



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Re: Expediente N° 11-063.881

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE (4-OXI(PIRIMIDIN-2-IL)AMINO)-N-BENZAMIDA COMO INHIBIDORES DE FAK/PTK2”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Nuestra Ref.: P2011/000109

Catalina Amay
Laura M. Escoba
Lorena Andrad
Sergio Arboled
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Ariza
Guillermo Parr
Erika Jhiset Suárez

Medellín
María C. Múner
Eddie Manota
Adrián Santamaría
Camilo A. Berna

Barranquilla
Gina De Echelon
José J. Dangon

RESPUESTA AL OFICIO No. 240, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003,
DE FECHA 20 DE ENERO DE 2015
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

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 en el Recurso de Reposición el 12 de noviembre de 2013.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en las Reivindicaciones 1-18 se modifica la expresión “una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” por “una sal por adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo”.

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

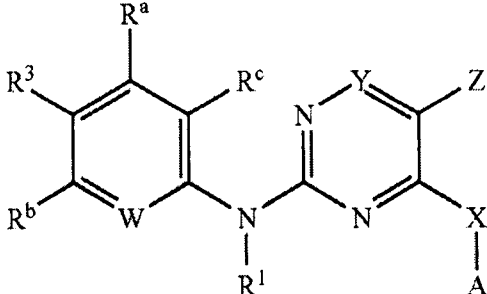
2. a- La Examinadora señala que el título debe ser más concreto teniendo en cuenta las características técnicas del objeto de la solicitud.

b- Atendiendo la amable sugerencia de la Examinadora, me permito modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“DERIVADOS DE (4-OXI(PIRIMIDIN-2-IL)AMINO)-N-BENZAMIDA COMO INHIBIDORES DE FAK/PTK2”

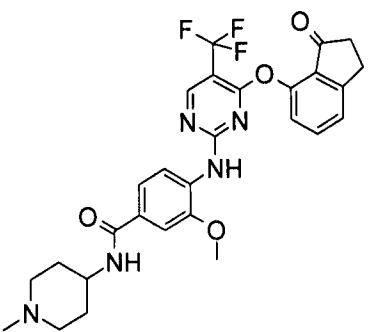
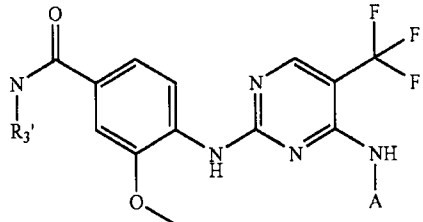
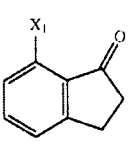
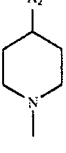
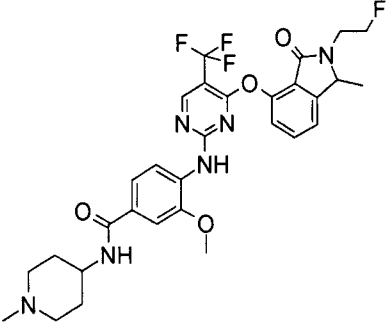
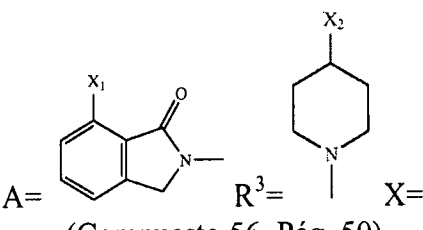
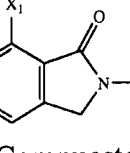
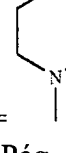
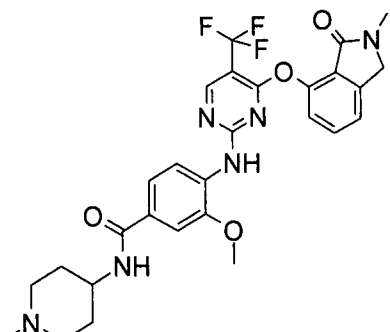
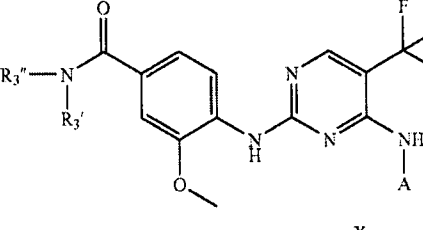
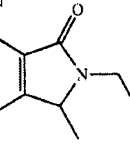
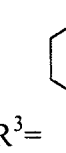
2. a- La Examinadora señala que el documento US2006/0148800 (D6) afecta la novedad de la presente solicitud. D6 describe un compuesto de Fórmula (I) como inhibidor de quinasas del ciclo celular útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de las quinasas del ciclo celular y caracterizadas por la proliferación celular excesiva o anómala (D6, pág. 2, párr. [0014] y [0015]).

La Examinadora argumenta que las características esenciales de los compuestos de la Reivindicación 1 (particularmente los Compuestos 21, 30 y 38) se encuentran en D6 en los compuestos 54, 56 y 511 como se muestra a continuación:

Presente invención	D6
Un compuesto como:	 X=NR^{1a}, O o S (Pág. 249, Reivindicación 1)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

 Compuesto 21	 A=  R³=  X=O (Compuesto 54, Pág. 50)
 Compuesto 30	 A=  R³=  X=O (Compuesto 56, Pág. 50)
 Compuesto 38	 A=  R³=  X=O (Compuesto 511, Pág. 147)

La Examinadora señala que la fórmula general (I) coincide con los compuestos de la presente invención, en la cual X puede ser NR^{1a}, O o S, por lo tanto los compuestos corresponden a la selección de una sola lista, puesto que se selecciona a X como O.

En consecuencia la Reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en D6, y las reivindicaciones dependientes 2-4 y 18 no mencionan características que la hagan novedosa, por lo cual tampoco se consideran nuevas.

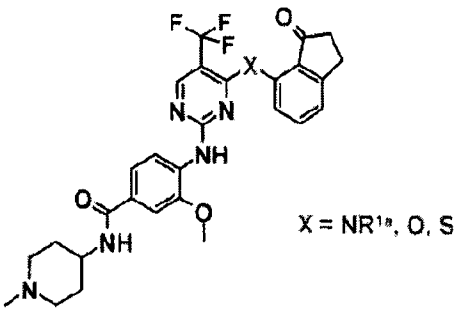
b- En primer lugar, la Examinadora identifica “pares” de compuestos entre aquellos que se encuentran divulgados en D6 y los cuales compara con algunos compuestos de la presente invención, que solo difieren en una característica, el átomo unido a la posición 4 de la pirimidina (X=nitrógeno en D6 y X=oxígeno en la presente invención). Sin embargo, si la Examinadora

considera que esta característica es importante, olvido incluir otras tres parejas de compuestos similares a los citados por ella misma, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Presente invención	Ejemplos en D6
3	75
21	54
30/34	511
35	825
38	56
58	69

La Examinadora argumenta que los compuestos 21, 30 y 38 son descritos en el arte previo por los compuestos 54, 511 y 56 todos descritos en D6, ya que los compuestos de la invención corresponden a una selección de una sola lista (selección de X), lo cual demuestra un análisis errado del “principio de las dos listas” para las invenciones de selección, tal y como se muestra a continuación.

La Examinadora estaría en lo correcto que el compuesto 54 descrito en D6 describe el compuesto 21 de la presente solicitud, si D6 describiera la siguiente información estructural específica:



Sin embargo, **D6 no contiene ni describe esta información específica**. D6 divulga y reclama un alcance extenso y genérico de la estructura de la Reivindicación 1 y define características específicas en sub-grupos de compuestos (reivindicaciones dependientes). Adicionalmente, D6 describe más de 1000 ejemplos de compuestos, entre ellos el Compuesto 54. En consecuencia, la selección tiene que basarse en/inicio en un grupo genérico más pequeño de compuestos descritos y este no es el grupo representado anteriormente. El punto de inicio correcto para una selección es definir el grupo por las reivindicaciones independientes más específicas y varias selecciones (de varias listas) son necesarias para llegar a los compuestos actualmente reivindicados, por ejemplo como es el caso del compuesto 21. Por lo cual me permito enfatizar que una selección no puede partir de un compuesto específico.

Tal como fue descrito antes, para que se considere una selección, se debe especificar en el arte previo las características esenciales de la invención (ilustrado en rojo) por lo cual según la Guía de la SIC señala que para ser una selección *“el grupo específico reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos”* por lo cual *“una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general”*¹.

En este punto y a modo de ejemplo del uso adecuado del “principio de las dos listas” para las invenciones de selección me permito señalar que las Guías para el examen de patentes (G IV 8, página VI-10) establecen lo siguiente respecto a las invenciones de selección:

“Invenciones de selección

Las invenciones de selección corresponden a la selección de elementos individuales de un subgrupo o un sub-rango, que no ha sido explícitamente mencionado dentro de un subgrupo o un sub-rango amplio conocido.

(i) *Para la determinación de la novedad de una selección, se tiene que decidir si la selección de elementos se encuentra divulgada en una forma individualizada (concreta) en el arte previo (ver T12/81). Una selección de una única lista de elementos particularmente divulgados no confiere novedad. Sin embargo, si la selección se hace a partir de dos o más listas de cierta longitud, para alcanzar una combinación específica de características como, entonces el resultado de la combinación de características no se encuentra divulgado en el arte previo, se confiere la novedad (el principio de las dos listas). Ejemplos de dichas selecciones a partir de dos o más listas están en la selección de:*

- (a) *compuestos químicos individuales de una fórmula genérica conocida en donde el compuesto seleccionado resulta de la selección específica de sustituyentes de dos o más “listas” de sustituyentes dados en la fórmula genérica conocida. Lo mismo aplica a mezclas específicas resultantes de la selección de componentes individuales de listas de componentes que componen la mezcla del arte previo;*
- (b) *materiales de partida para la manufactura del producto final;*
- (c) *sub-rangos de varios parámetros de los correspondientes rangos conocidos.”*

¹ Guía de la SIC, Pág. 122

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta que no existen discrepancias entre las guías colombianas y europeas es importante mencionar:

- en la presente invención se seleccionaron elementos (compuestos) los cuales no están explícitamente mencionados en el arte previo;
- la elementos seleccionados (compuestos) no se han descrito de forma independiente (concreta) en el arte previo citado;
- la selección no es solo de una sola lista, pero a partir de dos o más listas de cierta longitud con el fin de llegar a una combinación específica de características (un compuesto específico reivindicado). Por ejemplo la estructura genérica en la cual solo ha dejado una característica que varía (X) es una generalización derivada de un ejemplo específico (D6, ejemplo 54) que no está descrito en D6, por consiguiente las consideraciones de la Examinadora no son correctas, ya que se debe partir de los grupos de compuestos genéricos de las reivindicaciones dependientes para llegar a la presente invención.

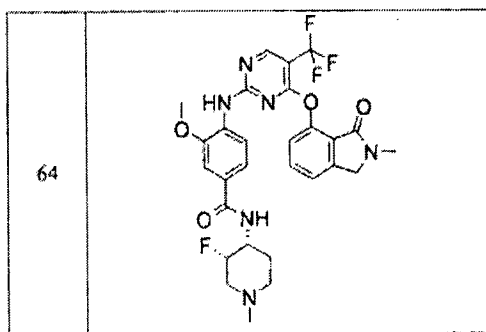
Por lo cual, no se puede considerar que D6 afecte la novedad de la presente invención, ya que no sugiere la selección de elementos tal y como se señaló anteriormente, para llegar a los compuestos de la invención, y por lo tanto, D6 no divulga de manera explícita los compuestos de la presente invención.

En este sentido, la evaluación de la novedad realizada por la Examinadora es impropia, porque simplemente intenta encontrar las características esenciales de los compuestos reivindicados en porciones dispersas de D6, como un juego de rompecabezas, pero en realidad los compuestos de la invención no se encuentran divulgados. Además, es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características** de la invención. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.

