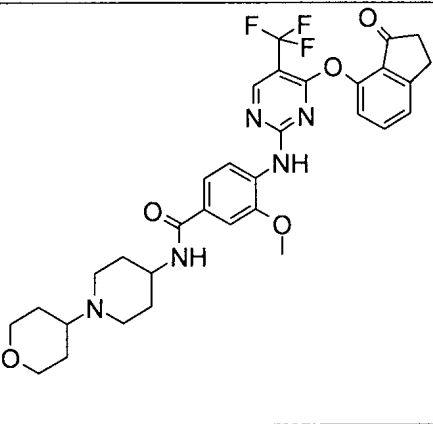
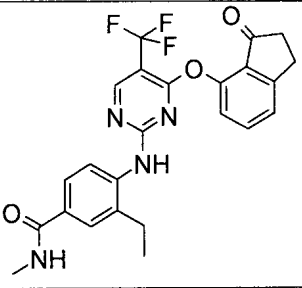
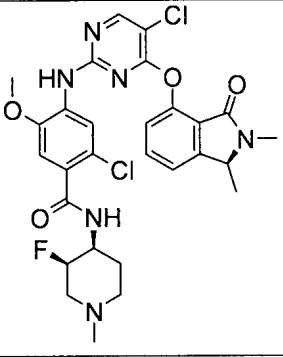
7	
8	
9	
10	
11	
12	

70

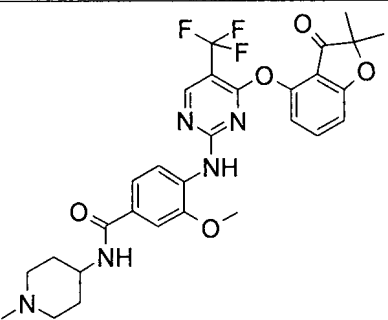
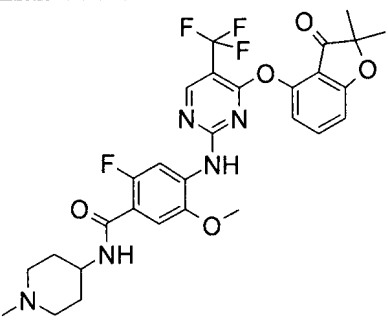
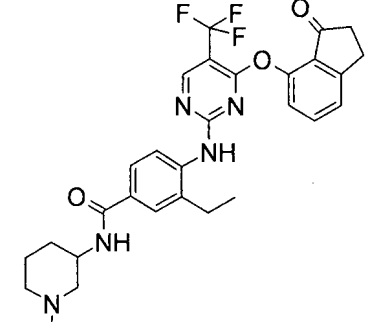
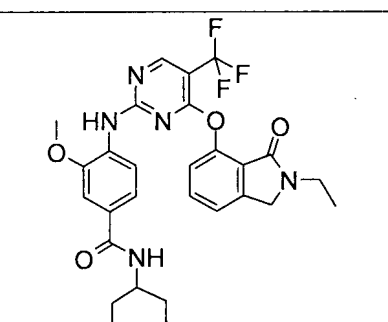
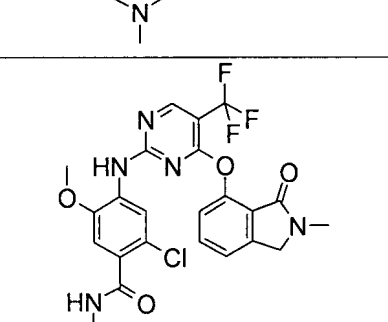
15	
16	
17	
18	
19	
21	

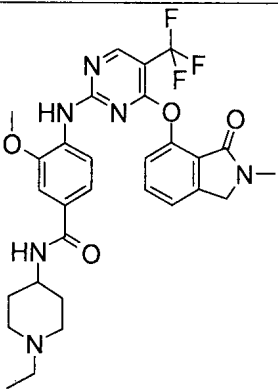
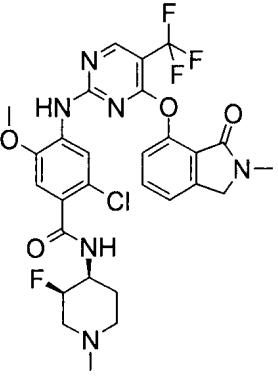
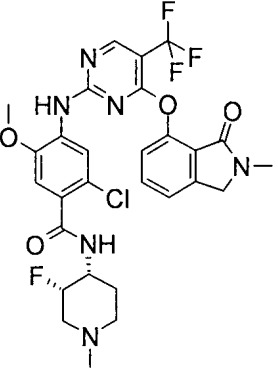
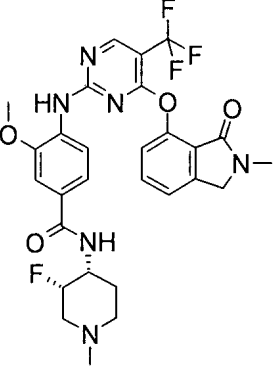
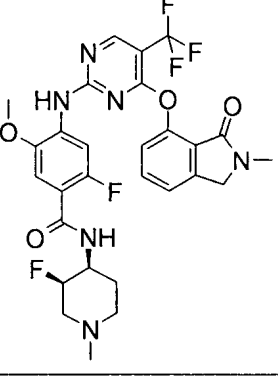
22	
24	
25	
26	
30	

31	
34	
35	
38	
39	

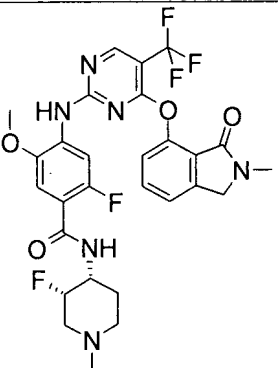
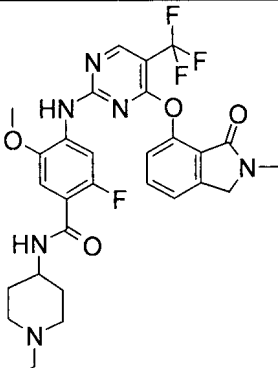
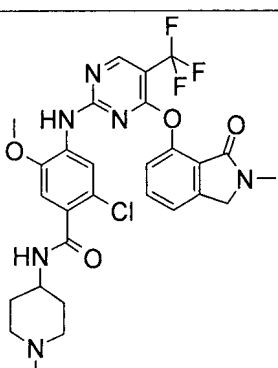
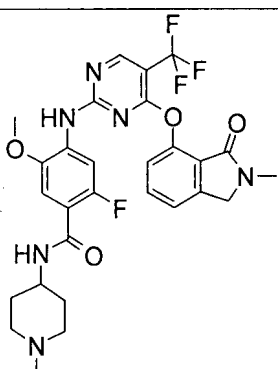
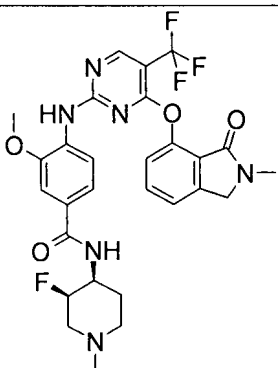
40	
41	
44	
45	
47	

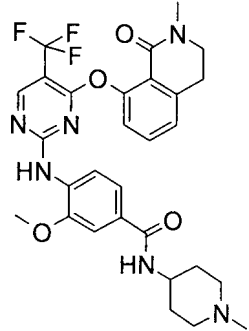
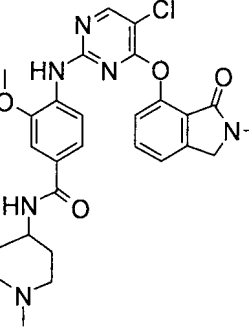
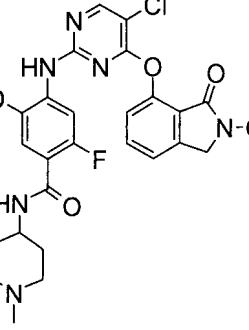
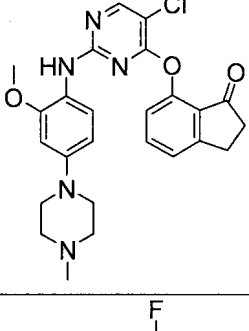
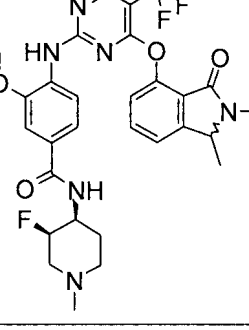
7

48	
49	
57	
58	
60	

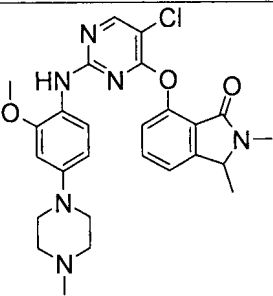
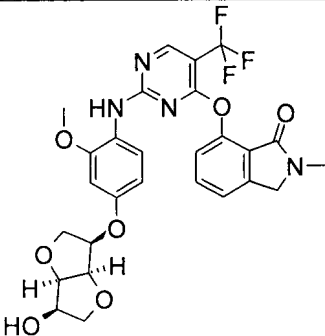
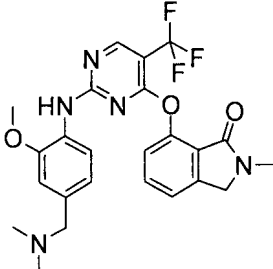
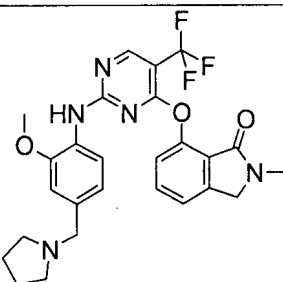
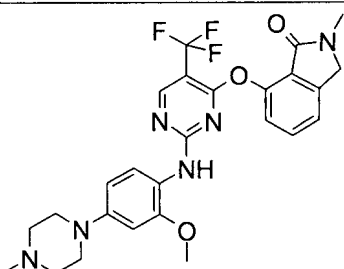
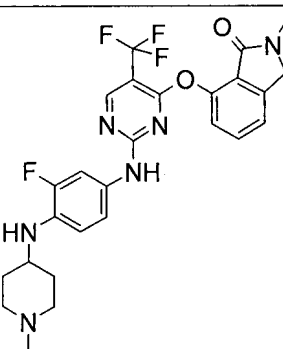
61	
62	
63	
64	
65	

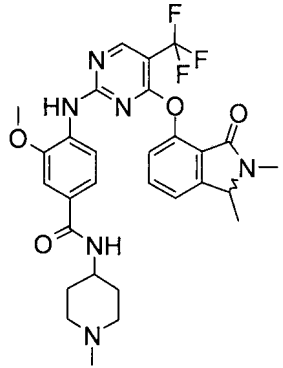
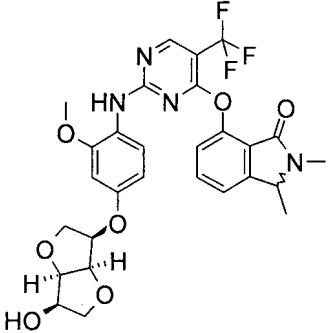
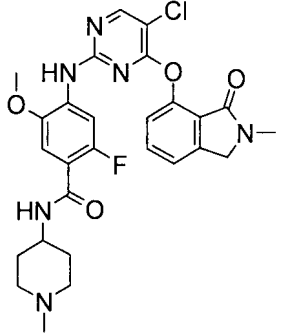
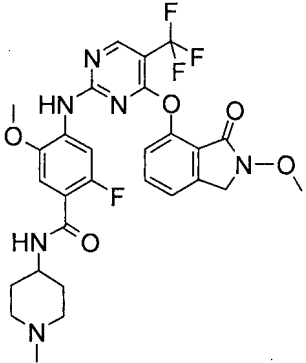
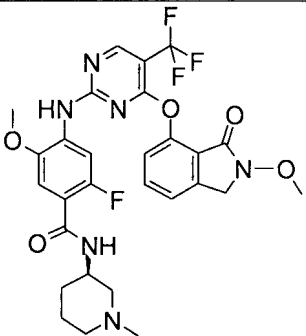
2

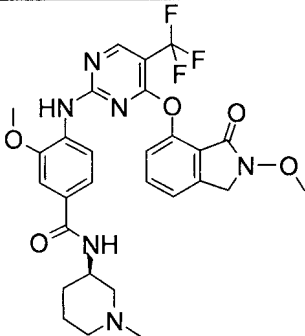
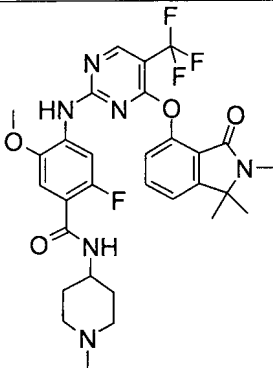
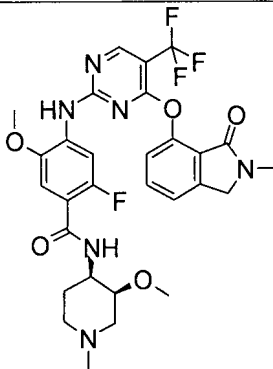
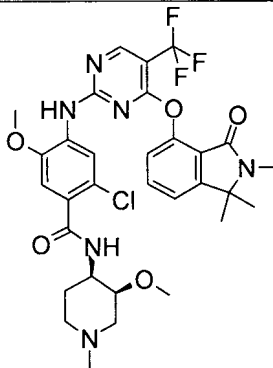
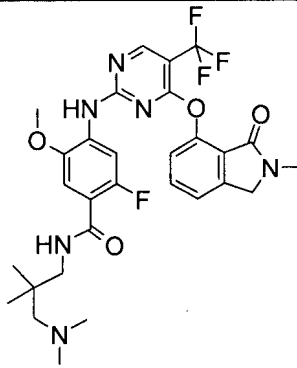
66	
67	
68	
69	
70	

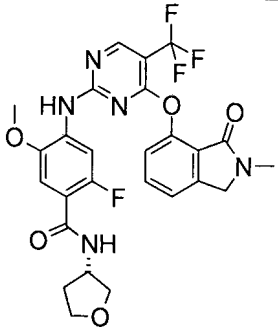
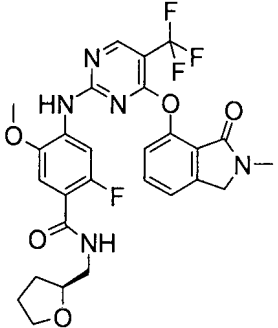
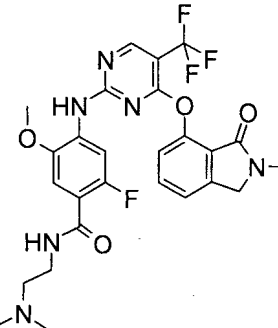
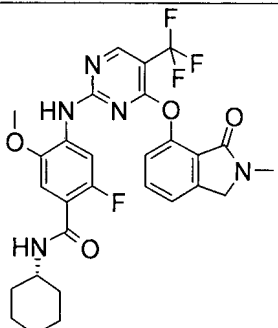
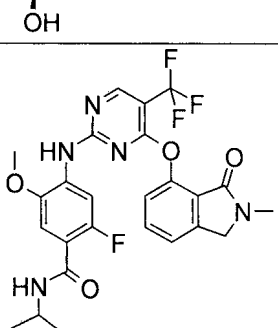
76	
78	
81	
83	
88	

27

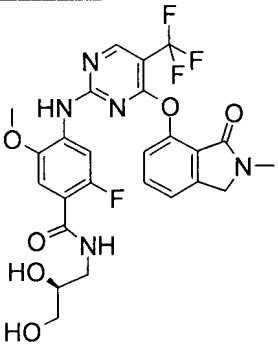
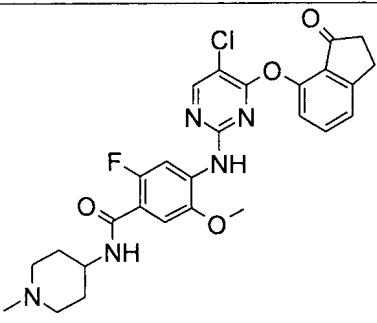
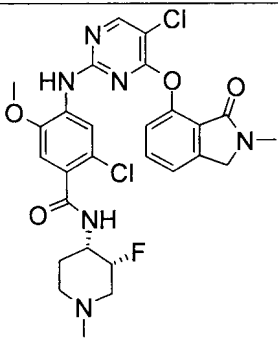
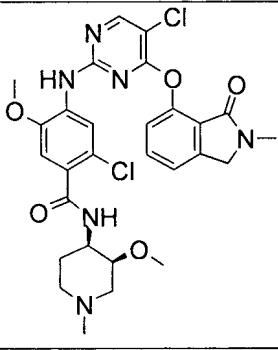
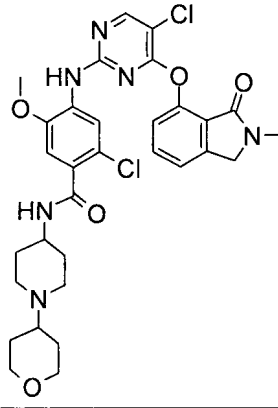
89	
91	
93	
94	
101	
102	

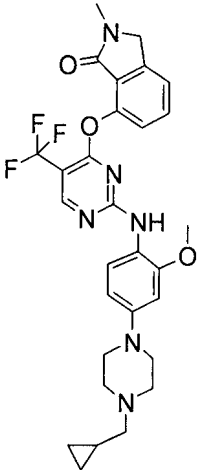
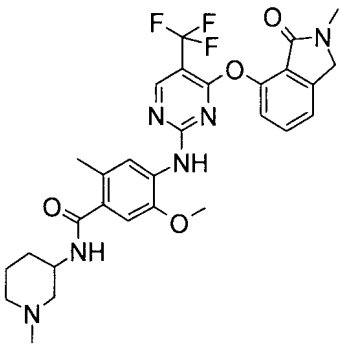
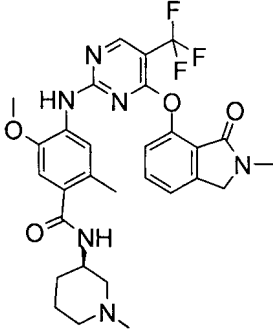
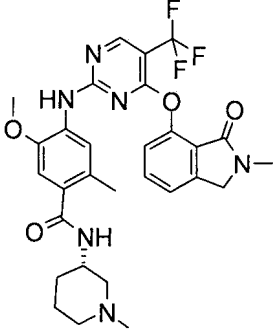
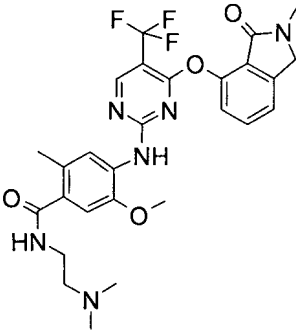
104	
105	
108	
115	
116	

117	
118	
119	
121	
122	

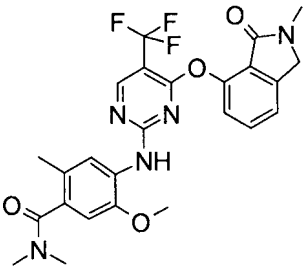
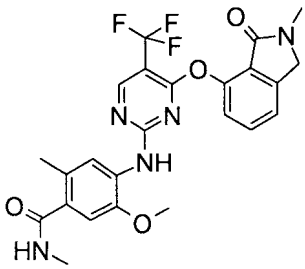
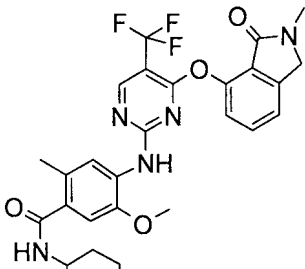
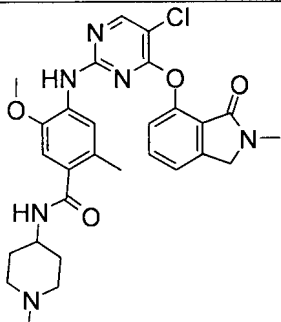
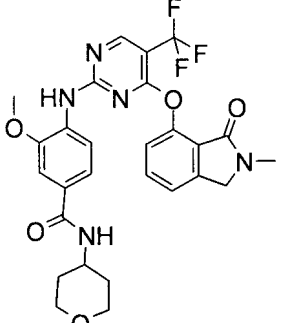
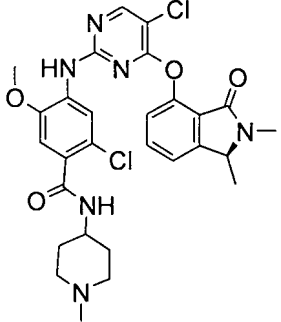
123	
124	
125	
126	
127	

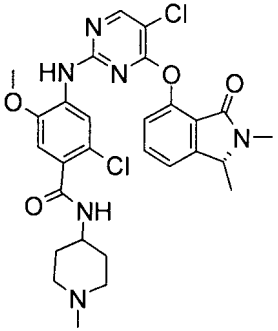
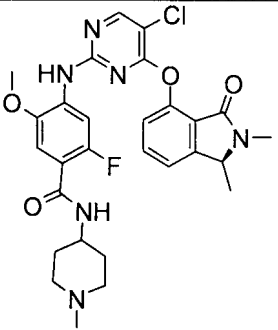
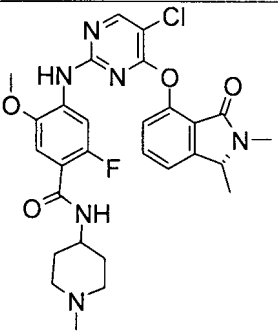
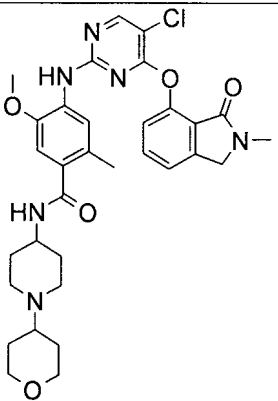
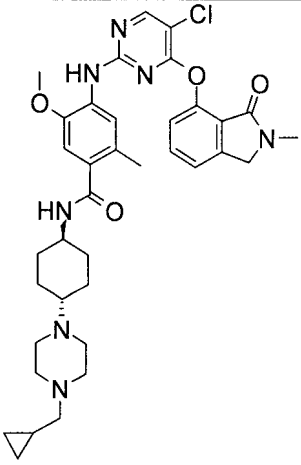
25

128	
129	
131	
132	
133	

134	
136	
137	
138	
139	

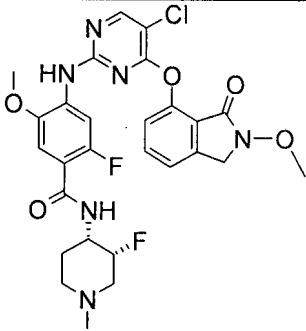
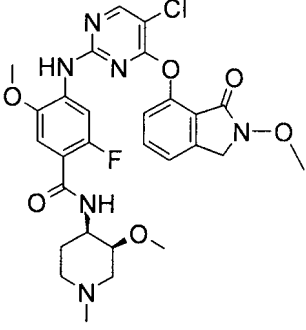
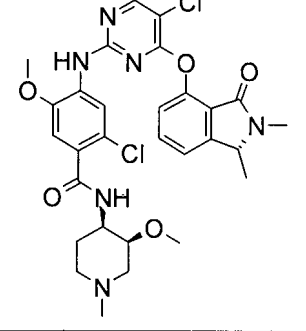
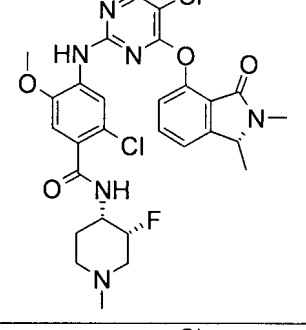
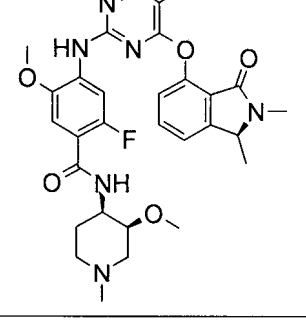
26

140	
141	
142	
143	
144	
145	

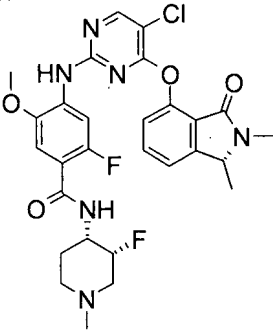
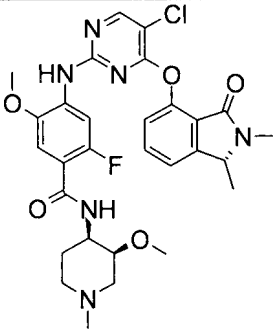
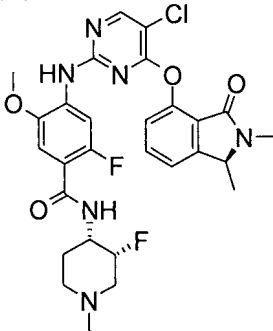
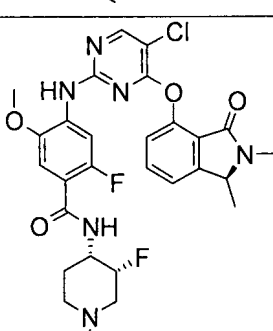
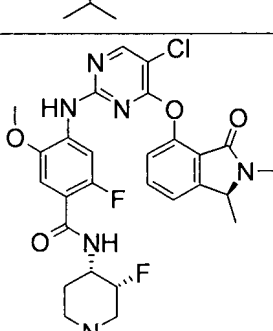
146	
147	
148	
149	
150	

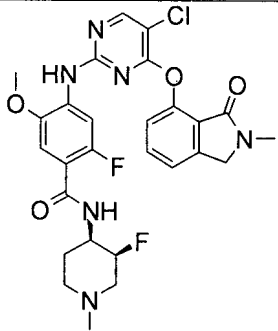
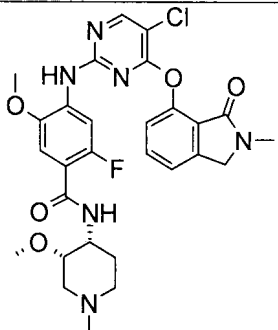
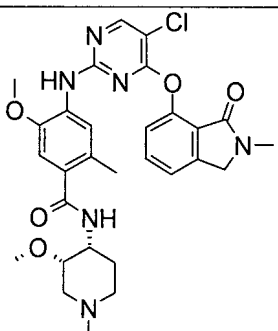
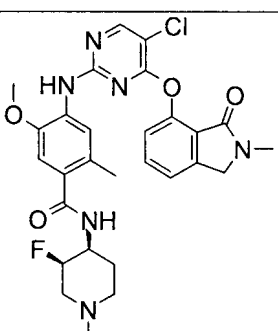
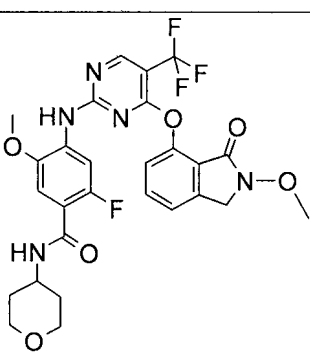
27

151	
152	
153	
154	
155	

157	
158	
159	
160	
161	

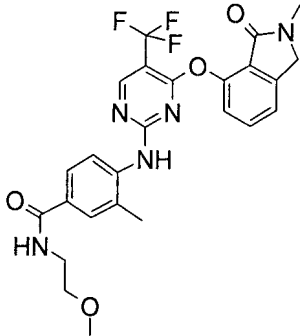
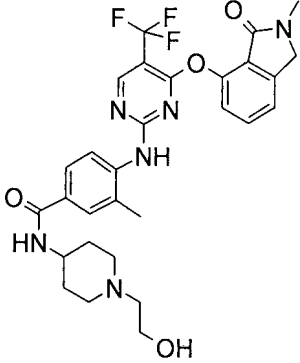
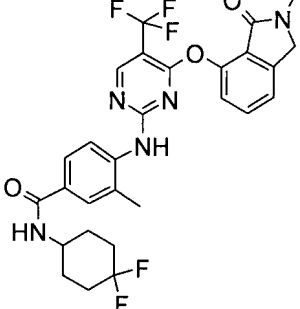
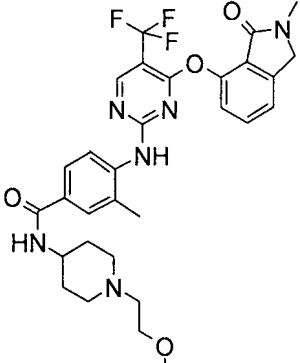
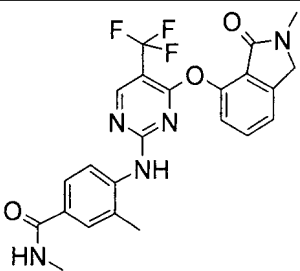
20

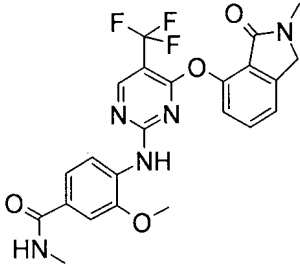
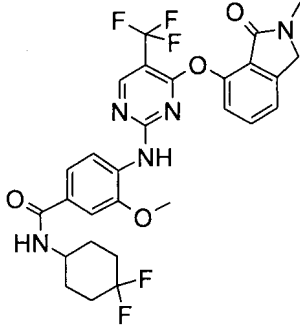
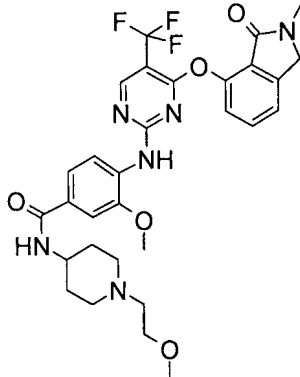
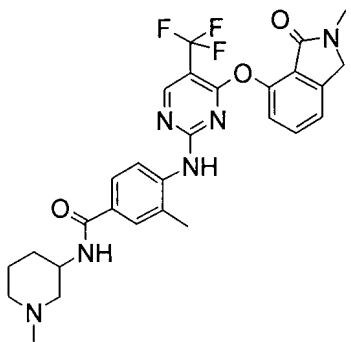
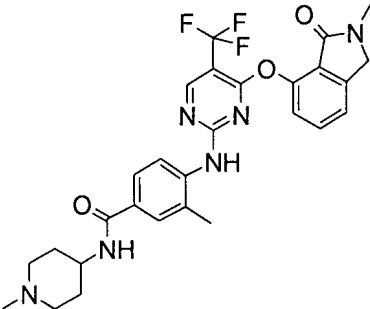
162	
163	
164	
165	
166	

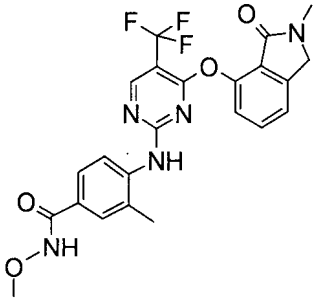
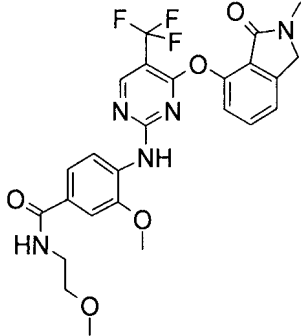
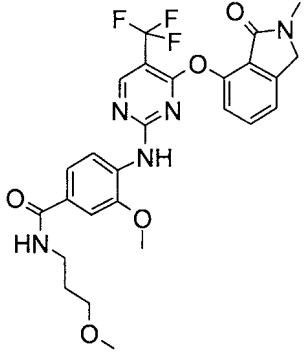
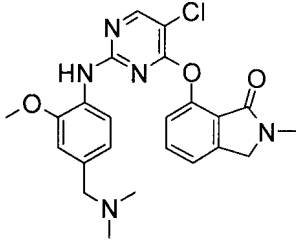
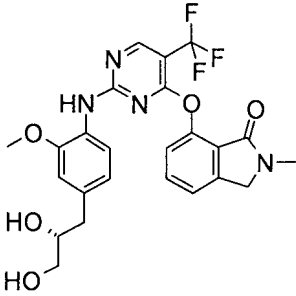
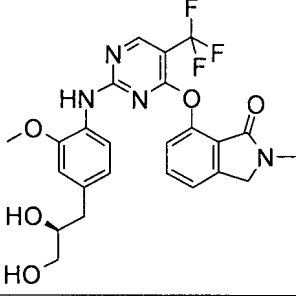
167	
168	
169	
170	
171	