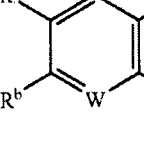
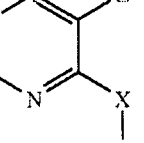
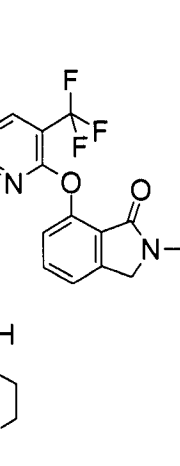
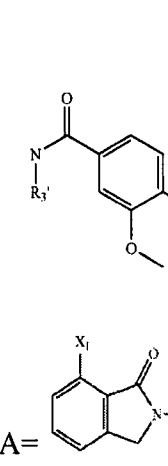
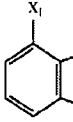
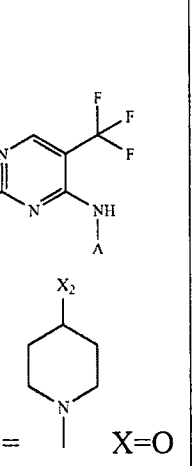
Así las cosas, no es posible fundamentar una objeción de novedad con base en D6, pues éste no divulga explícitamente que se pueda realizar dicha modificación tal como las que reclama la presente invención. En conclusión, considero que la presente invención sí es novedosa sobre el arte previo citado por la Examinadora.

3. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las solicitudes de patente US2006/0148800 (D6) y MXPA05009883 (D7).

La Examinadora señala que la Reivindicación 5 consiste en “un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste en:



El cual compara con el arte previo D6 y D7 como se puede observar a continuación:

Presente Invención	D6	D7
Un compuesto:	 $X = NR^{1a}, O \text{ or } S$ $Q_2 = \text{heterociclil sustituido con halógeno}$ (Pág. 249-251, Reivindicación 1)	 $R^8 = \text{heterociclilo sustituido con halógeno}$ (Pág. 200-202, Reivindicación 1)
 Compuesto 64	 $A =$  $R^3 =$  $X = O$ (Compuesto 56, Pág. 50)	 $Rx =$ 

Un compuesto:

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^a \\
 | \\
 \text{R}^3 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^c \\
 | \quad \quad | \\
 \text{R}^b \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{Z} \\
 | \quad \quad | \quad \quad | \quad \quad | \\
 \text{W} \quad \quad \text{N} \quad \quad \text{N} \quad \quad \text{X} \\
 | \quad \quad | \quad \quad | \quad \quad | \\
 \text{R}^1 \quad \quad \text{A} \\
 \text{X} = \text{NR}^{1a}, \text{O or S} \\
 \text{Q}_2 = \text{heterociclil sustituido con} \\
 \text{halógeno} \\
 (\text{Pág. 249-251, Reivindicación} \\
 1)
 \end{array}$$

$R^8 =$ heterociclilo sustituido con halógeno (Pág. 200-202, Reivindicación 1)

Compuesto 64




 A= (Compuesto 56, Pág. 50)

$$R_X = \frac{1}{2}$$

La Examinadora considera que D6 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención, respecto a la Reivindicación 5, ya que coinciden los compuestos tal como se muestra en la tabla

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

anterior, los cuales son útiles para el tratamiento de condiciones caracterizadas por proliferación celular excesiva o anómala.

Por otro lado, el documento D7 describe un compuesto de Fórmula (I) y su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, inflamatorias y desordenes del sistema inmune (D7, Pág. 200-202, Reivindicación 1).

Para la Examinadora la diferencia entre la presente invención (Reivindicación 5) y el compuesto del documento D6 es el sustituyente flúor en el anillo de la piperidina. El efecto que logra el flúor es la protección de compuestos inhibidores de FAK útiles para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

La Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría el sustituyente flúor según las enseñanzas de D6 y D7 para llegar al objeto de la Reivindicación 5, por lo cual la considera obvia, además, las Reivindicaciones 6-17 no dan alguna característica que le proporcione nivel inventivo. Por lo cual las Reivindicaciones 5-17 cumplen con el requisito de novedad pero no de nivel inventivo.

b- i) Respecto al nivel inventivo, y tal como lo menciona la Examinadora las estructuras descritas en D6 son estructuralmente relacionadas con los compuestos de la presente invención, los cuales son vistos como una selección de D6. Esta selección no es arbitraria pero se basa en efectos y/o propiedades específicas.

Es importante señalar que D6 describe compuestos que son inhibidores de PLK, en particular PLK1. Como es ampliamente conocido y aceptado que las enfermedades oncológicas son muy diversas, heterogéneas y “personales” y que no hay una aproximación general para el tratamiento. Los objetivos moleculares de los fármacos no deben ser los mismos para todos los tipos de cánceres y de pacientes. Por ende, esta es una gran necesidad para las diferentes aproximaciones siguiendo diferentes modos de acción. Los inhibidores de diferentes moléculas objetivo/quinasas con diferentes modos de acción permitirán el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y diferentes grupos de pacientes. El hecho que estas quinasas son inhibidas por compuestos similares es accidental, y no se puede concluir o predecir que estos compuestos inhiben todos los tipos de quinasas.

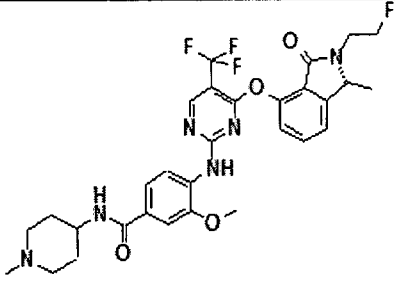
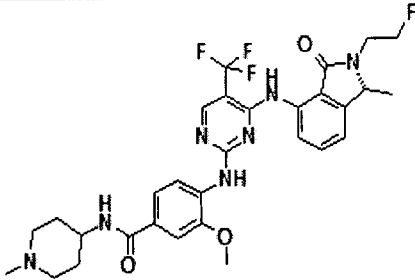
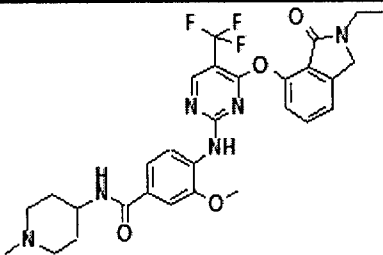
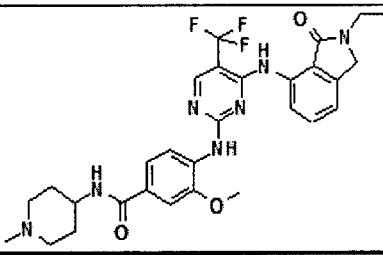
El problema técnico general dirigido con los compuestos como se reivindican en la presente invención es no solo proveen compuestos alternativos para el tratamiento de cáncer, sino también para proporcionar compuestos para el tratamiento de cánceres que son vulnerables al tratamiento

con un inhibidor PTK2 (=FAK). Por lo tanto, respetuosamente difiero del problema técnico planteado por la Examinadora, el cual es: “¿cómo modificar el compuesto divulgado en D6 para proporcionar compuestos alternativos para el tratamiento del cáncer, que además tengan actividad inhibitoria de FAK?”, ya que de ninguna manera contempla el efecto técnico real de los compuestos de la presente invención, es decir su selectividad, tal y como se muestra más adelante.

Adicionalmente, me permito demostrar que los compuestos como los reclamados tienen nivel inventivo sobre D6 ya que los compuestos aquí reclamados tienen propiedades mejoradas en relación con los ejemplos de D6. A continuación se muestran algunas de las diferencias y mejoras de la presente invención sobre D6:

- todos los compuestos ejemplos de pirimidina en D6 (más de 1000), tienen una sustitución en la posición 4 del anillo de pirimidina el cual es N-ligando. Mientras que los compuestos de la presente invención tienen O-ligando como sustituyente en la posición 4. En consecuencia esta diferencia se conecta con el efecto técnico:
 - o los compuestos N-ligando descritos en D6 no son muy selectivos para PTK2 (=FAK). Ellos atacan PLK1 (el objetivo para el que ellos describen), PTK2 (=FAK) (el objetivo descrito en la presente invención) y otras varias quinasas. Por lo cual, para la prospectiva de PTK2 (=FAK) y en el contexto del problema técnico (aumentar la selectividad) a resolver no son selectivos;
 - o los compuestos de la presente invención a diferencia de los descritos en D6 son muy selectivos para PTK2 (=FAK);

Como se ha descrito antes, los compuestos de la presente invención tienen una mejora en la selectividad por lo cual en la siguiente tabla se muestran algunos de los resultados, en donde se comparan los compuestos pares mencionados por la Examinadora en comparación con los resultados obtenidos en la presente invención. Estos pares de compuestos se ensayaron en línea celular *in vitro* para efectos anti-proliferativos en el cáncer HCT 116 (colorectal carcinoma).

#	Compuesto	Estructura	EC ₅₀ HCT 116 [nmol]
4	Example 35 in WO 2010/058032		> 25000
	Example 825 in US 2006/0148800 (D6)		65
5	Example 58 in WO 2010/058032		> 25000
	Example 69 in US 2006/0148800 (D6)		105

Como se describe en Serrels et al., la función de la proteína FAK no se requiere para el crecimiento de las células como monocapa en 2D. El documento solo muestra que PF562271 (conocido como inhibidor FAK) presenta valores muy similares EC₅₀ independiente de si la FAK es natural, si la quinasa FAK está muerta o si la proteína FAK fue expresada en la célula. En todos los casos, los valores de EC₅₀ de alrededor de 2 µM fueron detectados indicando que la reducción en la proliferación con altas concentraciones de PF562271 no se debía a la inhibición de la actividad de FAK quinasas. Por lo cual, se observó con PF562.271 una media de IC₅₀ de FAK de 2nM y una medida de EC₅₀ de HCT116 de 1,9 µM.²

Por lo tanto, me permito argumentar que, los inhibidores FAK afectan de forma similar el crecimiento de células HCT116. Por lo tanto, la determinación de la inhibición del crecimiento en células HCT116 permite determinar la selectividad para los inhibidores FAK, por ejemplo, a menor

² Serrels et al. *Int. J. Cancer*, Volumen 131, paginas 287-297, 2012

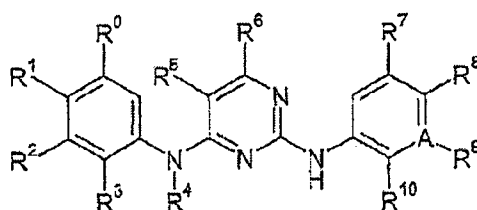
EC₅₀ (mayor eficiencia) de un inhibidor FAK en HCT116 es equivalente a menor selectividad de FAK, tal y como se evidencia en la tabla mostrada anteriormente.

Las condiciones a las cuales se lleva a cabo el proceso se puede ver en el Capítulo Descriptivo por ejemplo en las páginas 83-87, en general las condiciones de ensayo fueron:

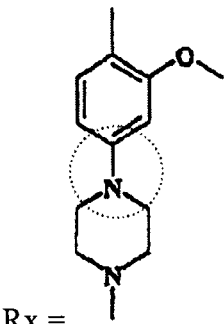
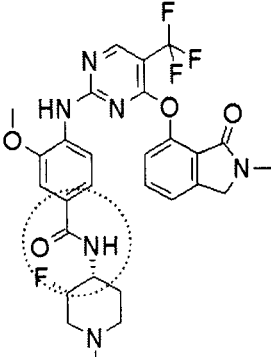
1000 células HCT116 cultivadas en pozos en 180 µL (IMDM) + 10% de suero de ternera fetal + penicilina/estreptomicina en placas de micro titulación de 96 pozos. Las placas se colocaron en una incubadora de cultivo celular (37°C en una atmosfera humidificada de 95% O₂/5% de CO₂) durante la noche. Al día siguiente, diluciones en serie de compuestos, preparados en duplicados, se transfirieron a las capas de células (controles sin compuestos). Las células fueron cultivadas adicionalmente por 72 h en la incubadora de cultivo celular. 20 µL de Alamar Blue TM (Serotec Ltd, Düsseldorf, Alemania) se adicionaron a cada uno de los pozos y las placas se incubaron por 6-7 h en la incubadora de cultivo celular. Se midió la fluorescencia (extinción longitud de onda de 531nm y emisión de 595 nm) y los datos normalizados se ajustaron por cálculos iterativos con un programa de análisis de curva sigmoideal (Graph Pad Prism) con una variable de pendiente de Hill determinando los valores de EC₅₀.

En consecuencia, el crecimiento de la inhibición en HCT116 se toma como un indicador de selectividad. Como se puede ver para los datos de la tabla anterior, los compuestos que comprenden pirimidinas con O-ligando, de acuerdo con la presente invención, son mucho más selectivos (alto EC₅₀, mayor selectividad al que corresponde a N-ligandos, es decir los compuestos de D6). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia a partir de D6 no esperaría obtener compuestos selectivos como los de la invención.

ii) Por otro lado, D7 describe compuestos de formula general:



Aunque existen algunos compuestos cercanos a los de la presente invención se diferencian en el puente -CONH entre piperazine/piperidina y el grupo fenilo como se muestra en la tabla a continuación:

D7	Presente Invención
 Rx = en Ej. 12-2	 Compuesto 64
Anillo Piperazina esta difectamente enlazado al fenil	Anillo de Piperidina esta enlazado al fenil por un puate -CONH.

Los compuestos de la presente invención tienen un grupo amina como puente entre el fenilo y el anillo de piperidina mientras que los compuestos más cercanos en D7 se unen directamente al fenilo. Por lo tanto, aunque los compuestos más cercanos en D7 sugieren sustituciones con grupos halógenos en el anillo heterociclo, esto no es suficiente para llegar a los compuestos de la presente invención. No existe una sugerencia en D7 a usar halógenos en compuestos que comprendan un puente -CONH. Por lo tanto no hay nada en D7 que sugiera el uso de halógenos en compuestos que con una unión directa entre el fenilo y un anillo de piperazina, el cual es completamente diferente a las características esenciales de la presente invención.

Adicionalmente, solo se encuentran **7 ejemplos de los 506 ilustrados en D7** con un grupo 2-sustituido-isoindolin-1-ona unido al anillo de pirimidina. De hecho estos 7 ejemplos (como D6) muestran un átomo de nitrógeno como puente entre el anillo de pirimidina y el grupo 2-sustituido-isoindolin-1-ona en lugar de un átomo de oxígeno. Los demás compuestos descritos en D7 (499 Ejemplos) muestran estructuras químicas que tienen grupos sulfonil, los cuales no se incluyen en los compuestos de la Reivindicación 1 aquí reclamados.

Por lo tanto, D7 describe pirimidinas como inhibidores de PRK2 pero solo con un nitrógeno como ligando, así las cosas, D7 no sugiere o enseña compuestos con un enlazador oxígeno, por el contrario está lejos de señalar dicha característica estructural. En general se prefiere tratar de forma selectiva la diana molecular relacionada con enfermedades para de esta forma evitar efectos adversos, en este caso, ambas quinasas (PTK2/FAK y PTK1) difieren significativamente de su modo de acción: PTK2 (=FAK) está implicado en la señalización celular y en la metástasis mientras

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

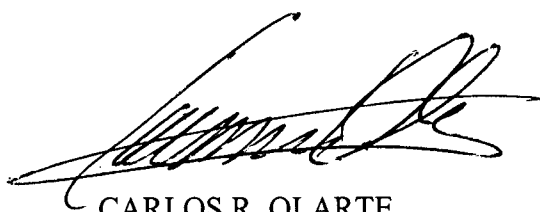
que PTK1 en el ciclo celular de las quinasas; por lo que se prefiere una ventana de selectividad maximizada, para evitar efectos adversos como por ejemplo, la neutropenia.

iii) Finalmente, me permito llamar la atención a la Examinadora en cuanto el Manual Andino de Patentes (MAP), señala 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) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. Es decir, el hecho que una diferencia estructural de sustituir N-ligando por O-ligando obteniendo compuestos con la selectividad de los compuestos de la presente invención resulta completamente sorprendente e inesperado.

Además, la Guía de la SIC establece claramente que “si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”⁴ (subrayado y negrilla fuera de texto). Evidentemente, la dicha persona medianamente versada en la materia necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir los compuestos reivindicados, con la selectividad de los compuestos de la invención. Teniendo en cuenta lo anterior, el arte previo citado no afecta al nivel inventivo de la materia aquí reivindicada.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXOS: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

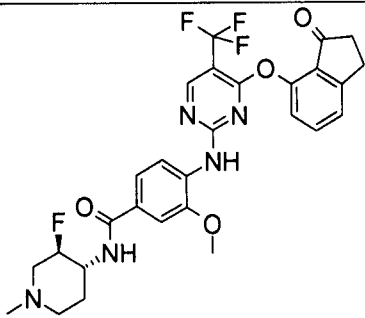
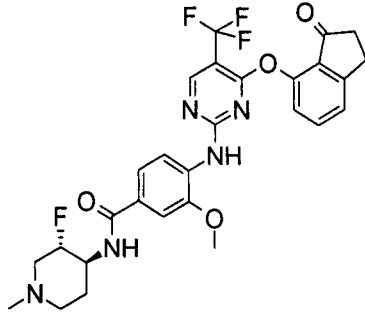
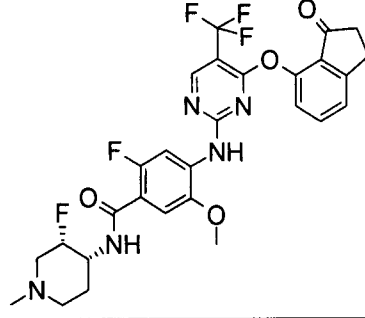
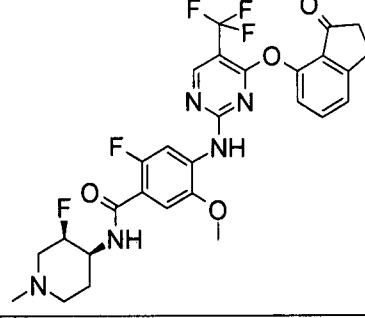
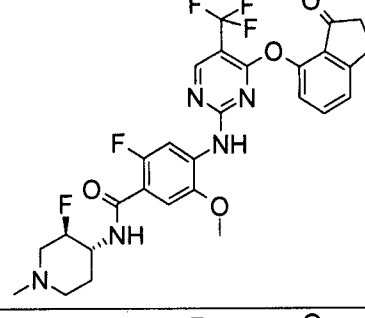
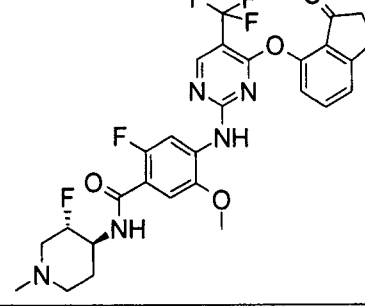
⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

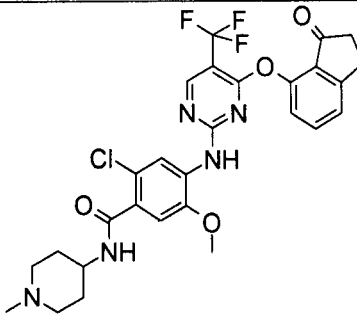
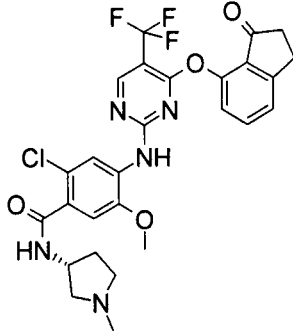
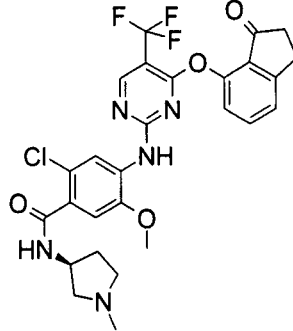
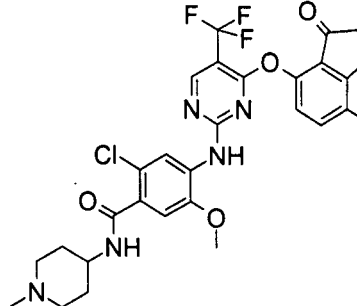
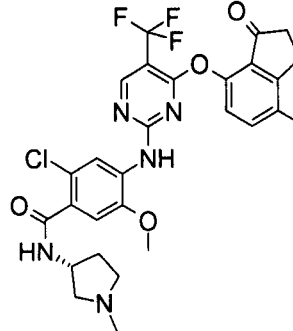
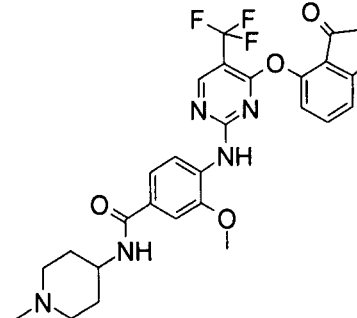
CÁPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

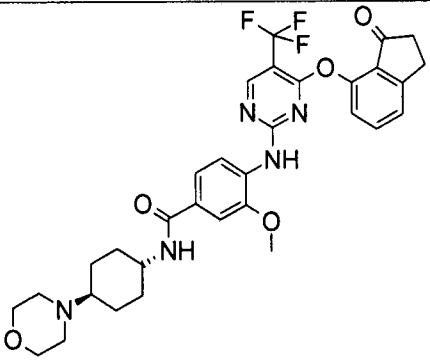
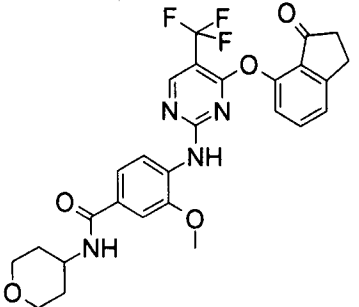
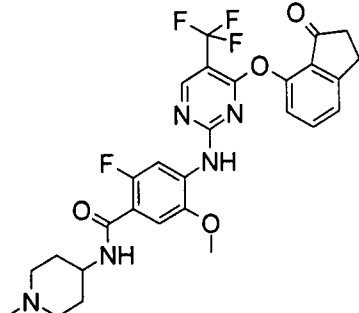
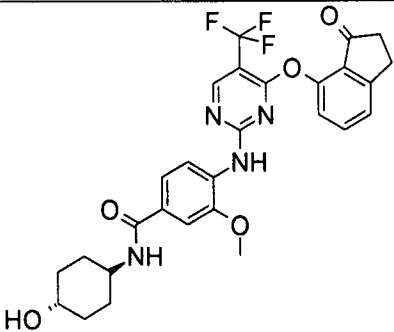
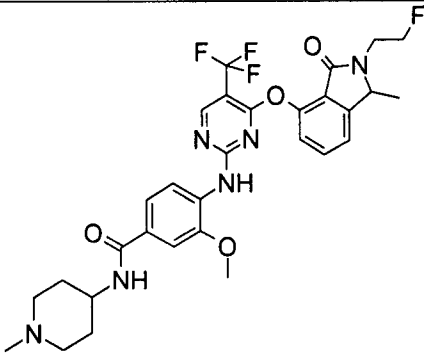
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2	
3	
4	
5	
6	

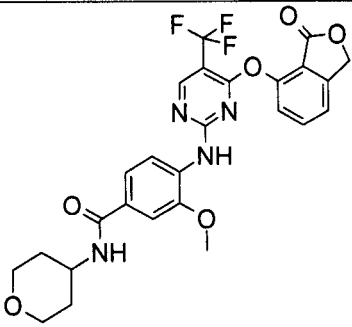
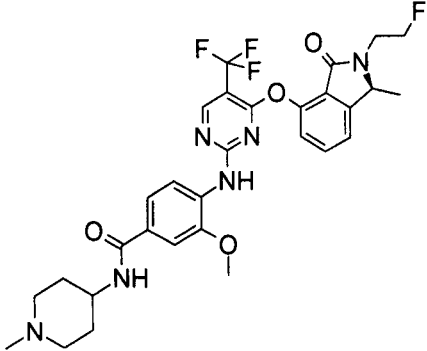
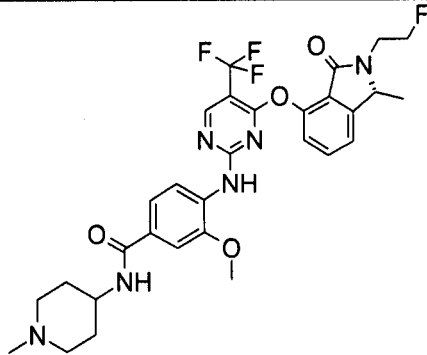
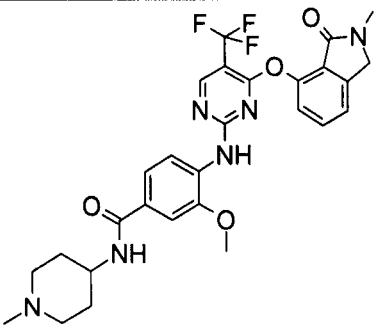
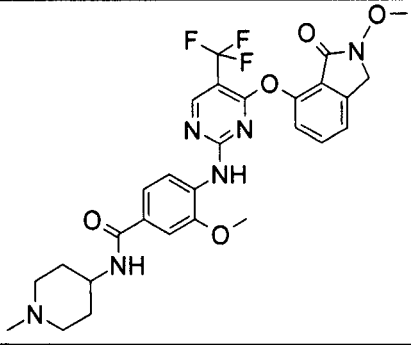
7	
8	
9	
10	
11	
12	