29

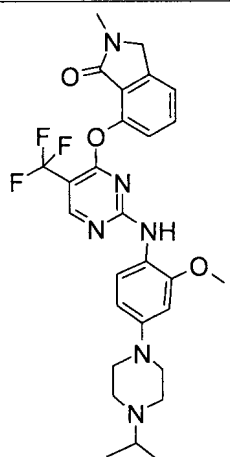
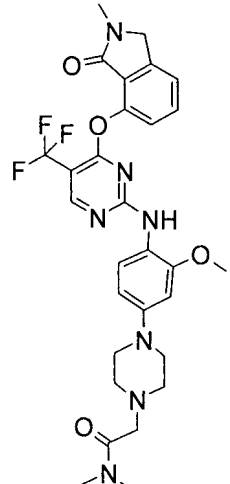
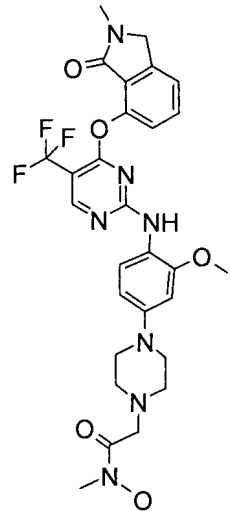
172	Chiral
173	
180	
181	
182	

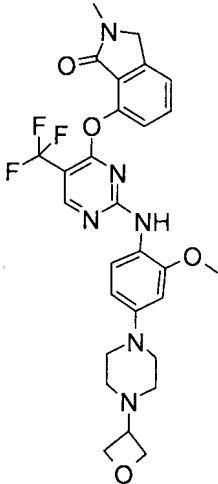
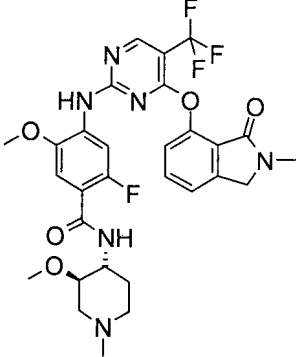
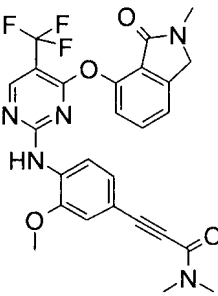
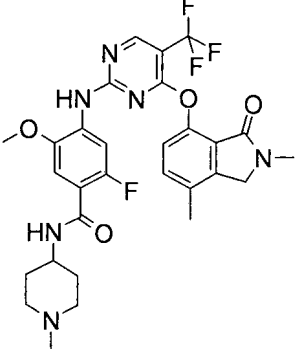
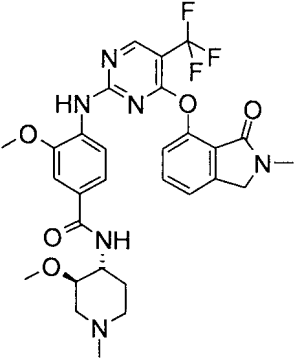
183	 <chem>COCCNC(=O)c1cc(C)cc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)c4c2Oc5ccc6c(c5)C(=O)N(C)C6)c1</chem>
184	 <chem>OCCCN1CCN(CC1)CNC(=O)c1cc(C)cc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)c4c2Oc5ccc6c(c5)C(=O)N(C)C6)c1</chem>
185	 <chem>Fc1cc(F)cc(NC(=O)c1cc(C)cc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)c4c2Oc5ccc6c(c5)C(=O)N(C)C6)c1</chem>
186	 <chem>COCCN1CCN(CC1)CNC(=O)c1cc(C)cc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)c4c2Oc5ccc6c(c5)C(=O)N(C)C6)c1</chem>
187	 <chem>CNC(=O)c1cc(C)cc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)c4c2Oc5ccc6c(c5)C(=O)N(C)C6)c1</chem>

188	
190	
191	
192	
193	

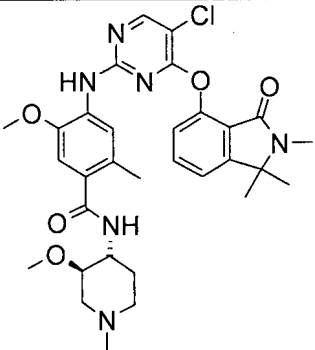
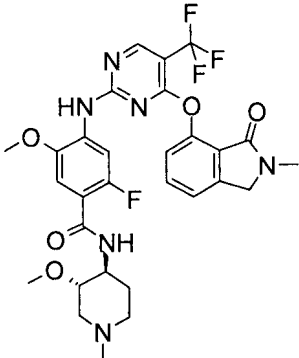
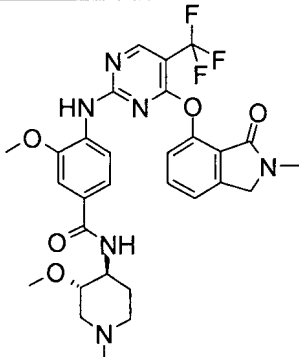
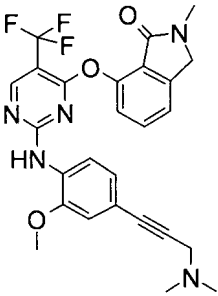
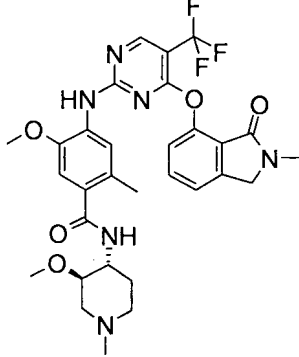
194	
195	
196	
197	
198	
199	

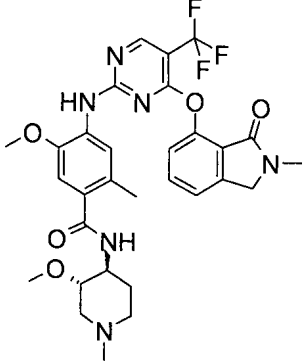
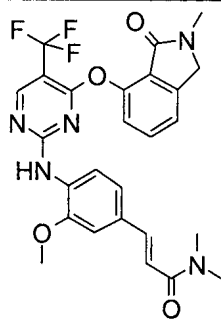
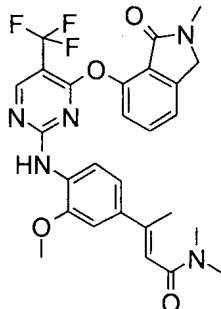
31

200	
201	
202	

203	
204	
205	
206	
207	

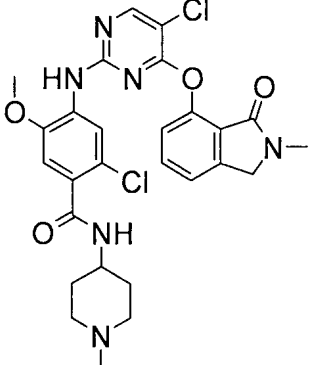
32

208	
209	
210	
211	
212	

213	
214	
215	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

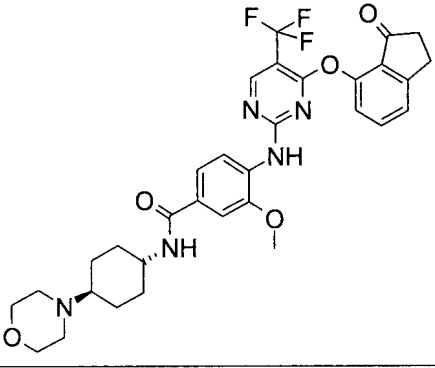
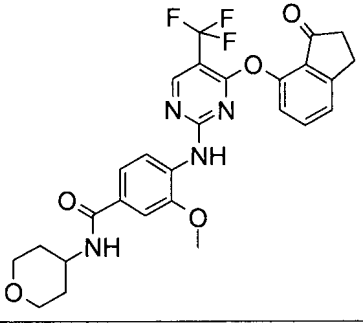
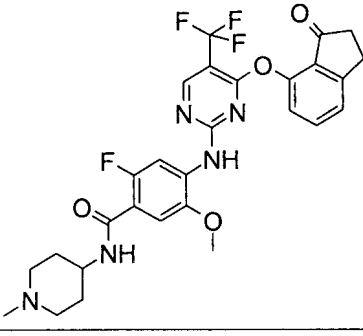
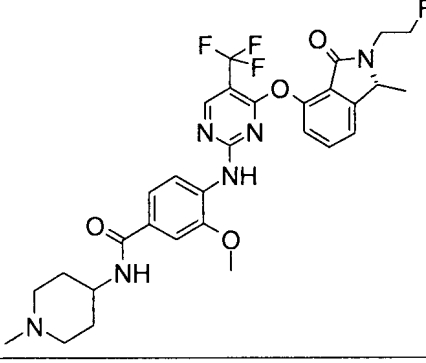
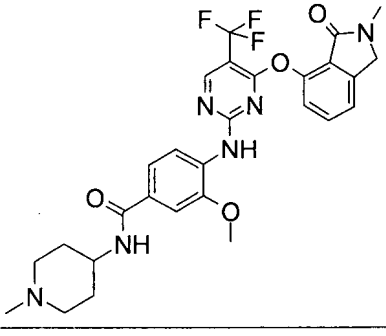
2	
---	--

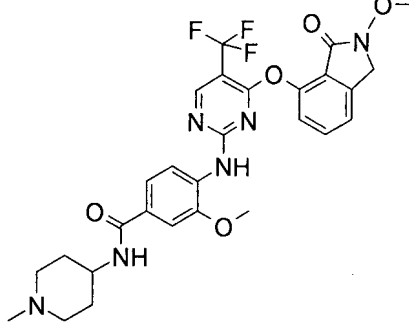
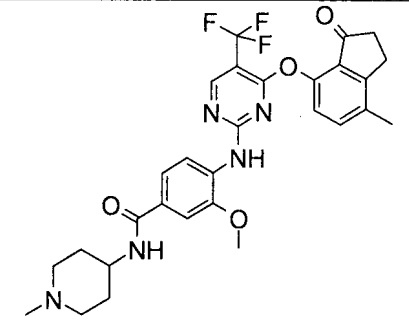
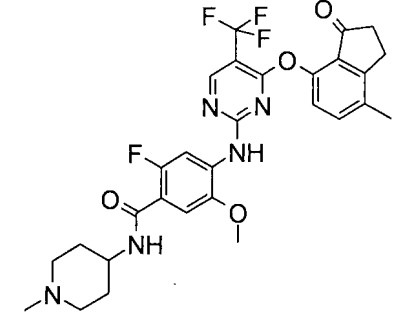
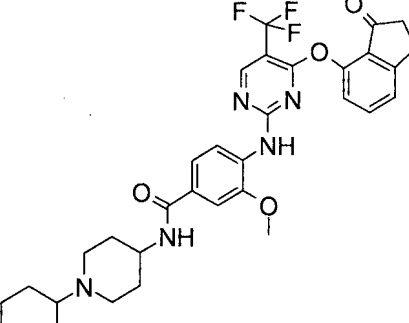
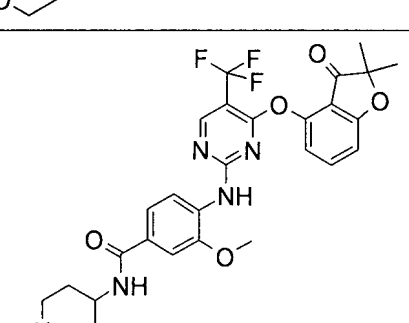


3	
4	
5	
6	
7	
12	

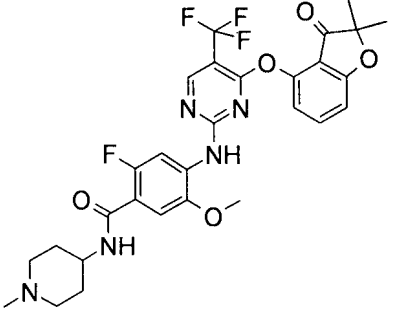
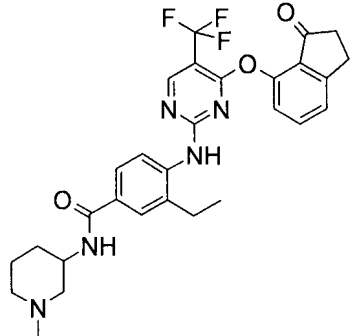
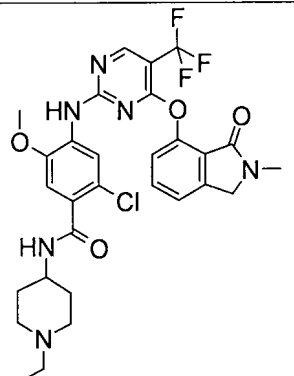
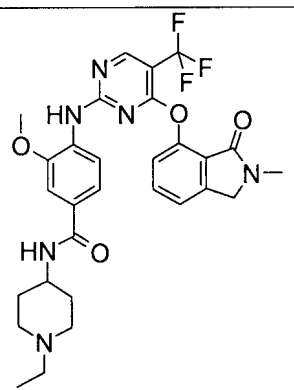
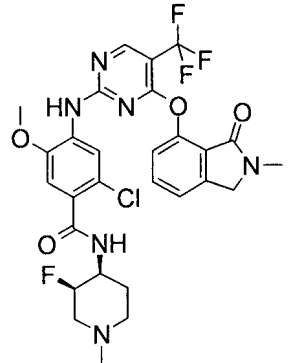
15	
16	
18	
19	
21	

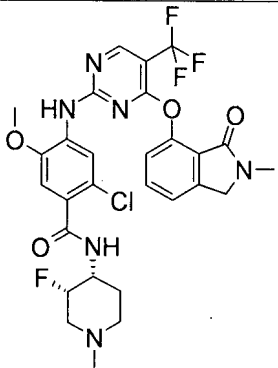
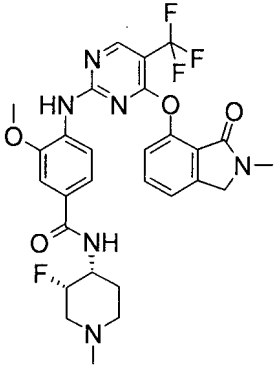
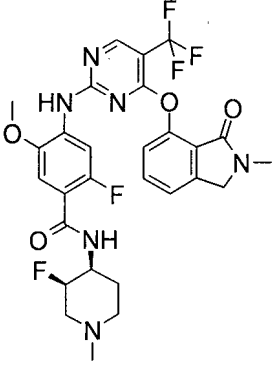
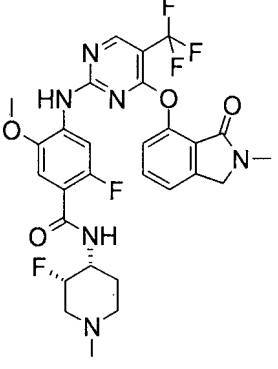
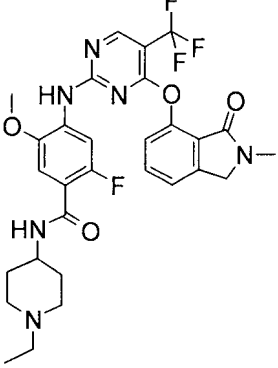
34