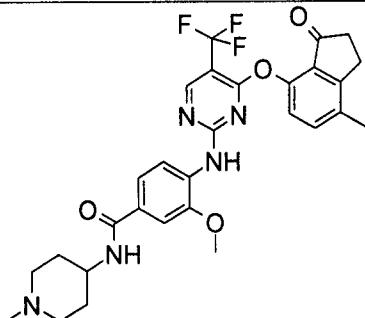
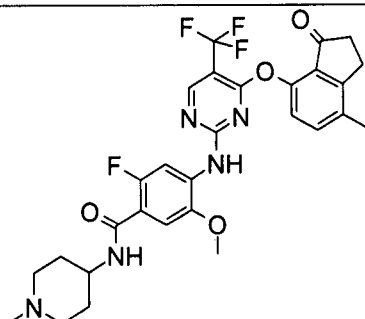
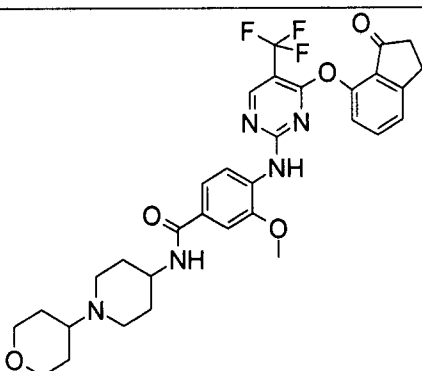
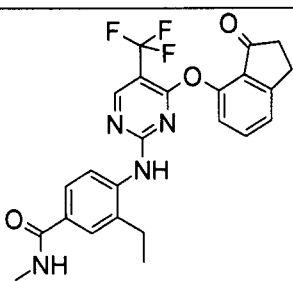
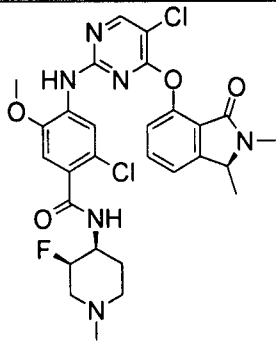
15	
16	
17	
18	
19	
21	

12

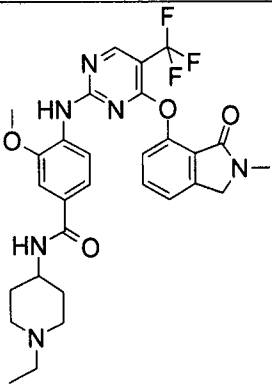
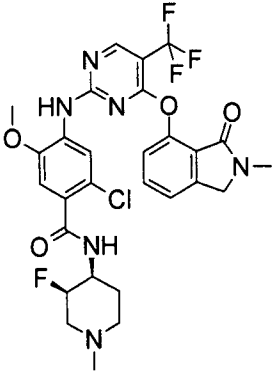
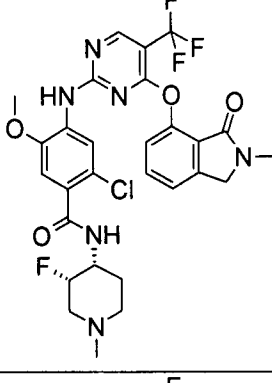
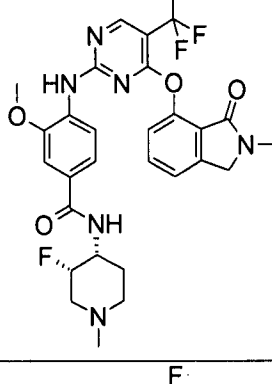
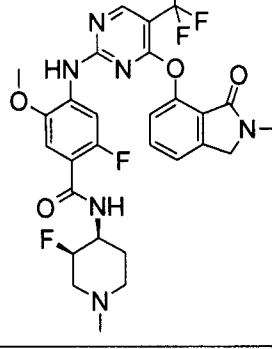
22	
24	
25	
26	
30	

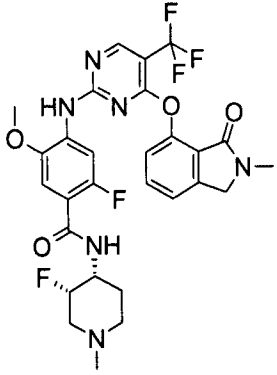
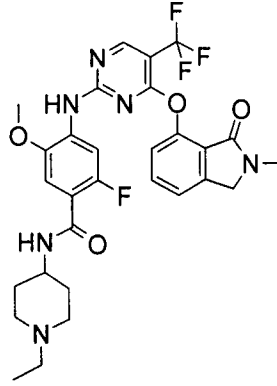
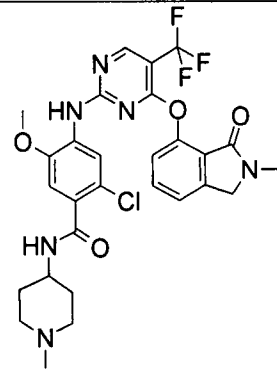
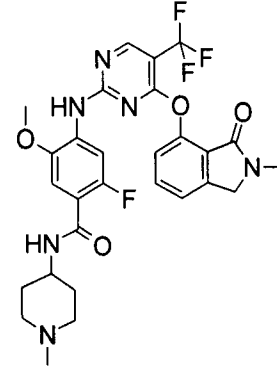
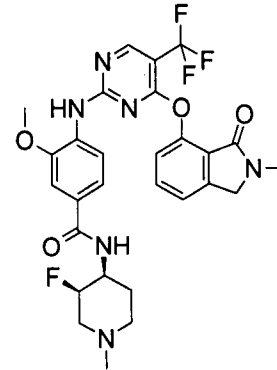
18

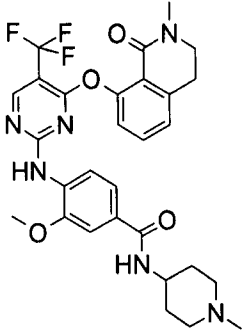
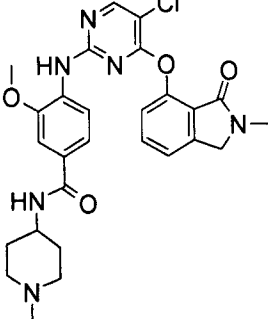
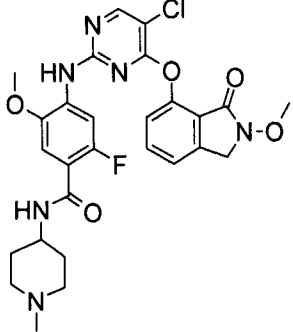
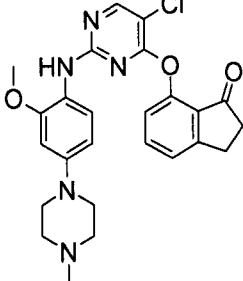
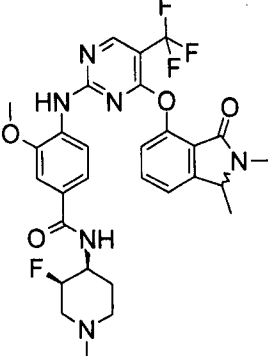
31	
34	
35	
38	
39	

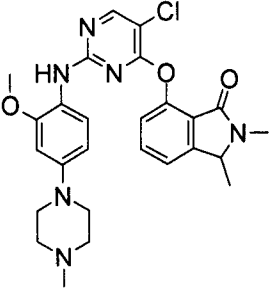
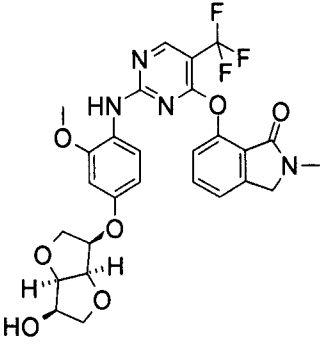
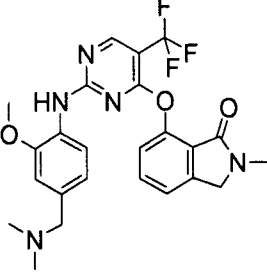
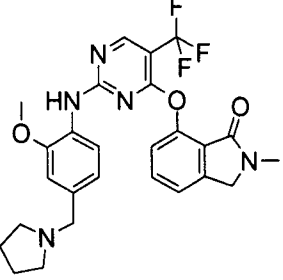
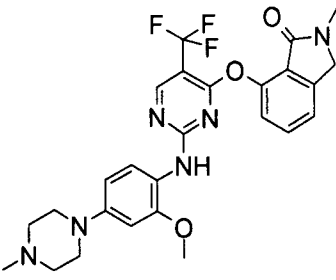
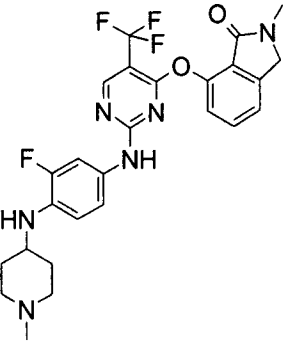
40	
41	
44	
45	
47	

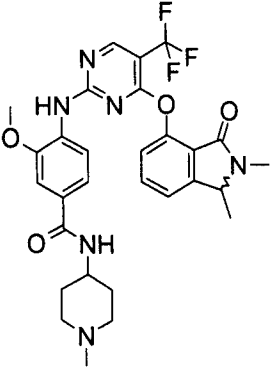
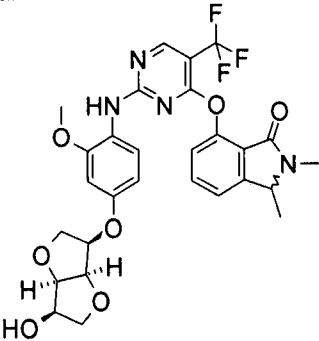
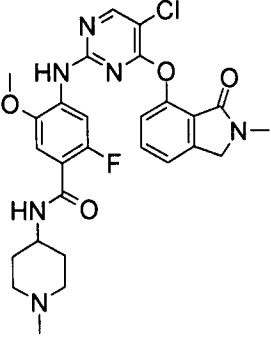
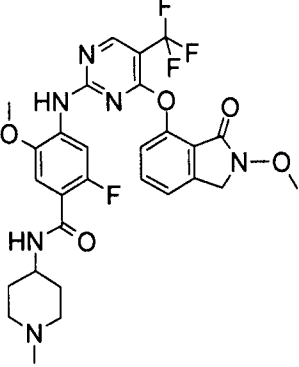
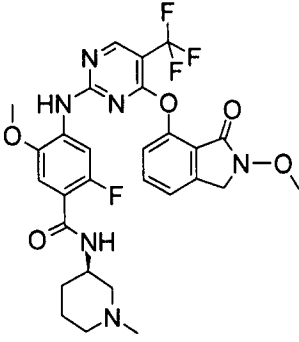
48	
49	
57	
58	
60	

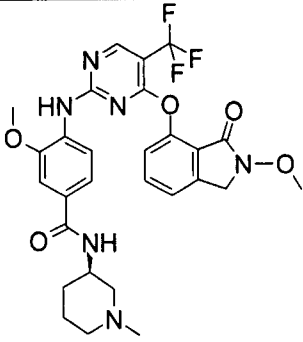
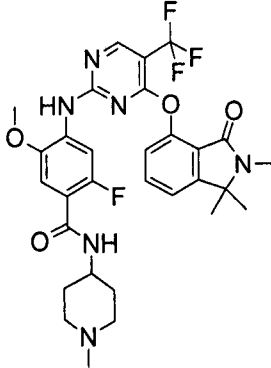
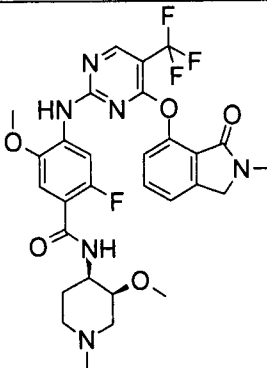
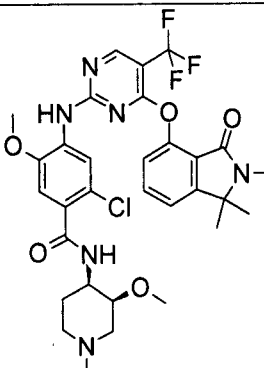
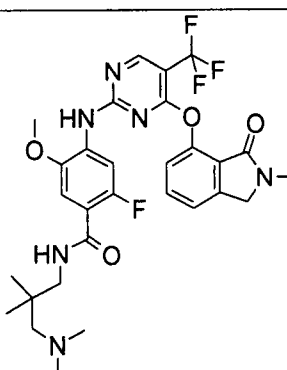
61	
62	
63	
64	
65	

66	
67	
68	
69	
70	

76	
78	
81	
83	
88	

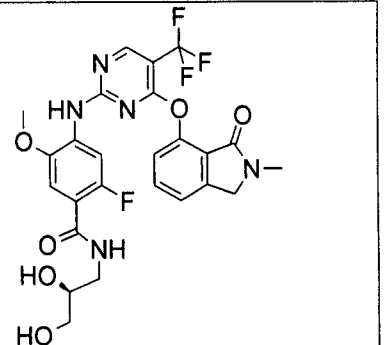
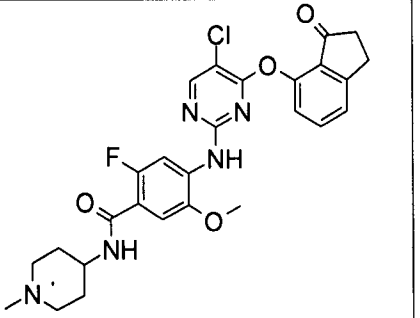
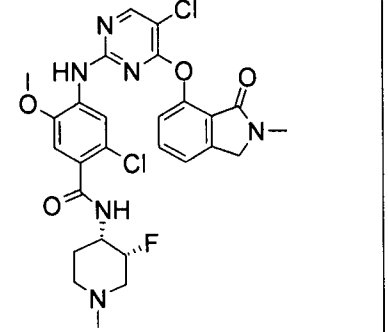
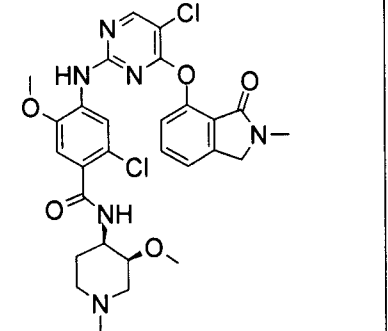
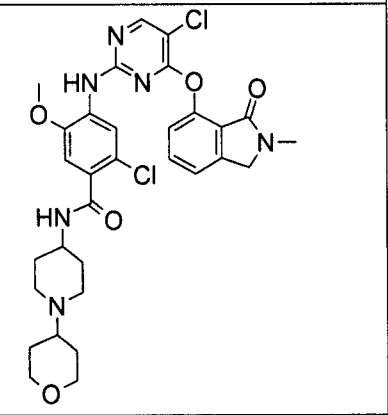
89	
91	
93	
94	
101	
102	

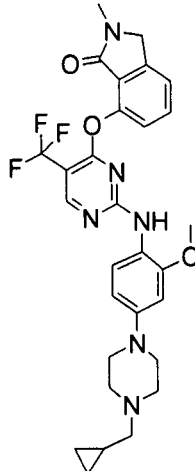
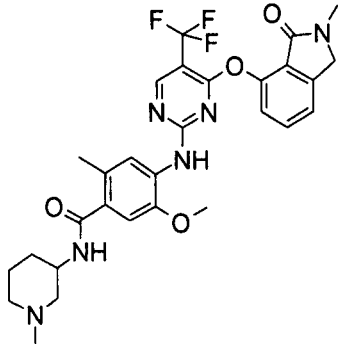
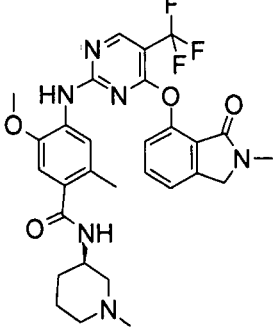
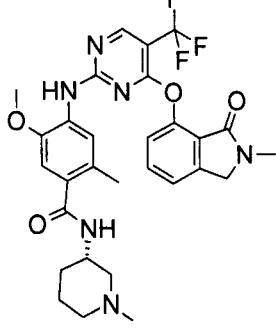
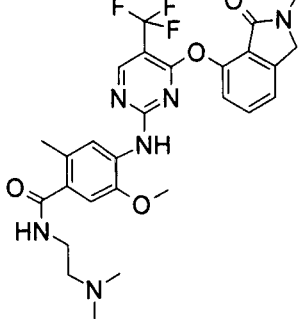
104	
105	
108	
115	
116	

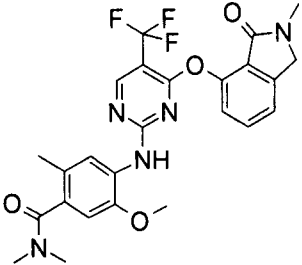
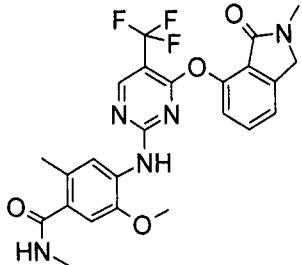
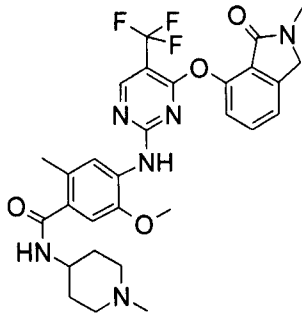
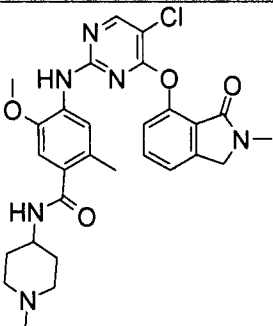
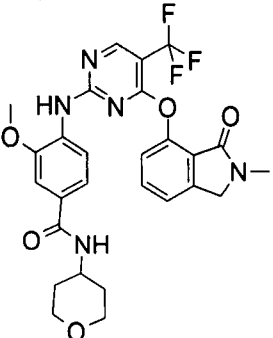
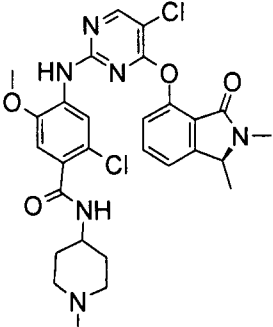
117	
118	
119	
121	
122	

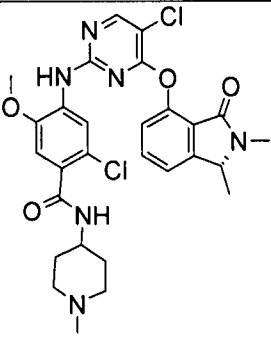
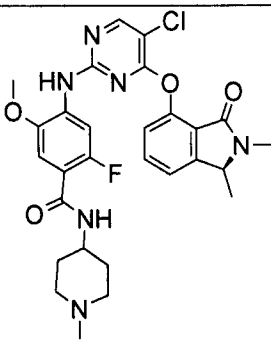
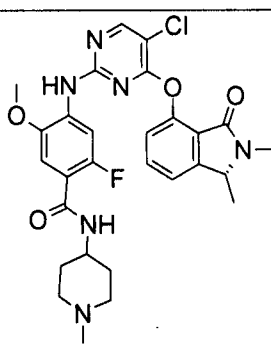
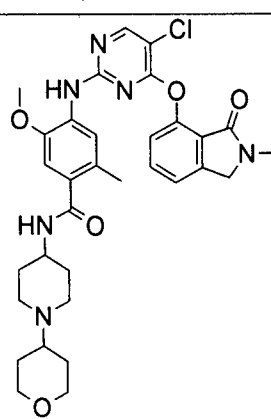
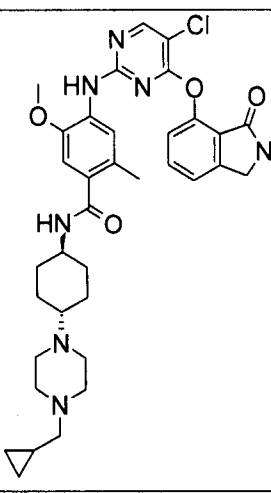
27

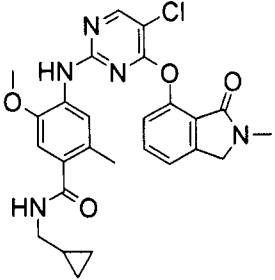
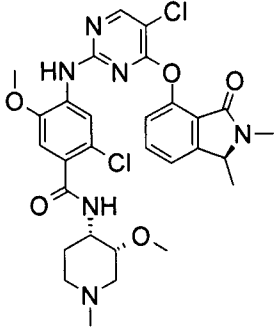
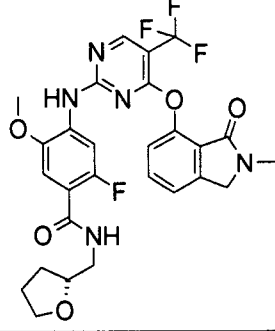
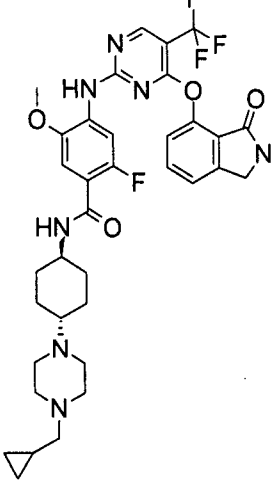
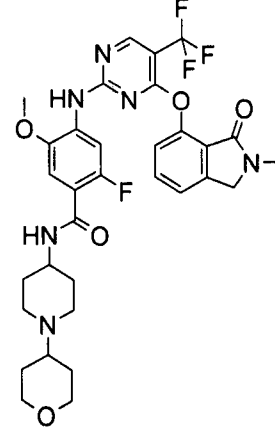
123	
124	
125	
126	
127	

128	
129	
131	
132	
133	

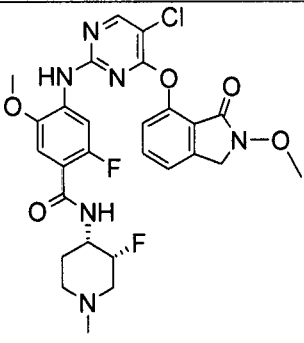
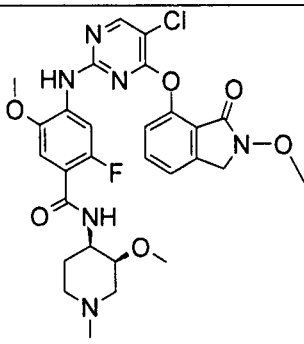
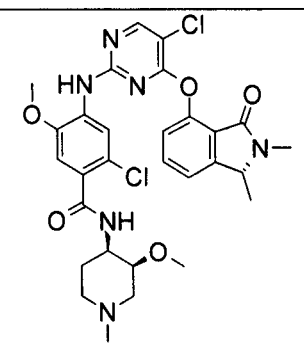
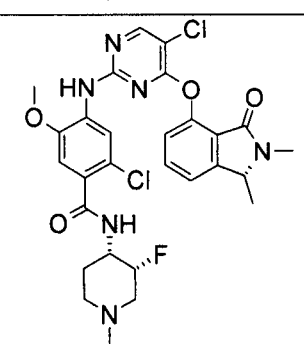
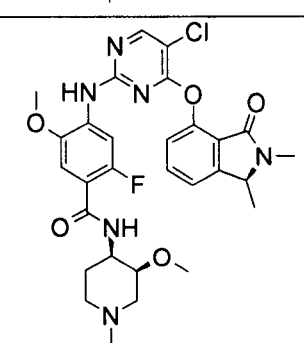
134	
136	
137	
138	
139	