22	
24	
25	
35	
38	

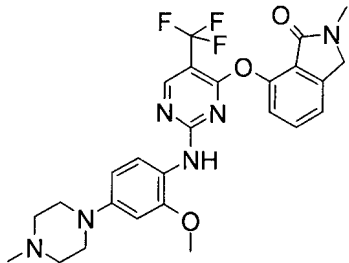
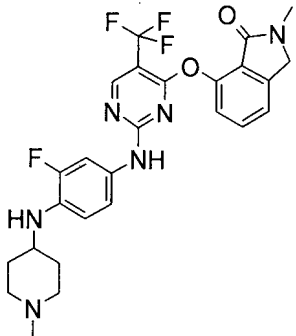
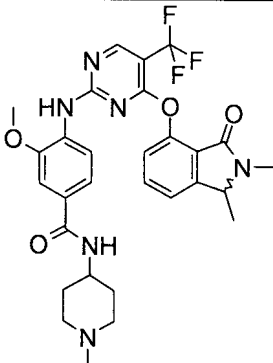
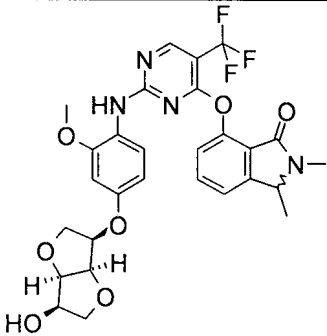
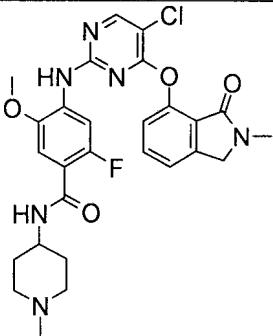
39	
40	
41	
44	
48	

35

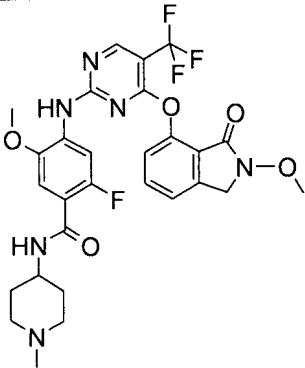
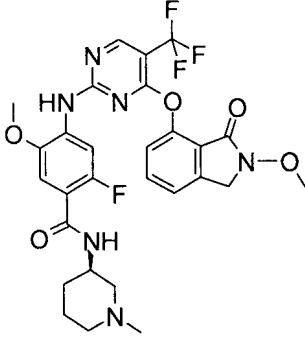
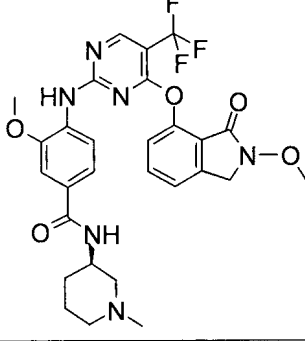
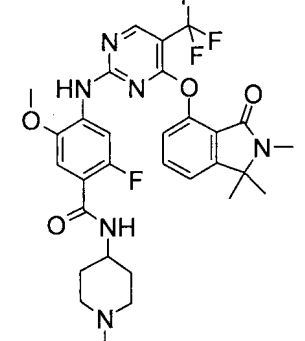
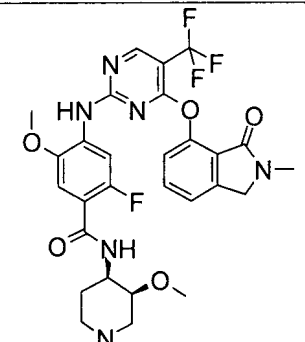
49	
57	
60	
61	
62	

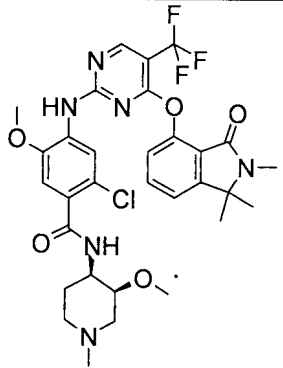
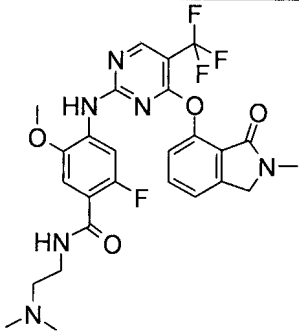
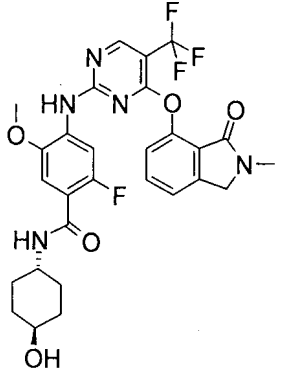
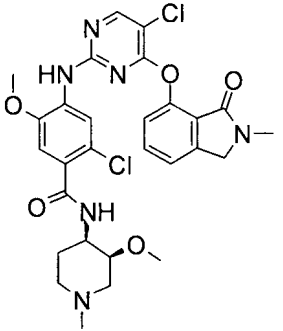
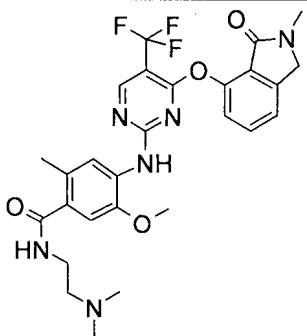
63	
64	
65	
66	
67	

68	
69	
70	
78	
94	

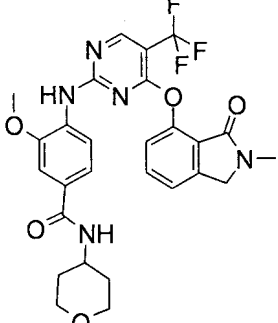
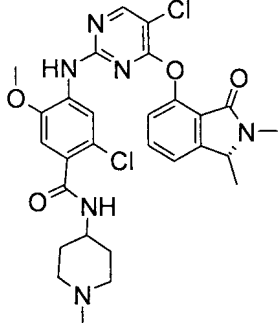
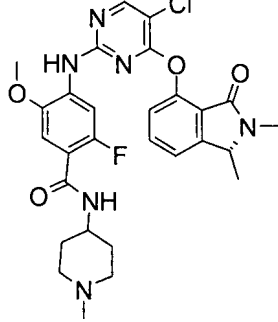
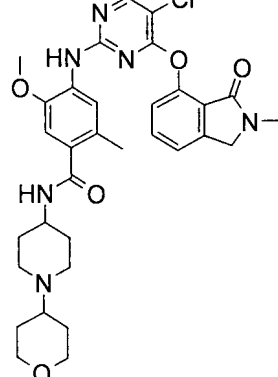
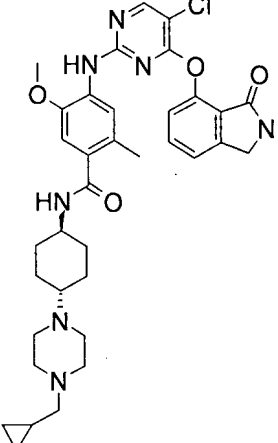
101	
102	
104	
105	
108	

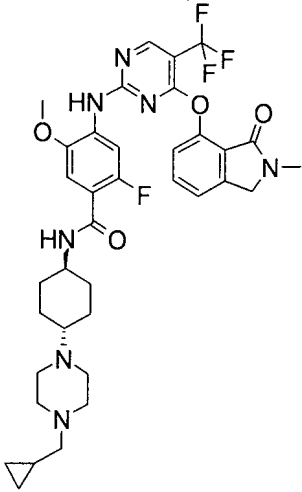
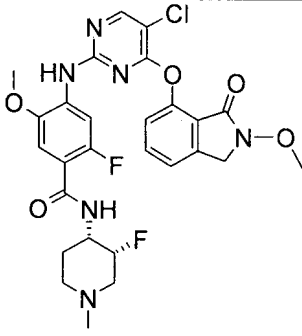
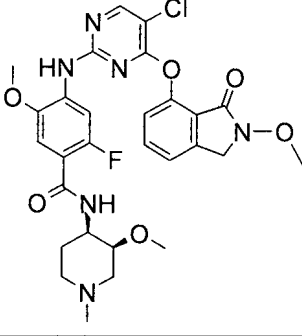
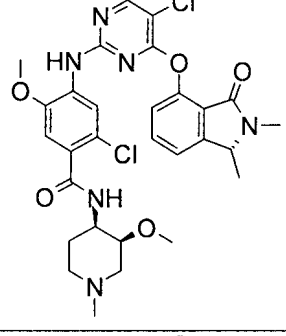
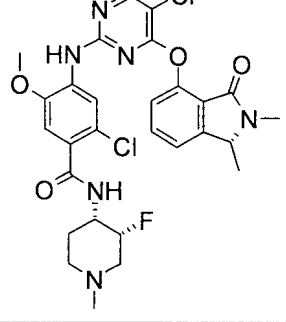
27

115	
116	
117	
118	
119	

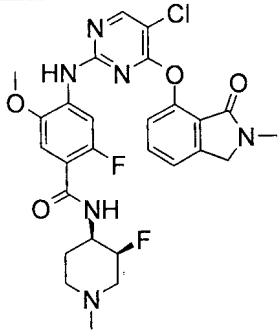
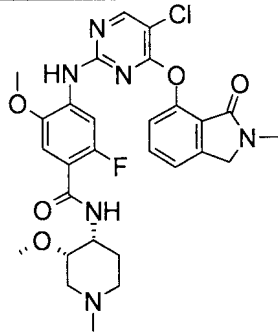
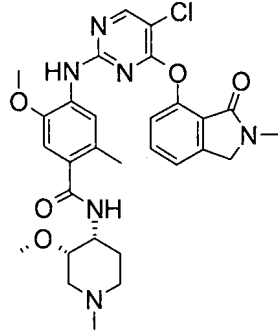
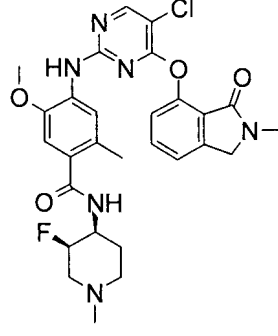
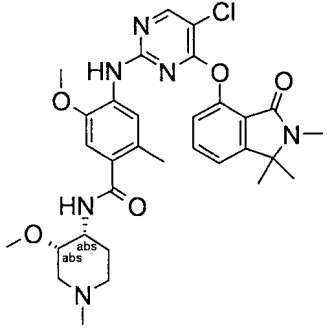
121	
125	
126	
132	
139	

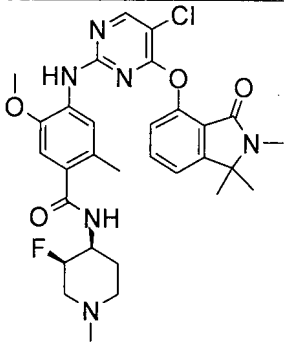
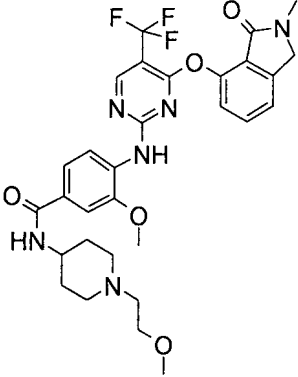
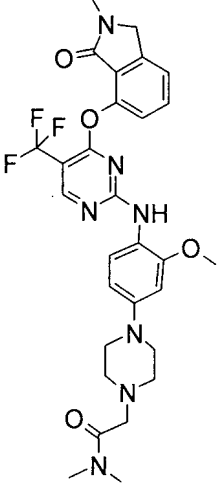
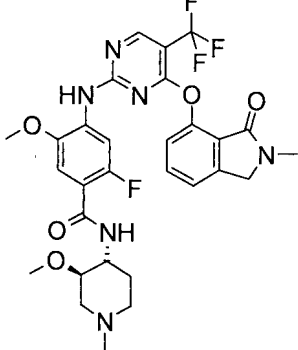
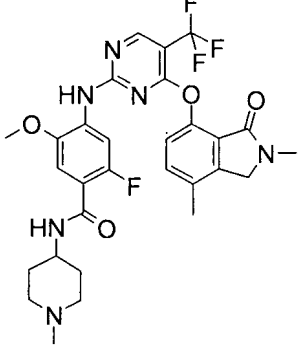
78

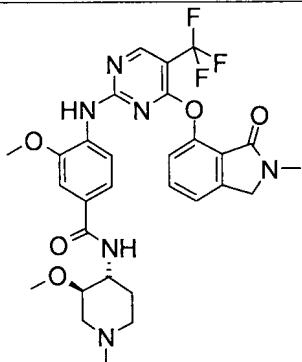
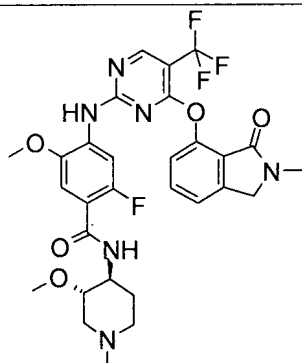
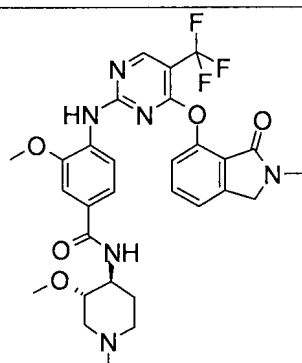
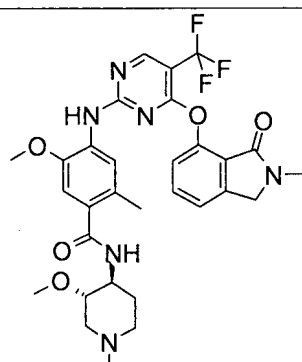
144	
146	
148	
149	
150	

154	
157	
158	
159	
160	

39

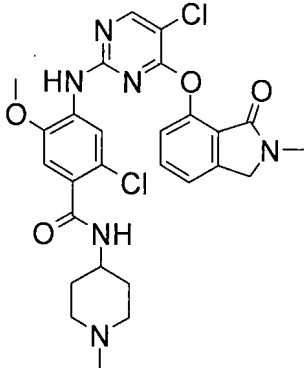
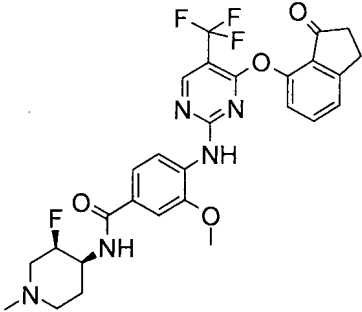
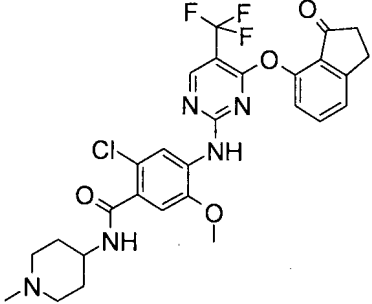
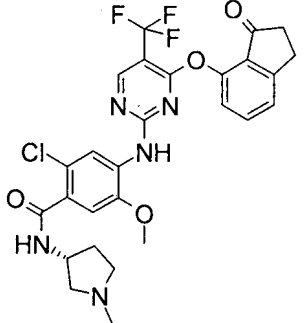
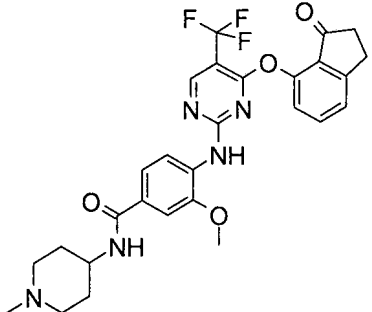
167	
168	
169	
170	
172	 Chiral