140	
141	
142	
143	
144	
145	

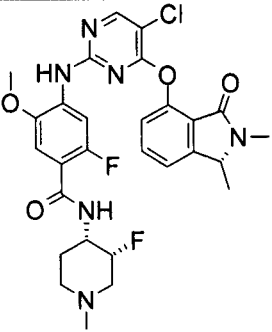
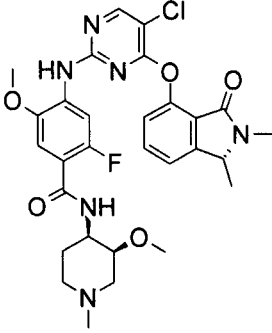
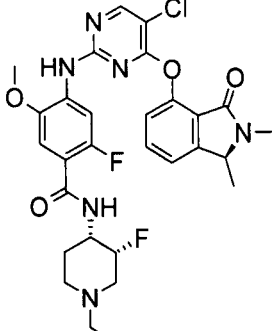
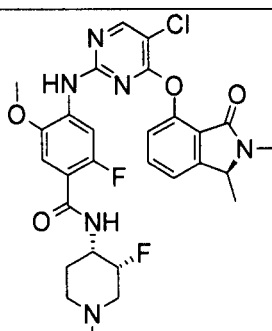
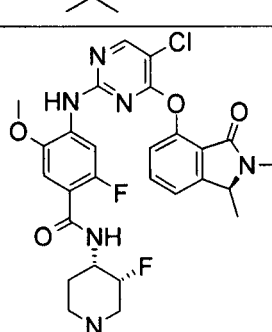
146	
147	
148	
149	
150	

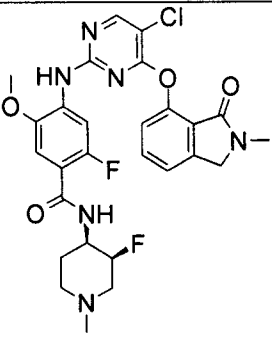
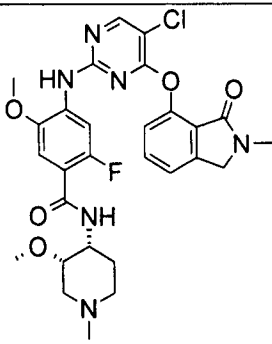
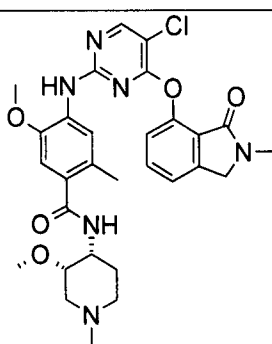
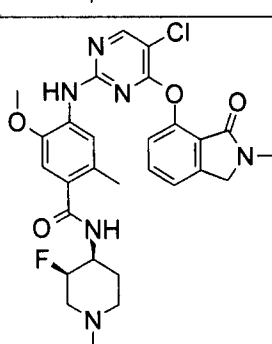
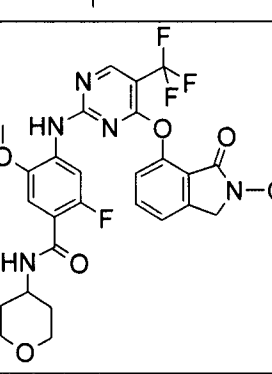
151	
152	
153	
154	
155	

33

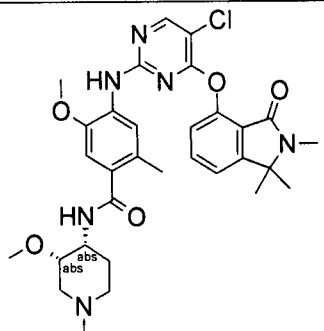
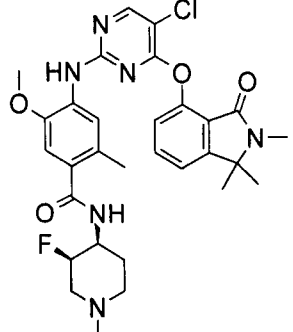
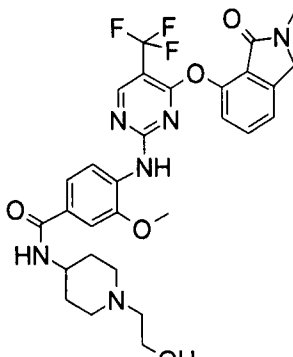
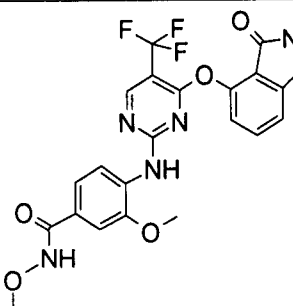
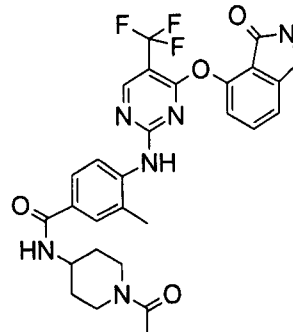
157	
158	
159	
160	
161	

34

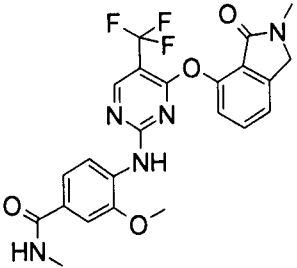
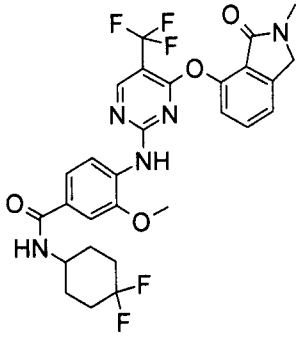
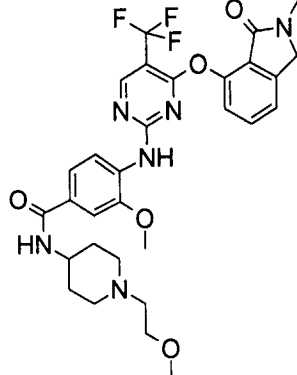
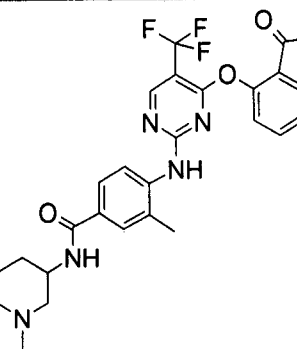
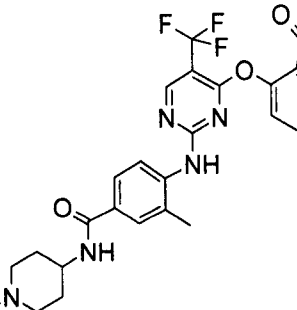
162	
163	
164	
165	
166	

167	
168	
169	
170	
171	

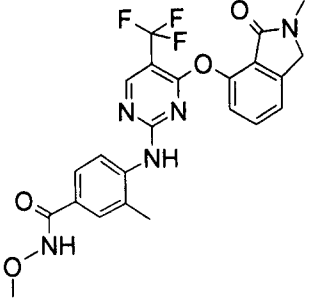
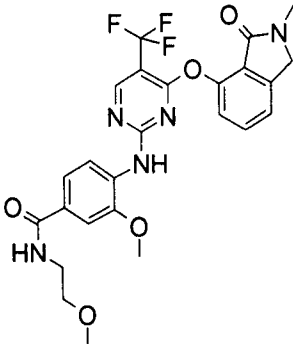
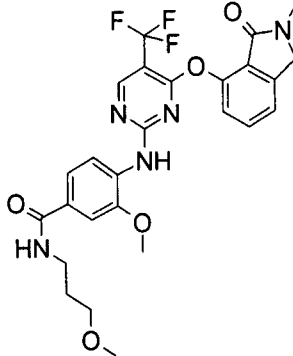
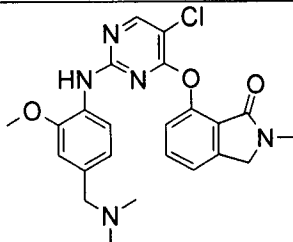
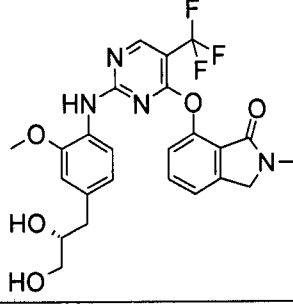
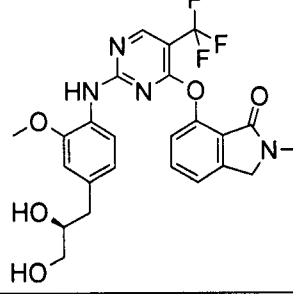
38

172	 Chiral
173	
180	
181	
182	

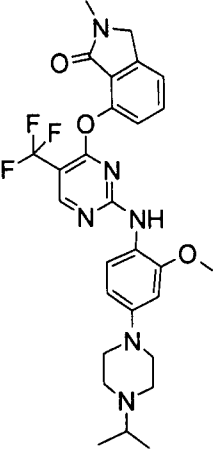
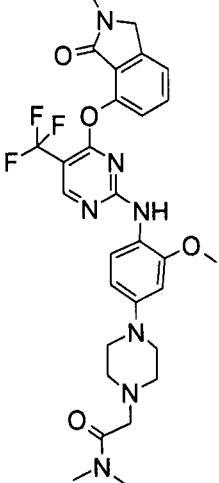
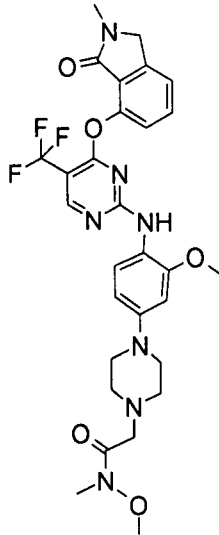
183	<chem>COCCNC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)Oc4ccccc4C(=O)N)cc1</chem>
184	<chem>OCCNC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)Oc4ccccc4C(=O)N)cc1</chem>
185	<chem>FC1(F)CC(F)(F)C1NCC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)Oc4ccccc4C(=O)N)cc1</chem>
186	<chem>COCCNC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)Oc4ccccc4C(=O)N)cc1</chem>
187	<chem>CNC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(F)(F)F)Oc4ccccc4C(=O)N)cc1</chem>

188	
190	
191	
192	
193	

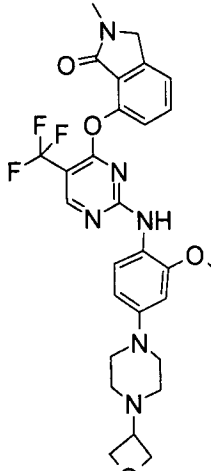
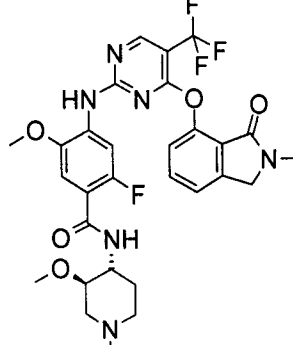
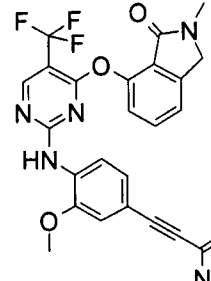
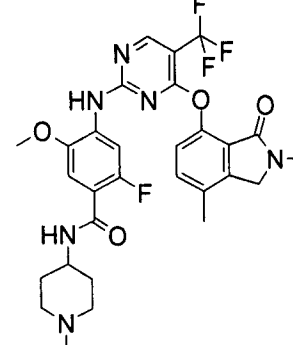
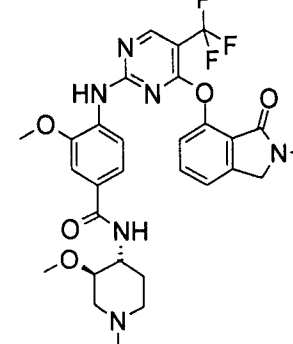
37

194	
195	
196	
197	
198	
199	

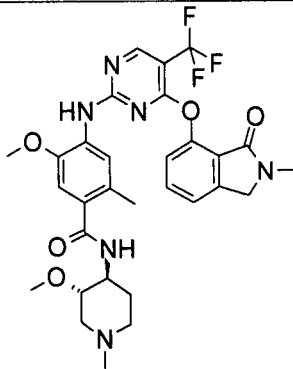
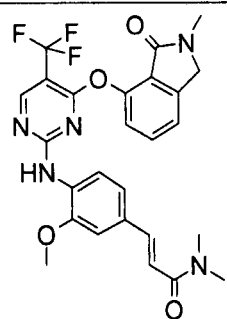
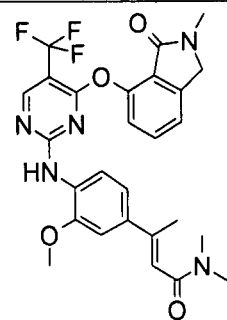
40
40

200	
201	
202	

47

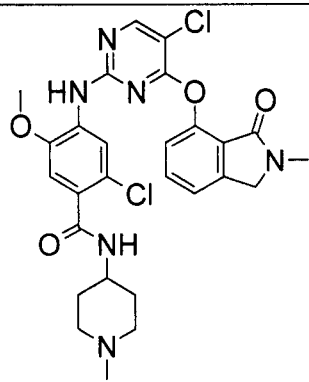
203	
204	
205	
206	
207	

208	
209	
210	
211	
212	

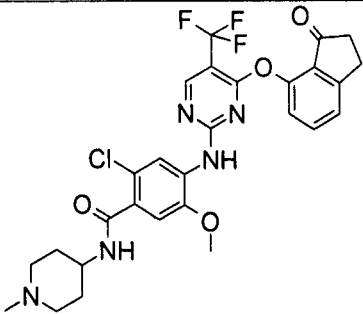
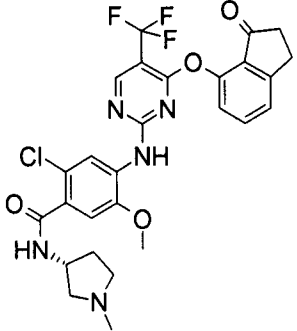
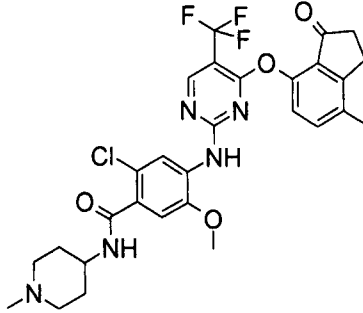
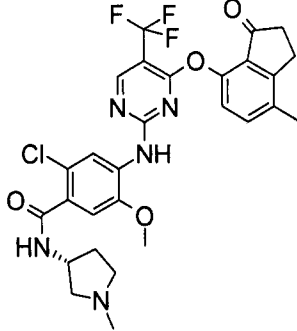
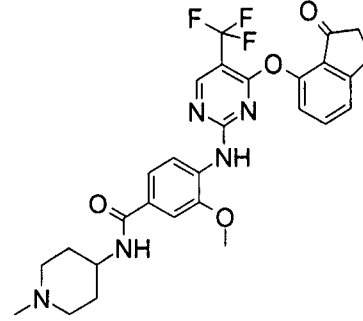
213	
214	
215	

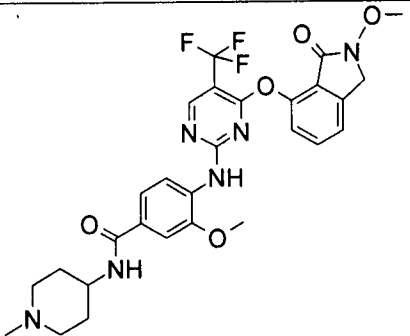
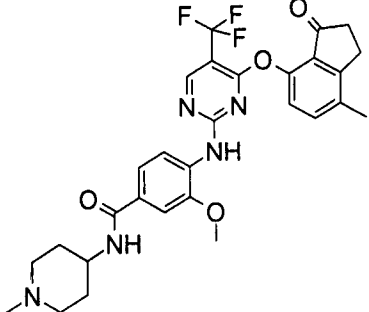
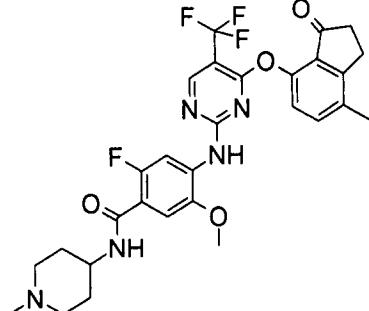
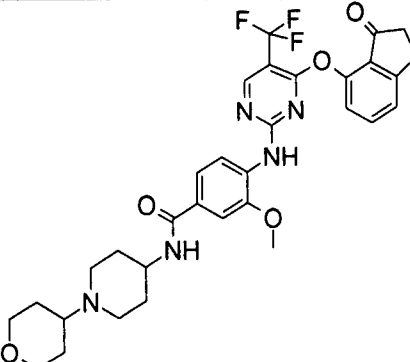
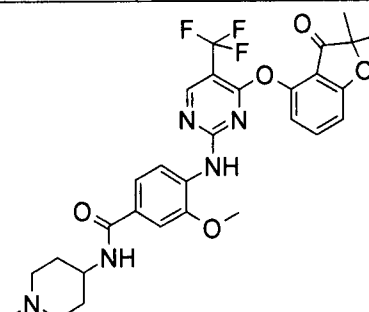
o una sal por adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

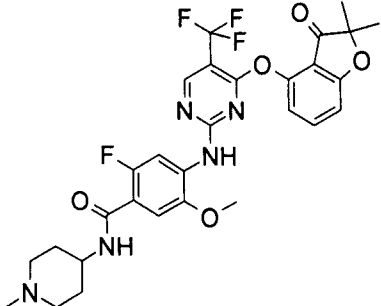
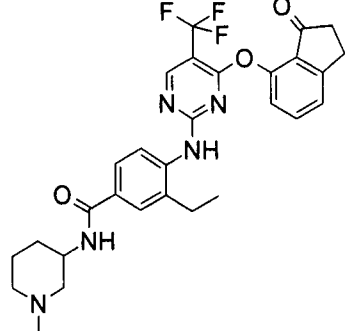
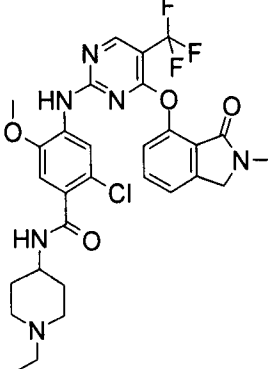
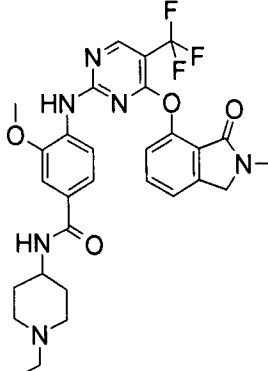
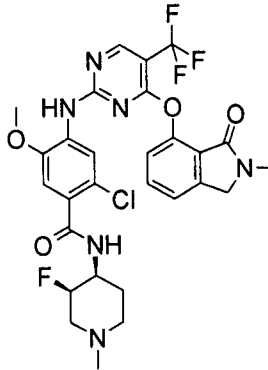
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2	
---	--

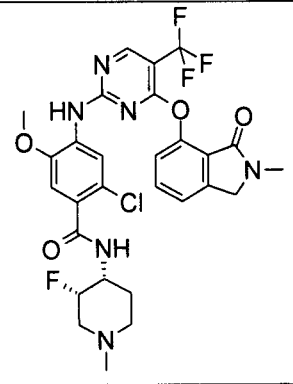
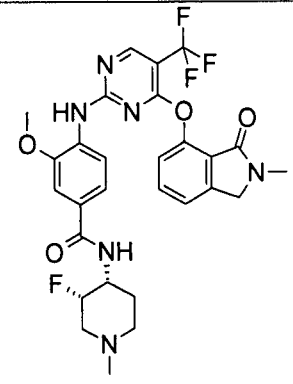
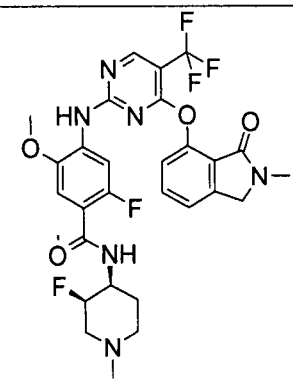
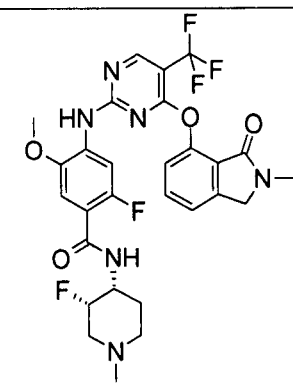
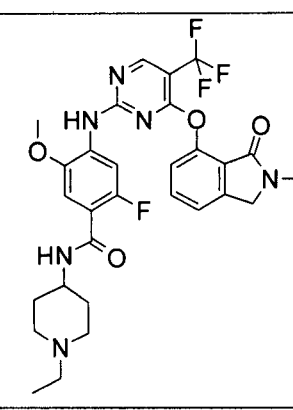
3	
4	
5	
6	
7	
12	

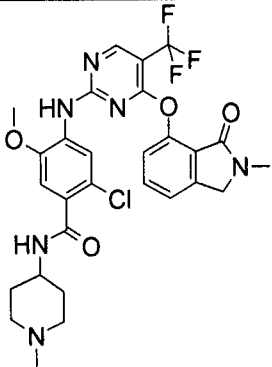
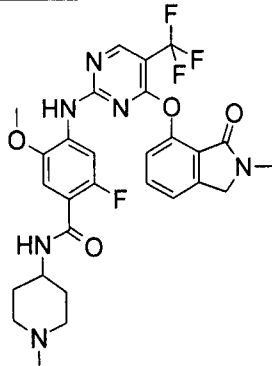
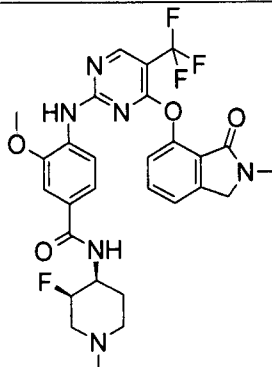
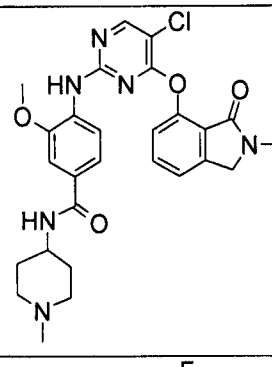
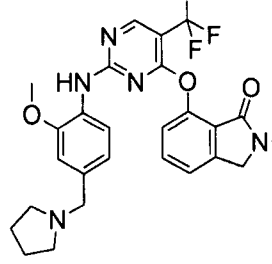
15	
16	
18	
19	
21	

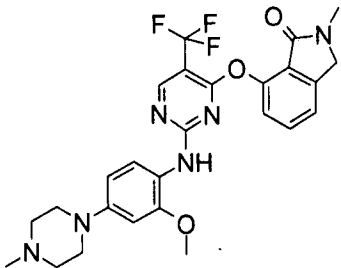
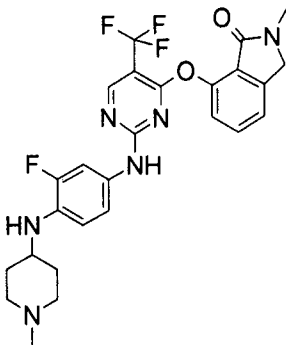
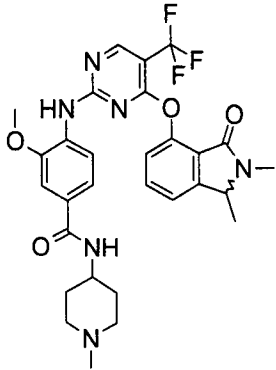
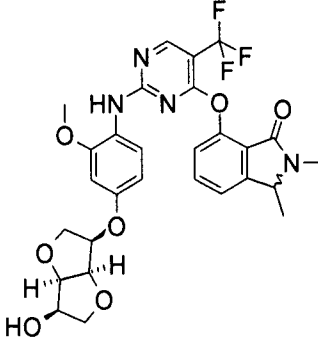
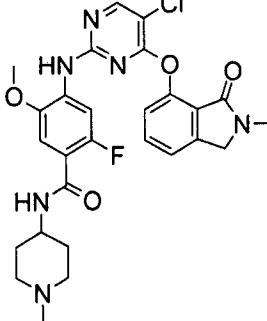
39	
40	
41	
44	
48	