173	
191	
201	
204	
206	

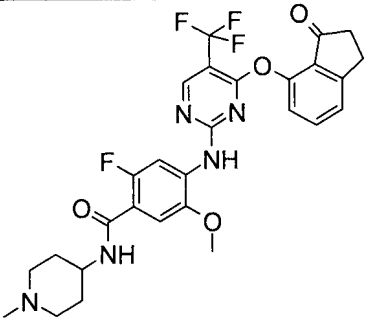
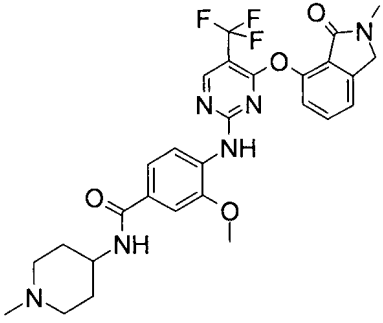
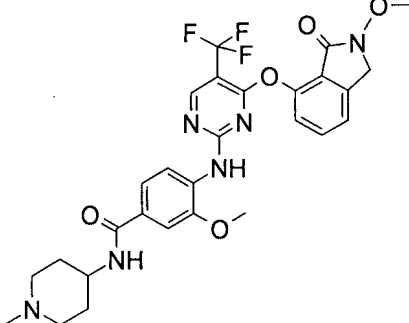
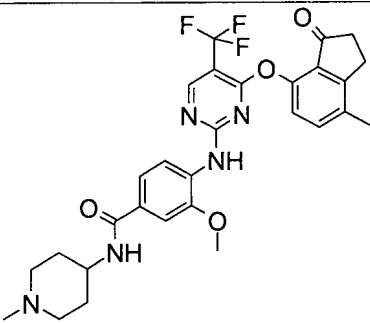
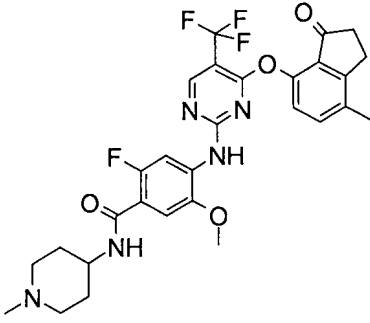
207	
209	
210	
213	

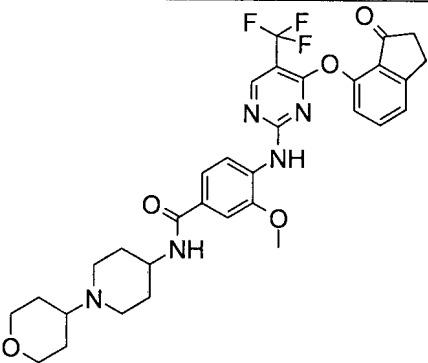
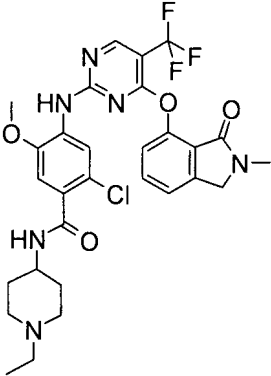
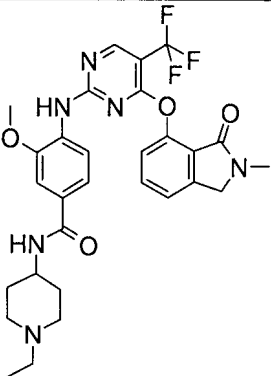
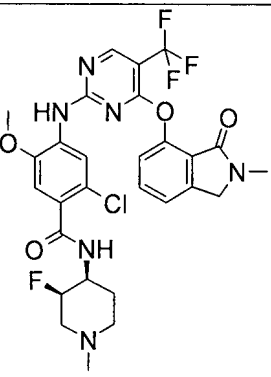
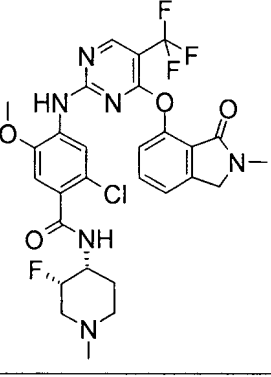
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

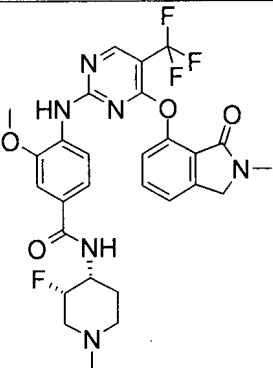
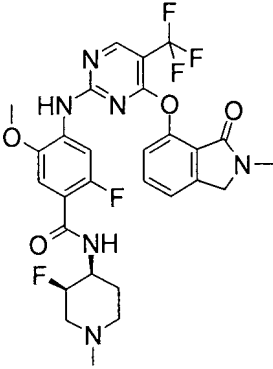
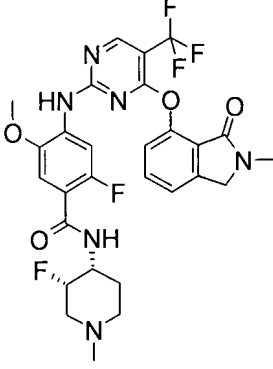
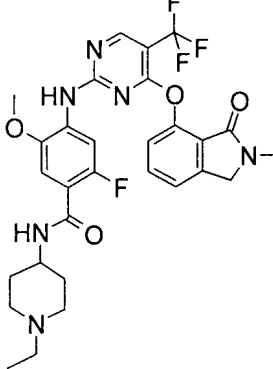
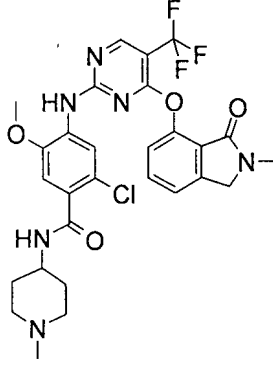
2	
5	
15	
16	
21	

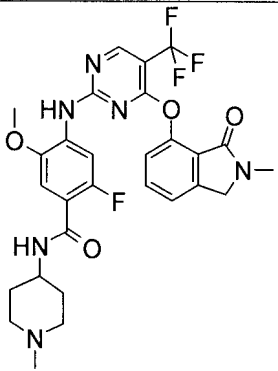
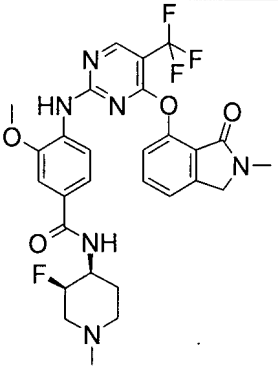
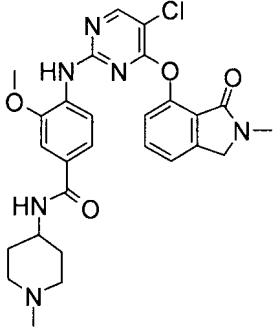
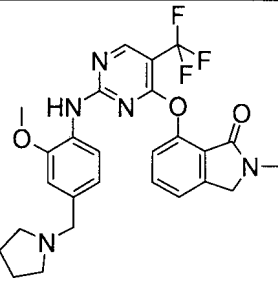
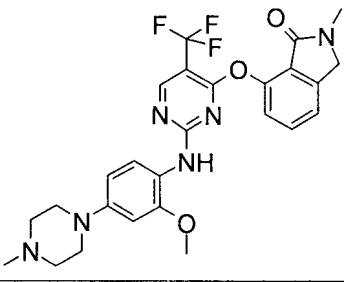
47

25	
38	
39	
40	
41	

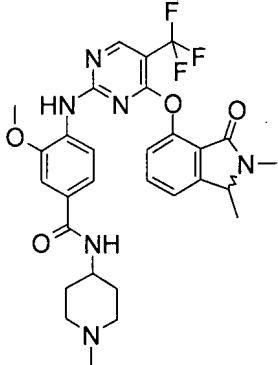
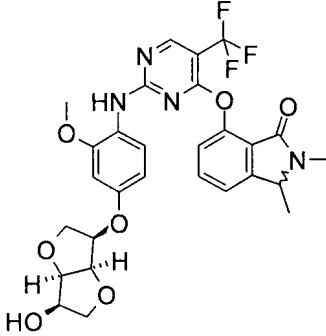
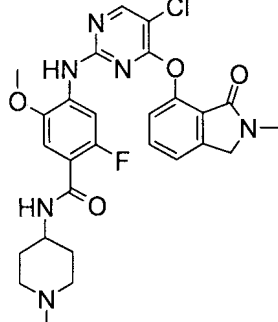
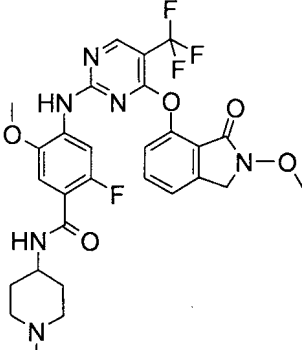
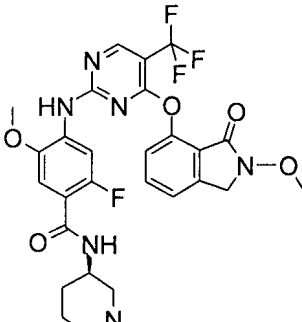
44	
60	
61	
62	
63	

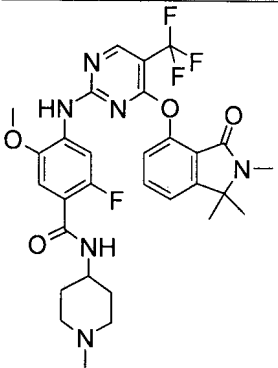
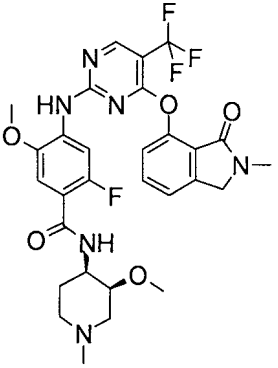
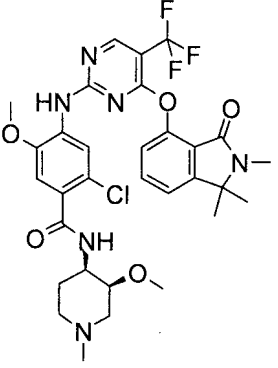
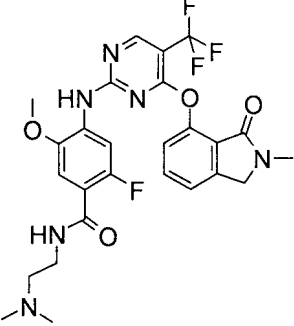
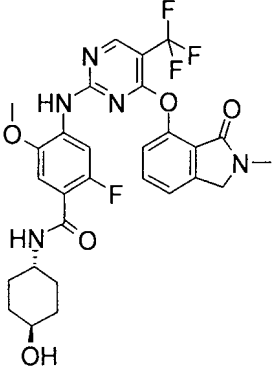
42

64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	
78	
94	
101	

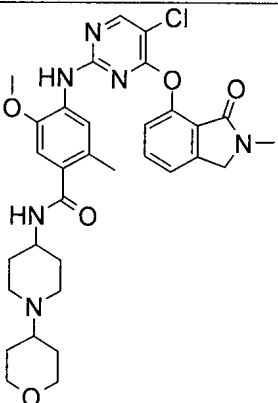
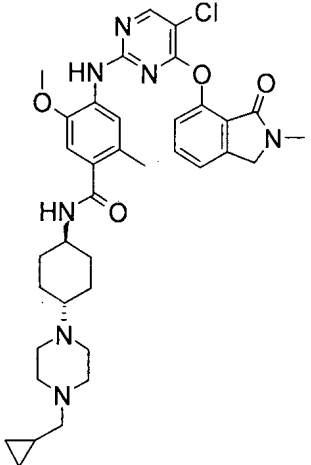
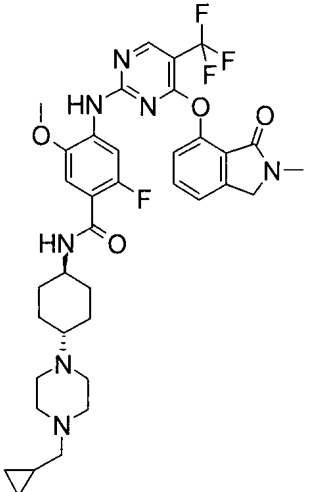
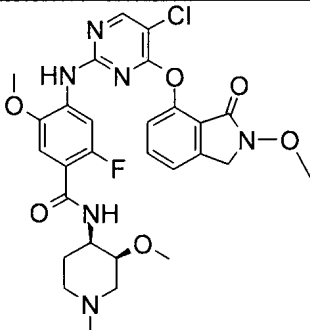
43

104	
105	
108	
115	
116	

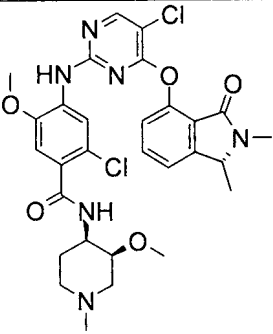
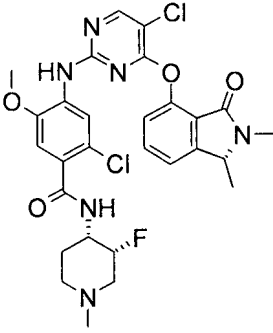
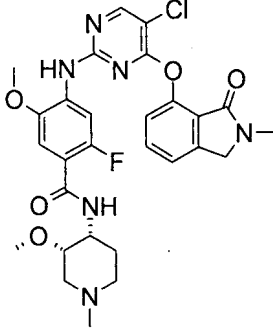
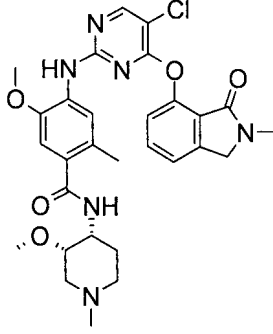
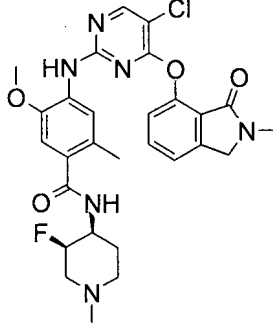
118	
119	
121	
125	
126	

44

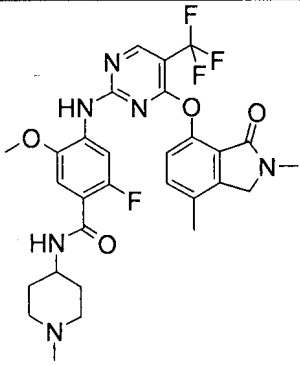
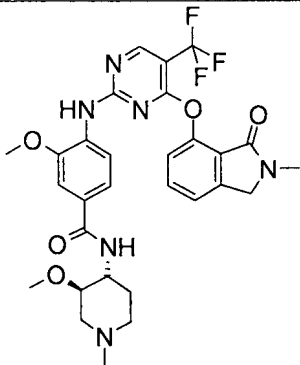
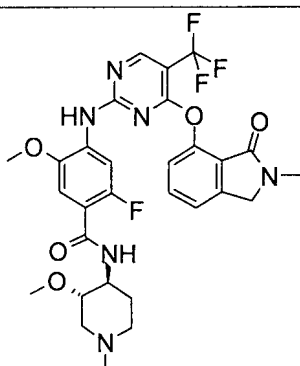
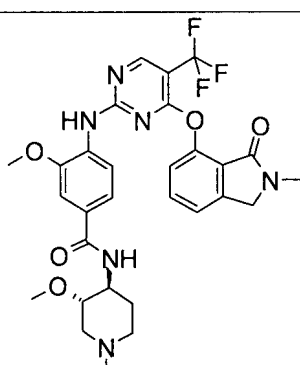
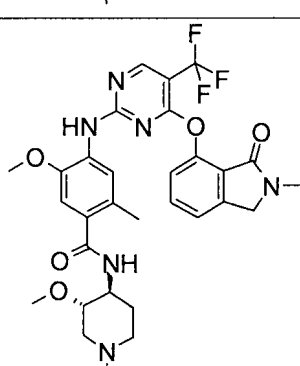
132	
139	
144	
146	
148	

149	
150	
154	
158	

45

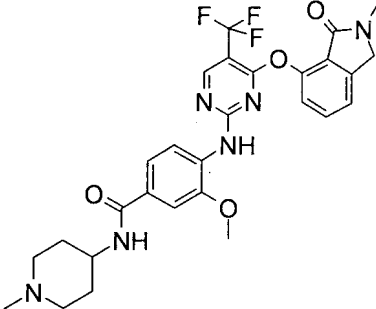
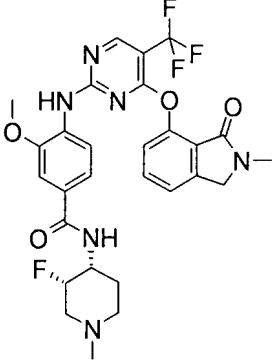
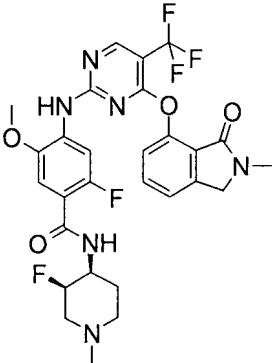
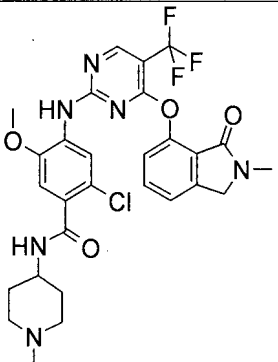
159	
160	
168	
169	
170	

172	Chiral <chem>CN1CCCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Oc3nc(Cl)c[nH]3c4ccc(OC)cc4C(=O)N[C@H]1CCN(C)CC1</chem>
173	<chem>CN1CCCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Oc3nc(Cl)c[nH]3c4ccc(OC)cc4C(=O)N[C@@H]1CCN(C)CC1F</chem>
191	<chem>CN1CCCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Oc3nc(Cl)c[nH]3c4ccc(OC)cc4C(=O)N[C@H]1CCN(C)CC1</chem>
201	<chem>CN1CCCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Oc3nc(Cl)c[nH]3c4ccc(OC)cc4C(=O)N[C@H]1CCN(C)CC1</chem>
204	<chem>CN1CCCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Oc3nc(Cl)c[nH]3c4ccc(OC)cc4C(=O)N[C@H]1CCN(C)CC1</chem>

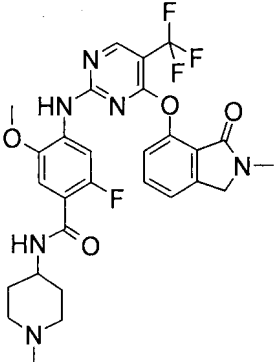
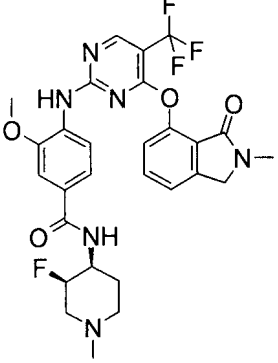
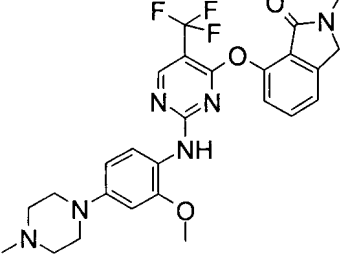
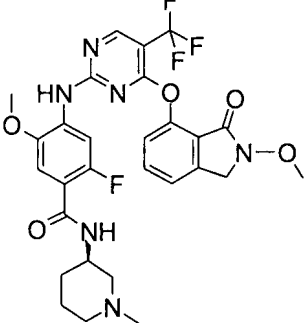
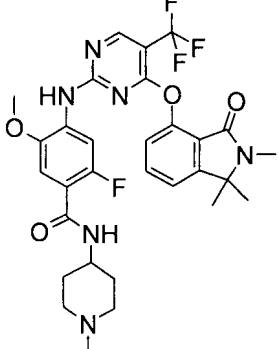
206	
207	
209	
210	
213	

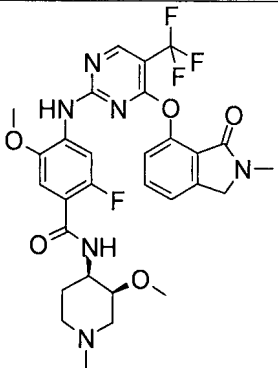
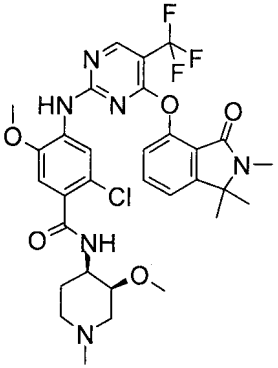
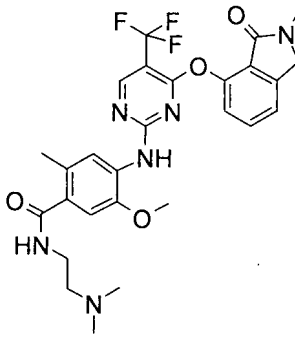
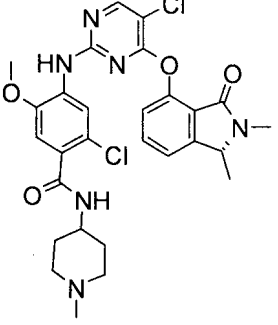
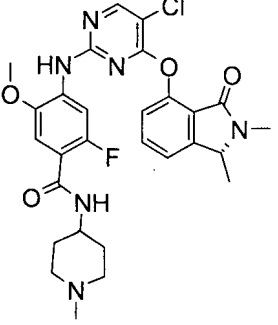
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

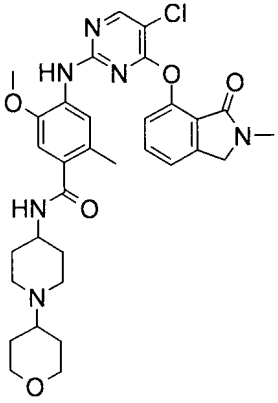
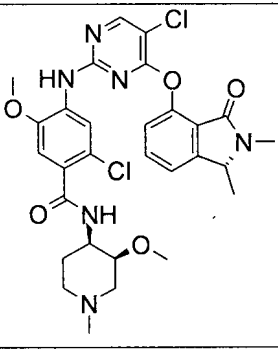
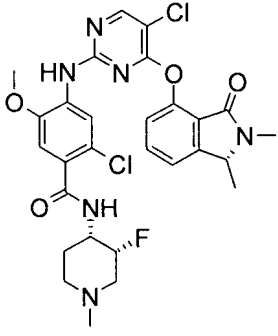
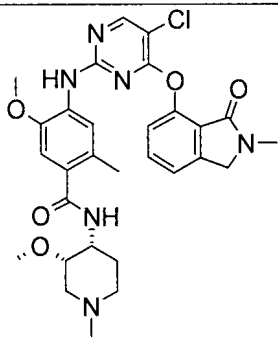
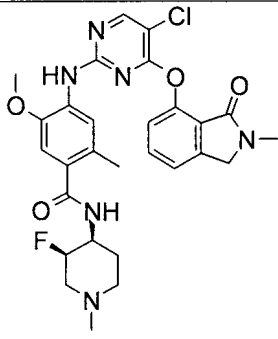
38	
64	
65	
68	

47

69	
70	
101	
116	
118	

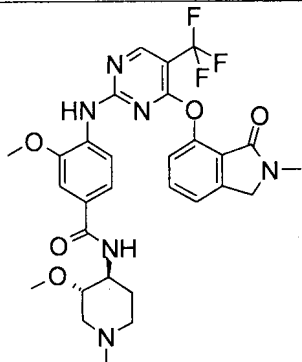
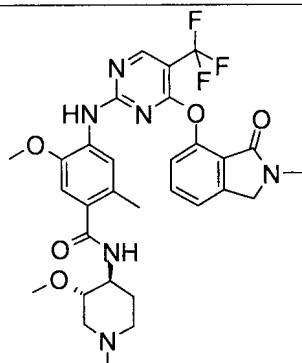
119	
121	
139	
146	
148	

48

149	
159	
160	
169	
170	

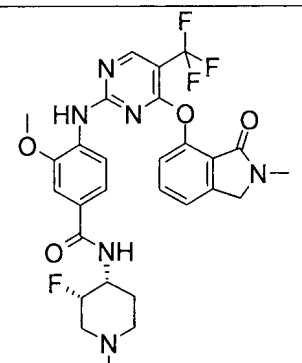
172	<chem>CN1CC[C@H](COC(=O)Nc2cc(OC)c(Nc3nc(Cl)nc(Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c3)c2)CC1</chem> Chiral
173	<chem>CN1CC[C@H](COC(=O)Nc2cc(OC)c(Nc3nc(Cl)nc(Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c3)c2)CC1F</chem>
201	<chem>CN1CC[C@H](COC(=O)Nc2cc(OC)c(Nc3nc(Cl)nc(Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c3)c2)CC1F</chem>
207	<chem>CN1CC[C@H](COC(=O)Nc2cc(OC)c(Nc3nc(Cl)nc(Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c3)c2)CC1F</chem>
209	<chem>CN1CC[C@H](COC(=O)Nc2cc(OC)c(Nc3nc(Cl)nc(Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c3)c2)CC1F</chem>

49

210	
213	

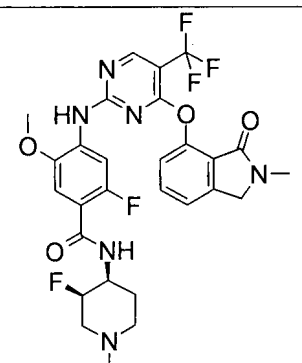
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:

64	
----	---

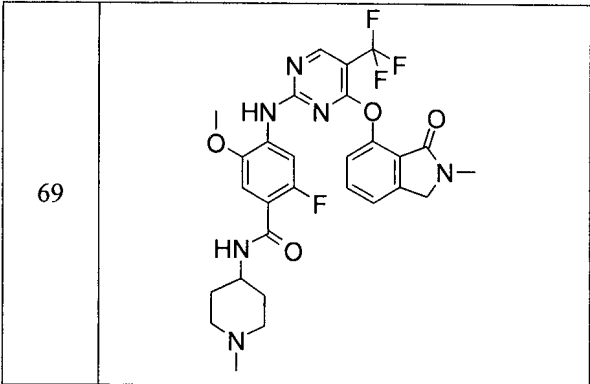
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:

65	
----	---

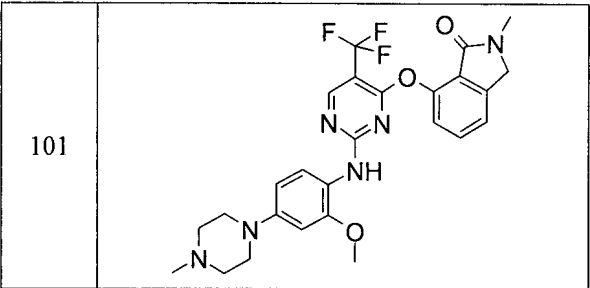
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



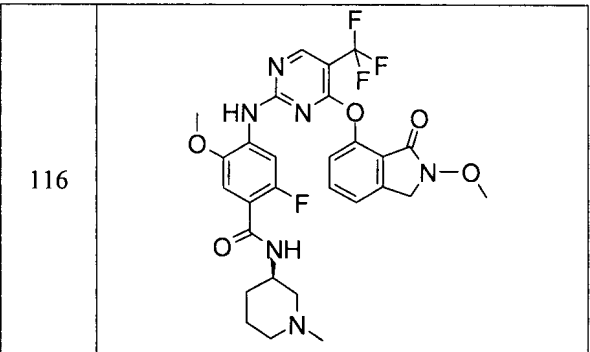
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



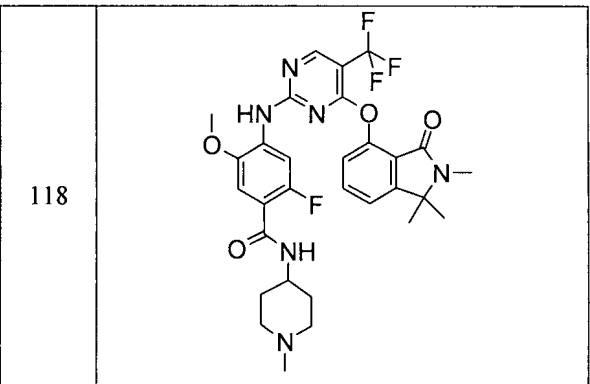
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



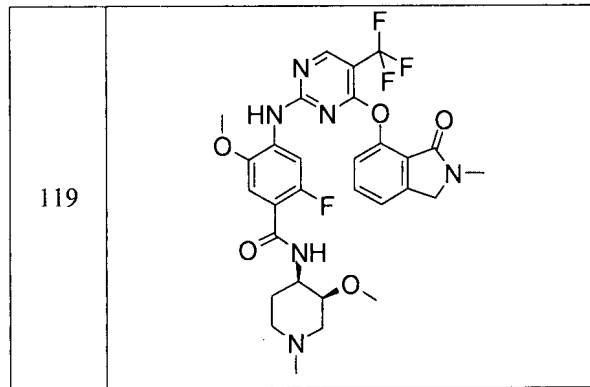
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



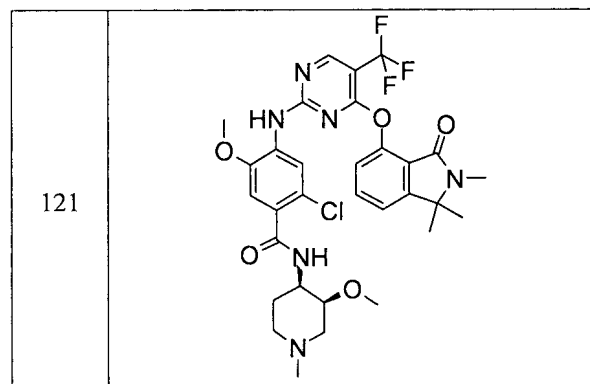
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



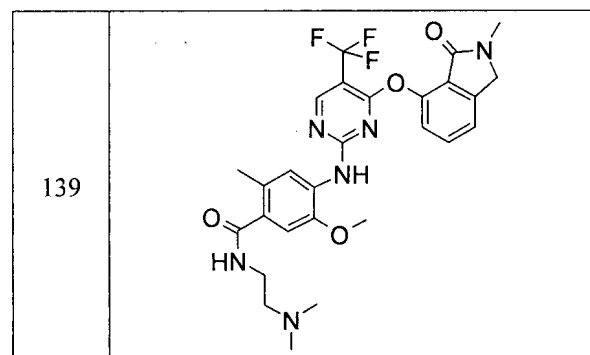
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



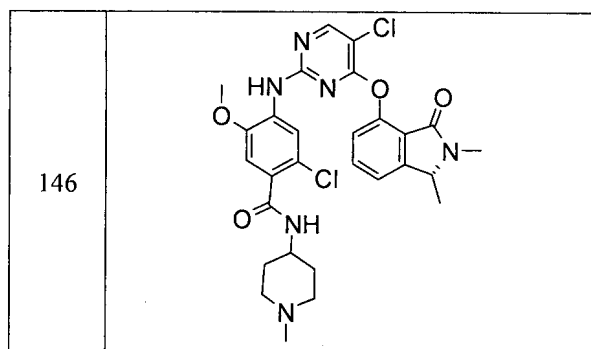
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



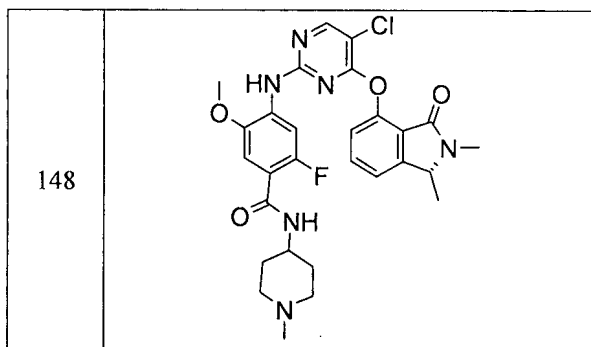
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



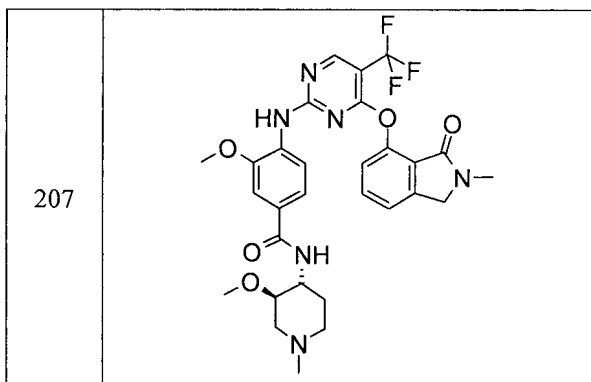
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



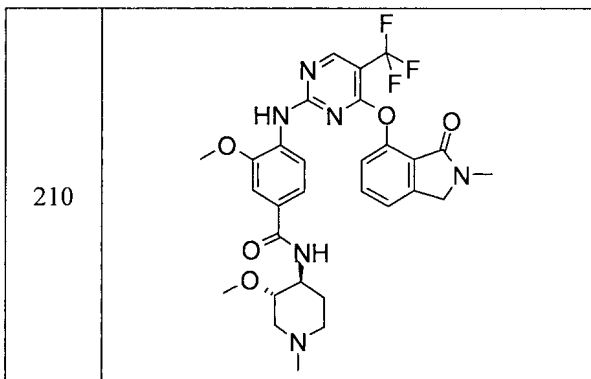
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

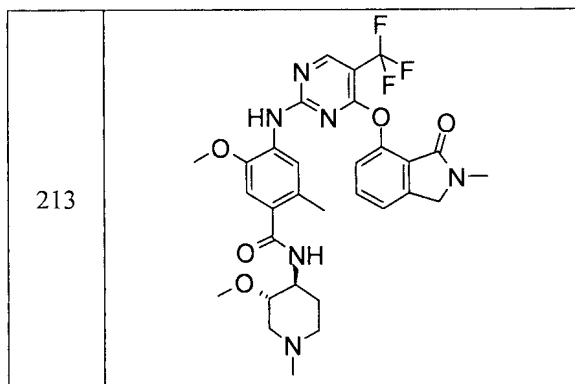
17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

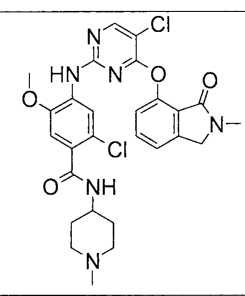
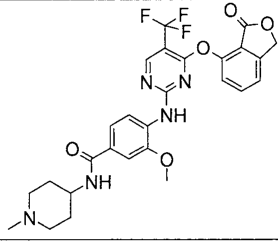
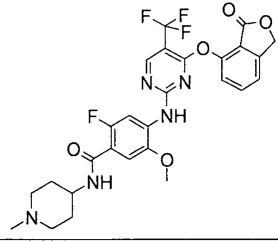
51

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula:

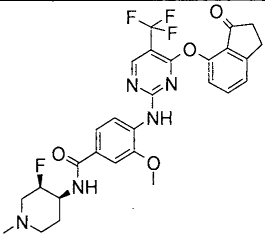
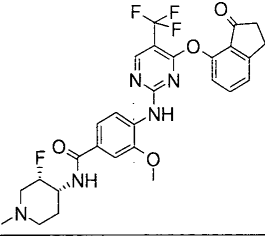
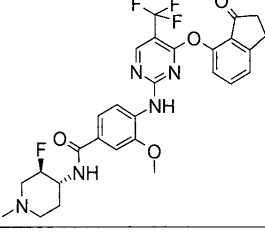


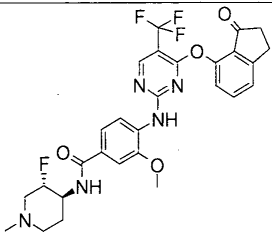
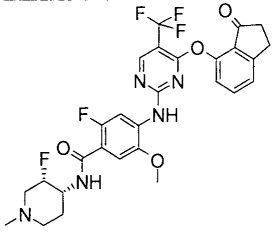
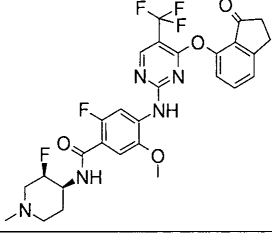
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más compuestos, de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 18, o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

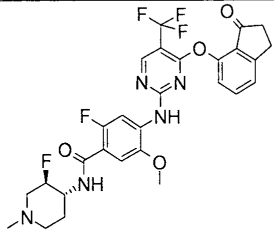
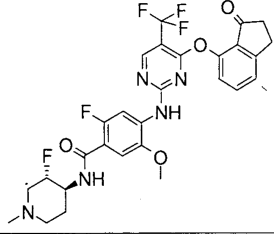
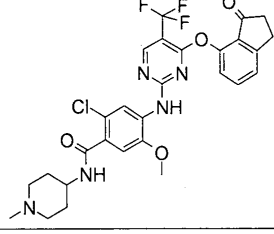
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
2		1	6
3		3	16
4		4	19

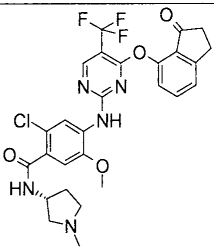
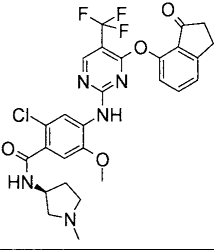
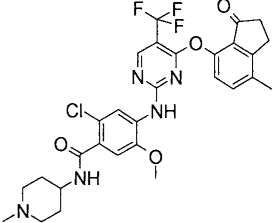
52

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
5		2	7
6		3	12
7		5	16

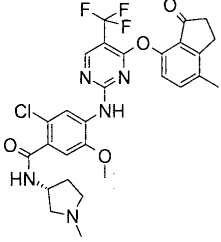
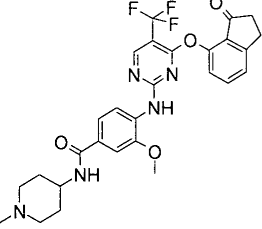
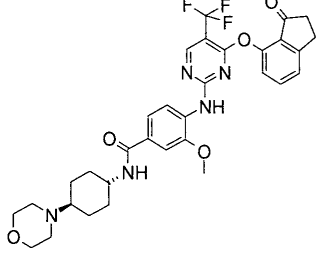
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
8		3	22
9		4	32
10		5	20

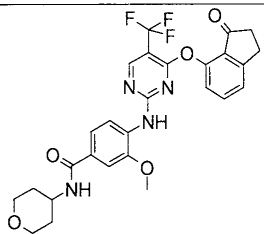
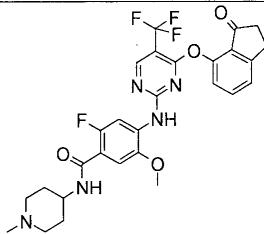
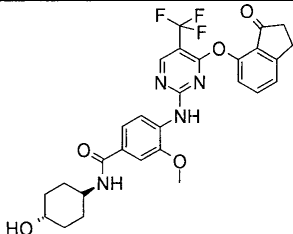


No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
11		7	20
12		9	10
15		3	5

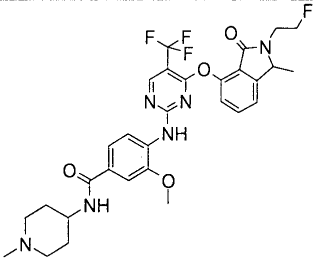
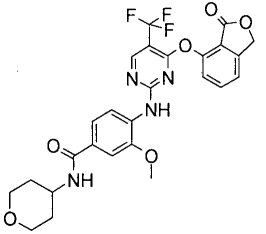
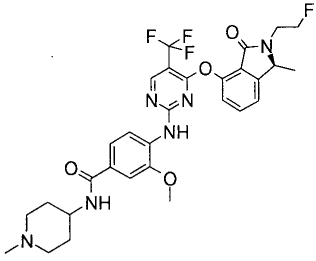
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
16		4	4
17		5	22
18		5	4

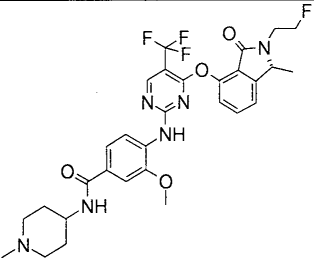
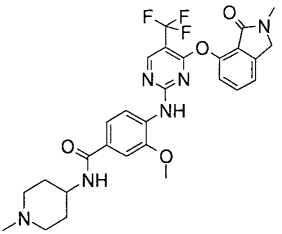
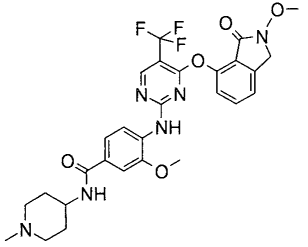
54

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
19		6	14
21		2	5
22		5	16

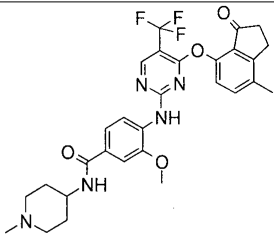
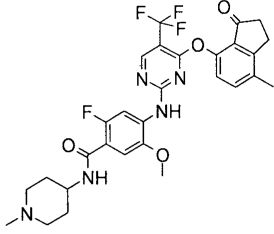
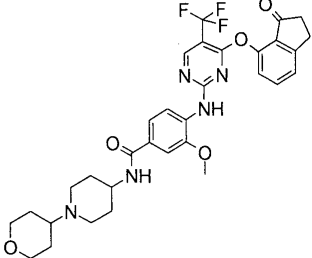
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
24		7	9
25		4	7
26		5	20

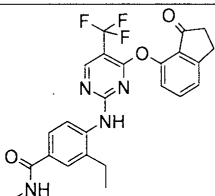
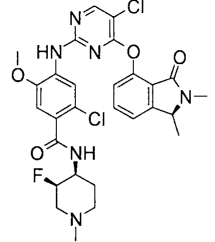
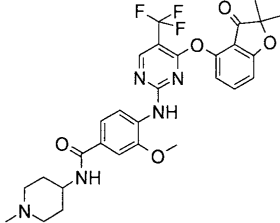
5

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
30		3	27
31		3	39
34		2	42

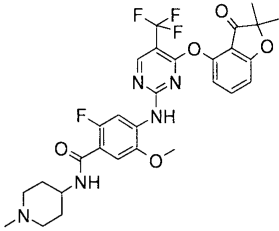
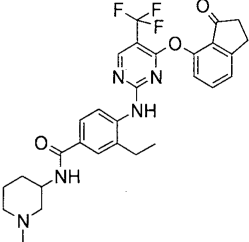
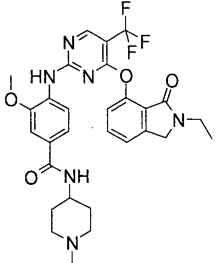
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
35		2	14
38		1	2
39		2	4

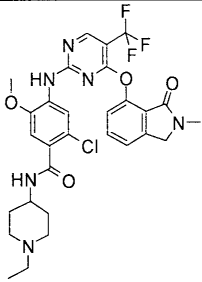
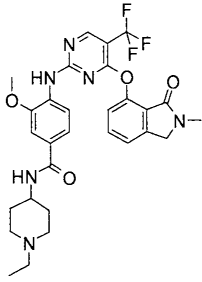
Se

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
40		2	4
41		3	3
44		4	6

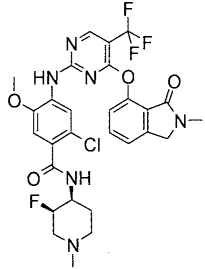
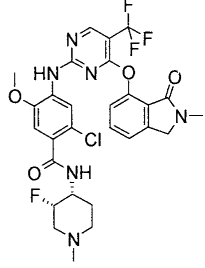
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
45		9	40
47		1	-
48		5	15

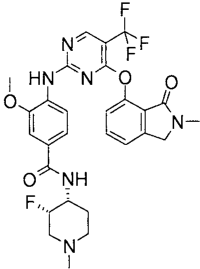
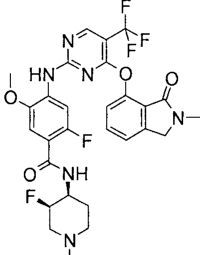
57

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
49		7	9
57		9	18
58		5	24

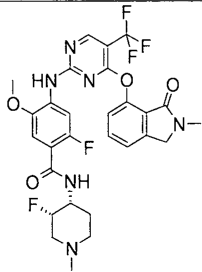
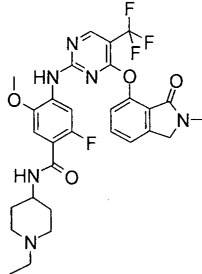
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
60		2	2
61		2	0.72

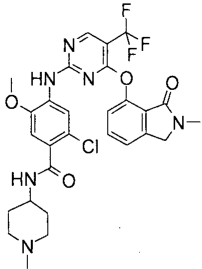
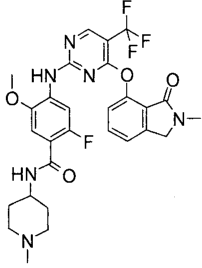
CS
20

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
62		2	1
63		4	3

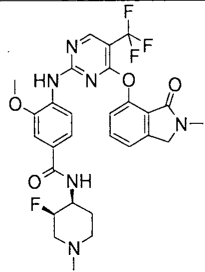
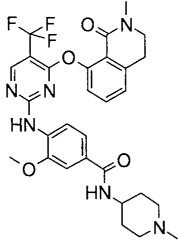
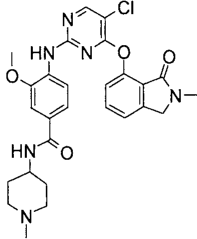
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
64		1	0.49
65		1	1

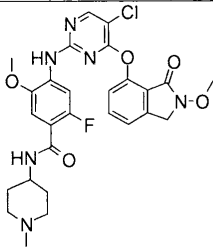
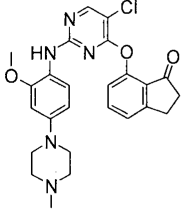
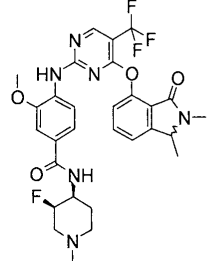


No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
66		2	3
67		2	3

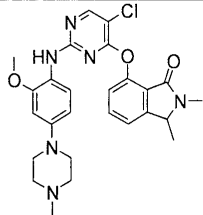
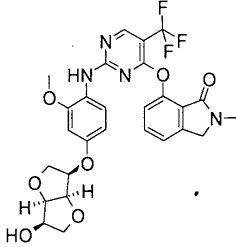
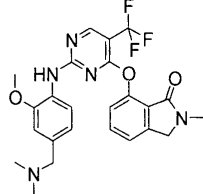
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
68		1	3
69		1	4

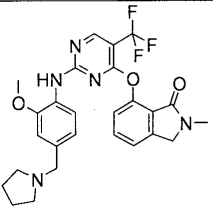
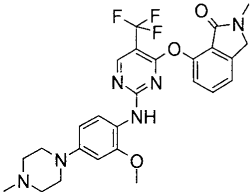
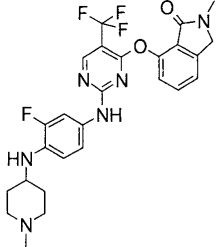
60

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
70		1	2
76		2	-
78		1	5

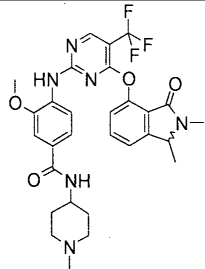
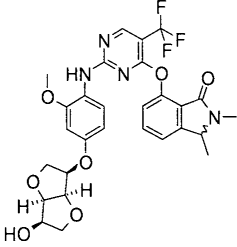
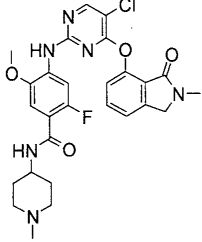
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
81		1	-
83		2	-
88		1	-

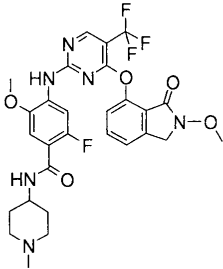
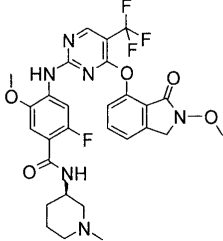
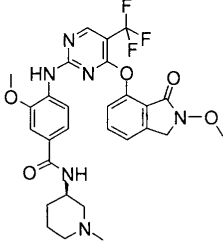
5

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
89		1	-
91		3	29
93		1	28

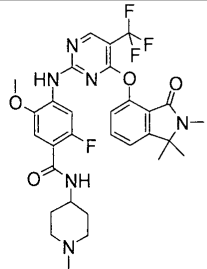
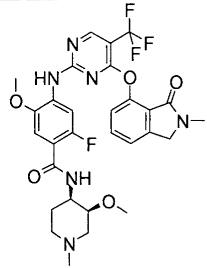
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
94		1	6
101		1	4
102		2	16

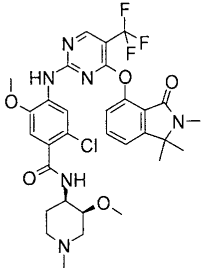
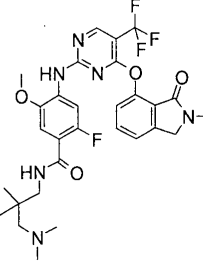
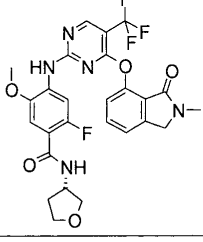
6267

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
104		1	6
105		1	5
108		2	4

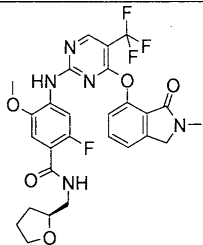
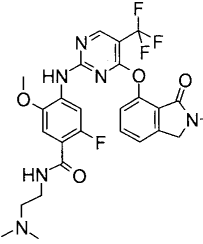
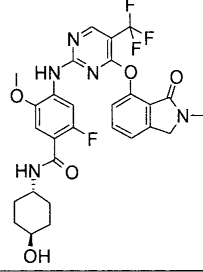
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
115		1	6
116		1	4
117		1	18

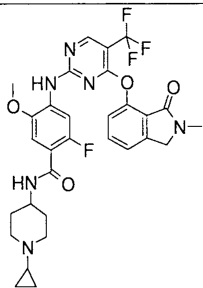
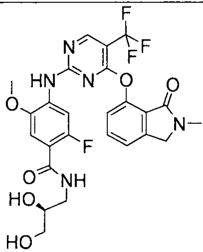
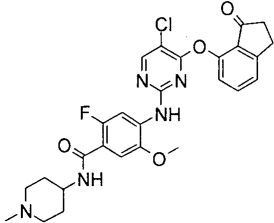
672

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
118		1	5
119		1	3

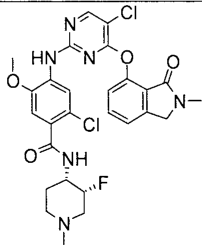
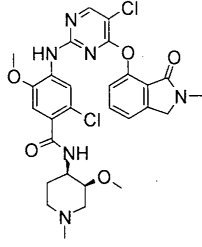
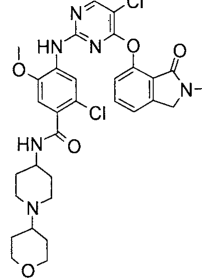
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
121		1	2
122		2	-
123		3	-

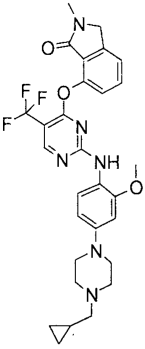
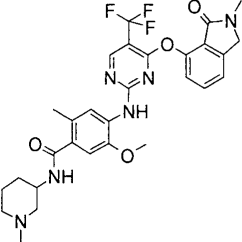
64/23

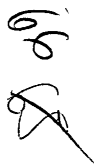
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
124		6	-
125		1	8
126		2	2

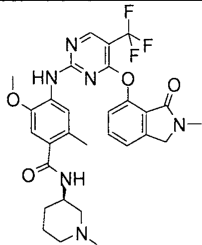
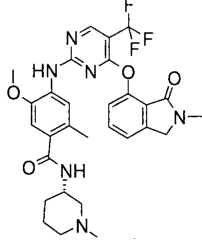
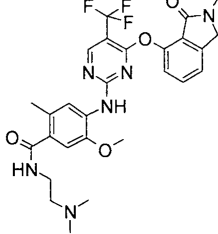
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
127		2	-
128		1	-
129		2	-

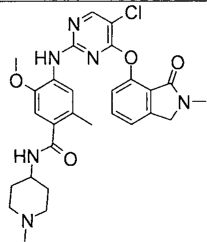
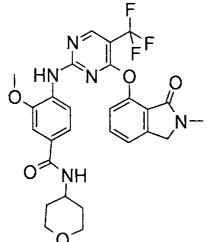
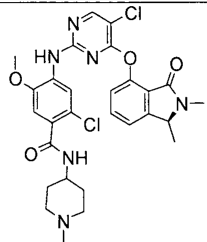
5/2/21

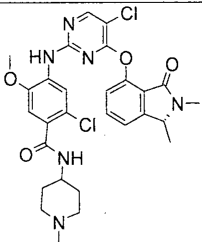
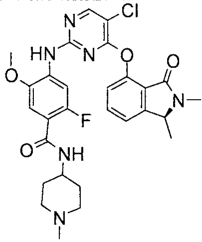
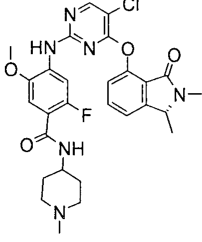
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
131		1	-
132		1	6
133		1	-

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
134		2	-
136		1	-

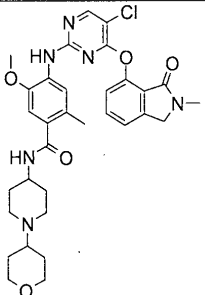
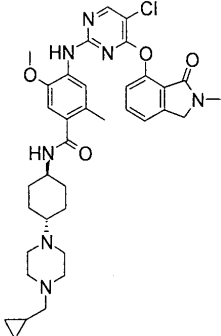


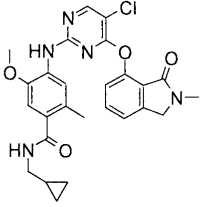
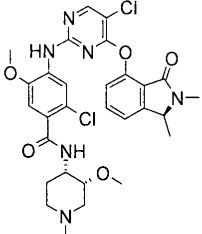
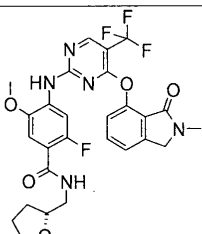
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
137		1	-
138		1	-
139		1	2

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
143		1	-
144		3	3
145		1	-

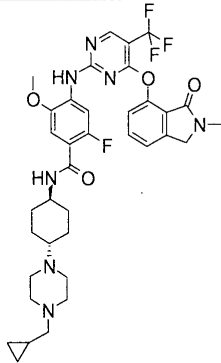
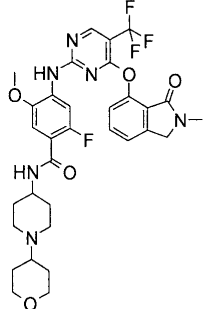
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
146		1	0.31
147		1	-
148		1	0.63

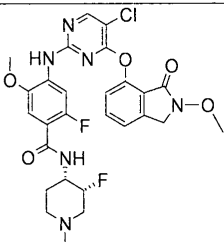
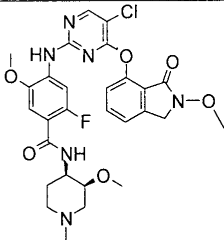
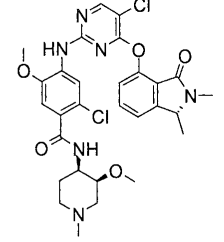


No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
149		1	2
150		2	4

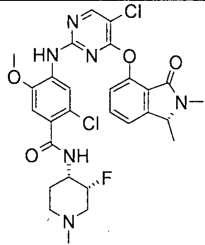
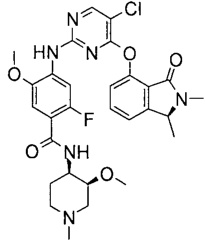
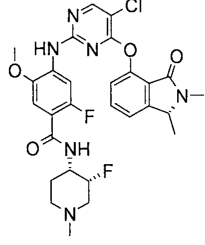
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
151		2	-
152		1	-
153		5	-

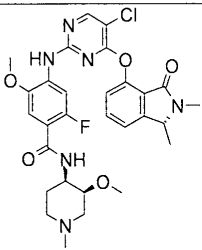
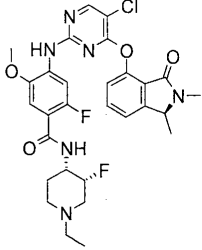
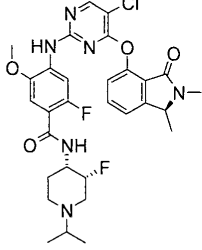
16/10/11

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
154		3	3
155		2	-

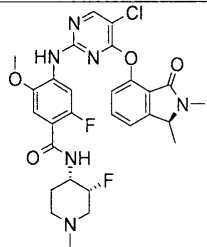
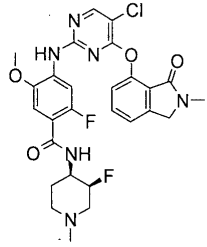
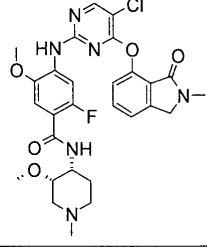
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
157		1	11
158		1	8
159		1	1

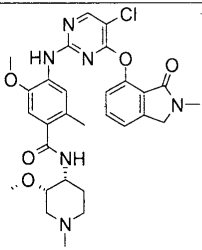
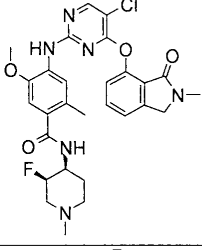
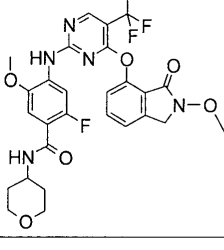


No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
160		1	1
161		1	-
162		1	-

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
163		1	-
164		1	-
165		2	-

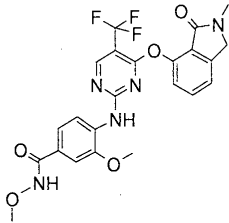
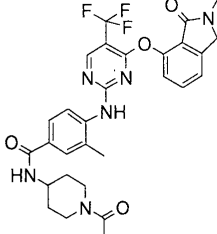
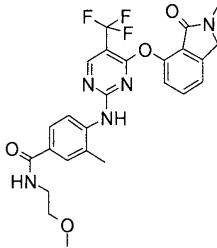
21

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
166		1	-
167		2	14
168		1	9

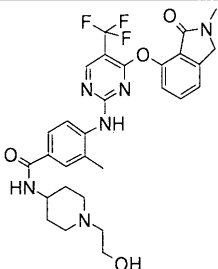
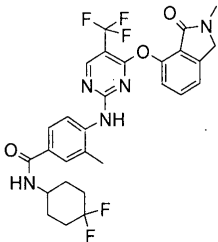
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
169		1	2
170		1	1
171		4	-

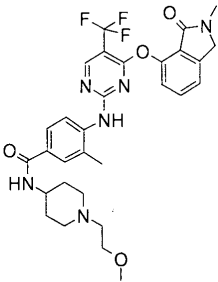
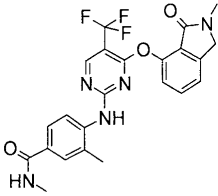
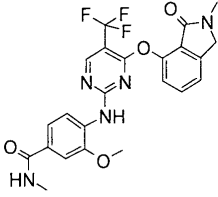
[Handwritten signature]

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
172	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)Nc2cc(OC)c(NC3=NC(=C(Cl)N3)Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c6ccccc6</chem> Chiral	1	1
173	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)Nc2cc(OC)c(NC3=NC(=C(Cl)N3)Oc4ccc5c(c4)C(=O)N(C)C5)c6ccccc6</chem>	1	2
180	<chem>COc1cc(NC(=O)N2CCN(CCO)CC2)c(NC3=NC(=C(NC4=CC=CC=C4OC5=CC=CC=C5C5=O)N(C)C5)c6ccccc6)c(F)c1F</chem>	1	-

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
181		1	-
182		3	-
183		2	-

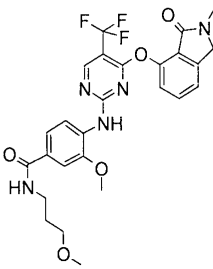
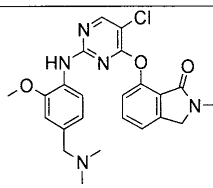
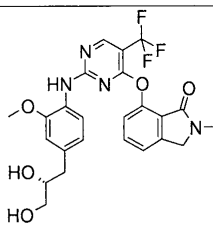
23/2/21

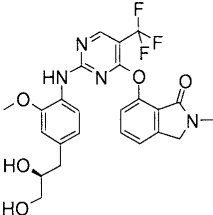
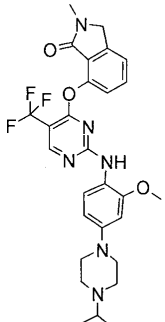
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
184		1	
185		6	-

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
186		1	-
187		2	-
188		2	-

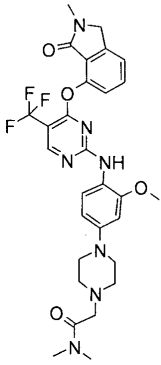
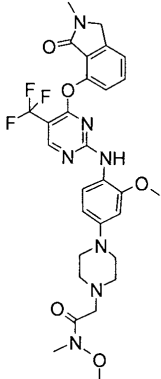
29/5

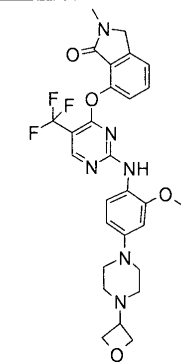
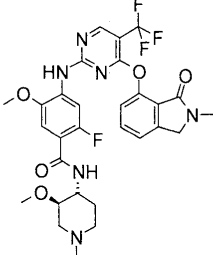
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
190		8	-
191		1	7
192		1	-

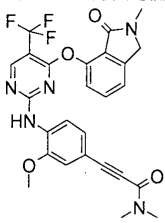
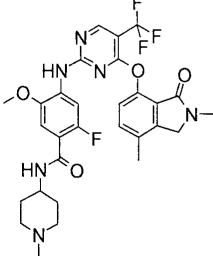
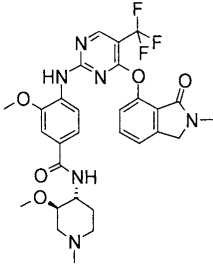
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
196		3	-
197		2	-
198		1	-

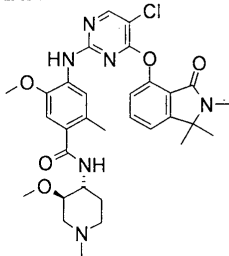
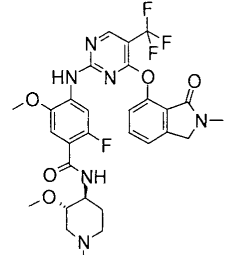
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
199		1	-
200		1	-

Handwritten signature/initials.

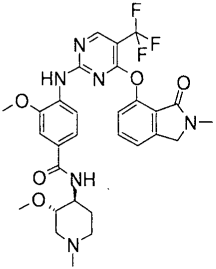
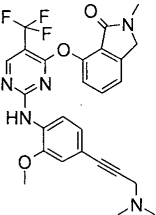
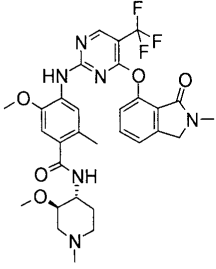
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
201		1	2
202		2	-

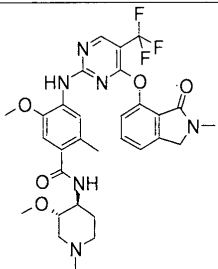
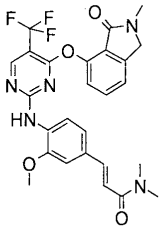
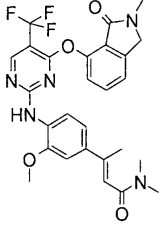
No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
203		2	-
204		2	2

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
205		4	-
206		2	1
207		1	1

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
208		1	-
209		1	1



No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
210		1	0.71
211		1	-
212		1	-

No.	Estructura	IC ₅₀ PTK2 [nM]	EC ₅₀ PC3 3D [nM]
213		1	0.53
214		4	-
215		3	-

h
7