49	
57	
60	
61	
62	

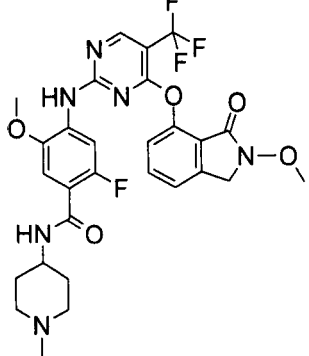
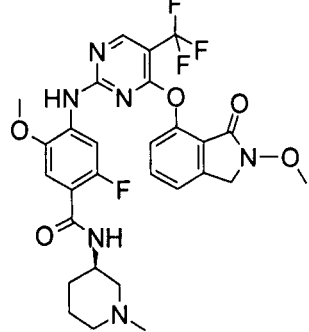
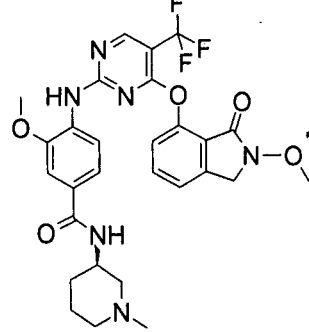
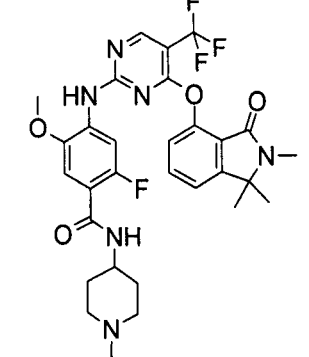
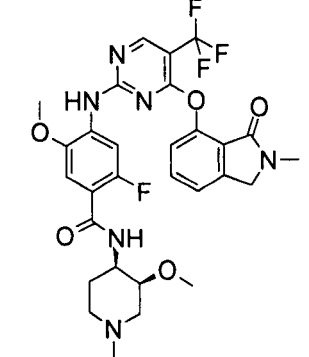
49

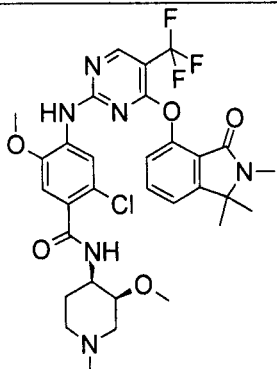
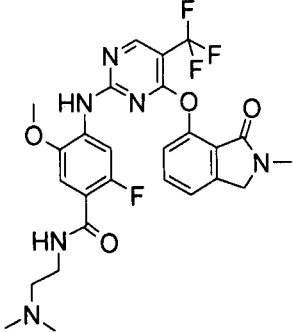
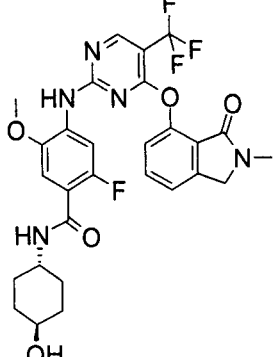
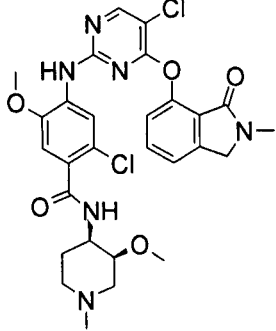
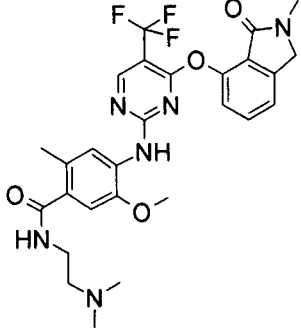
63	
64	
65	
66	
67	

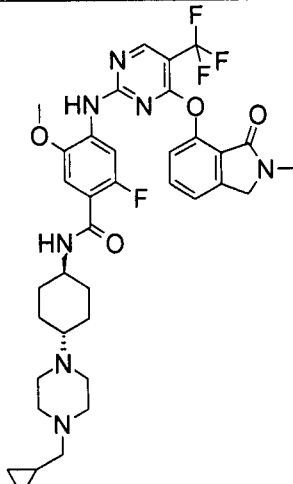
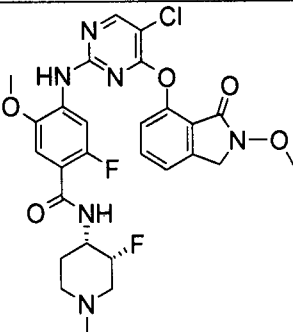
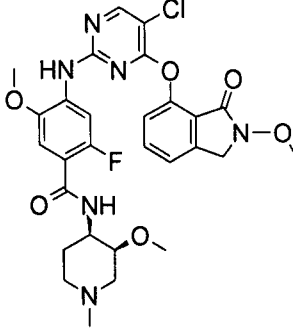
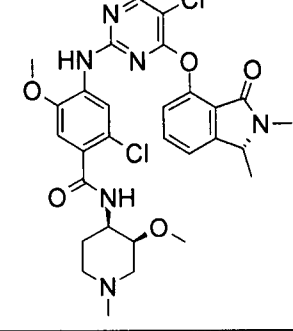
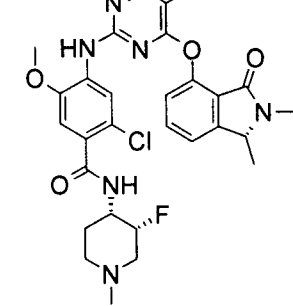
68	
69	
70	
78	
94	

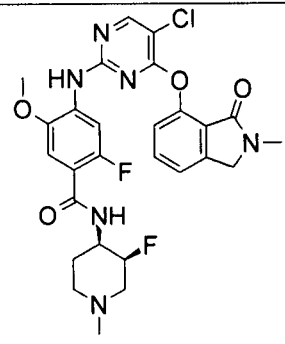
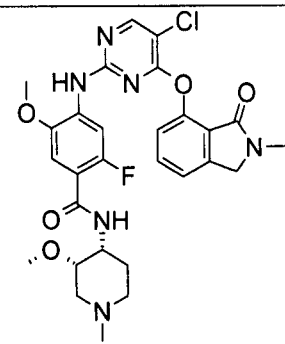
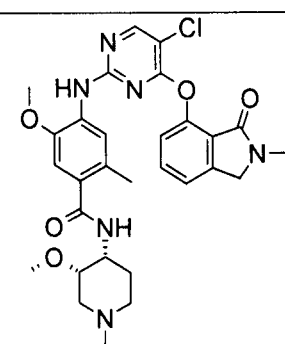
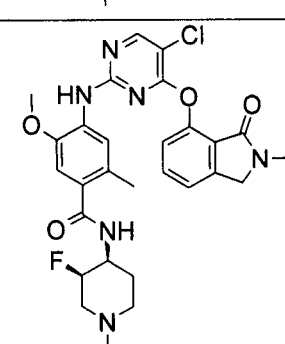
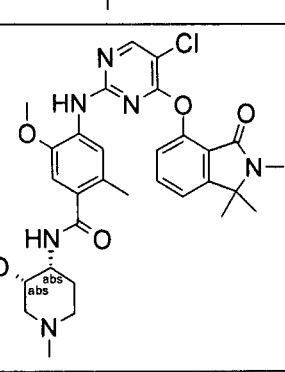
101	
102	
104	
105	
108	

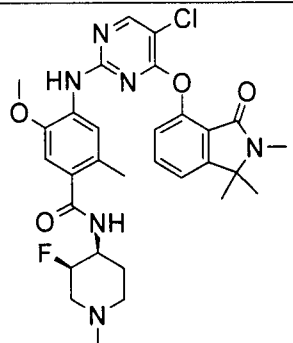
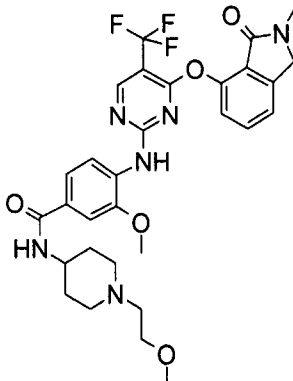
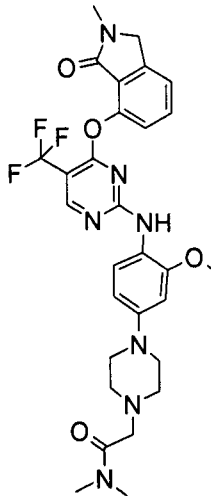
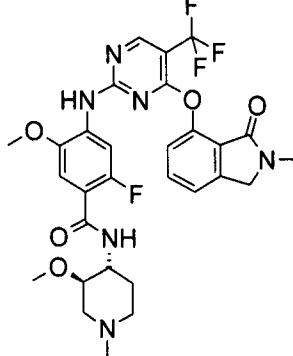
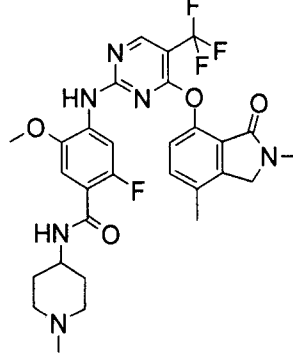
52

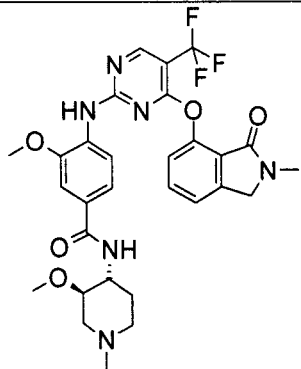
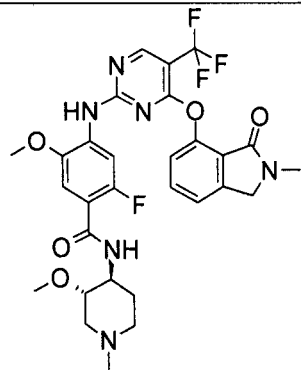
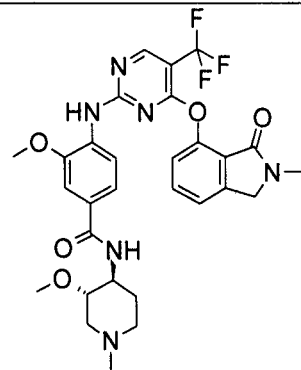
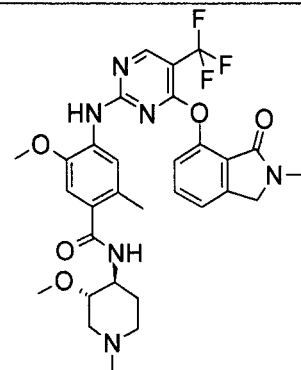
115	
116	
117	
118	
119	

121	
125	
126	
132	
139	

154	
157	
158	
159	
160	

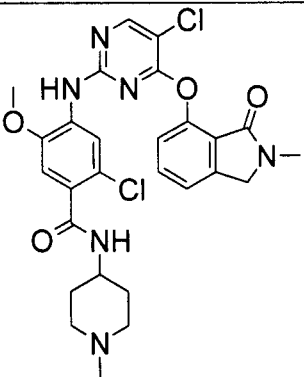
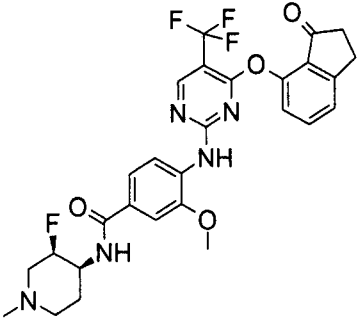
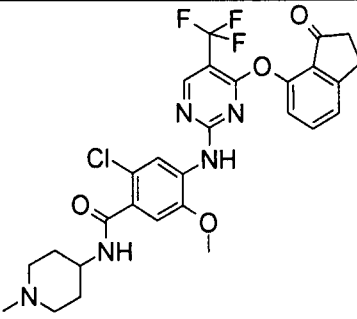
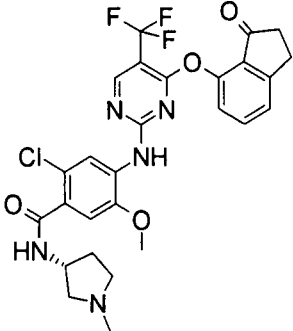
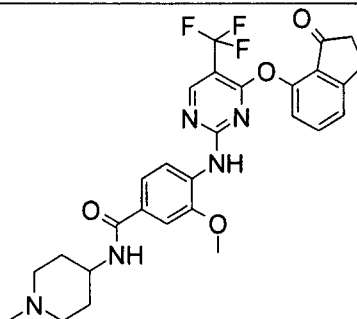
167	
168	
169	
170	
172	

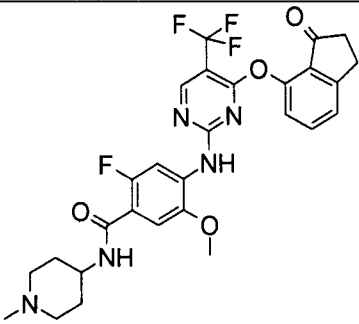
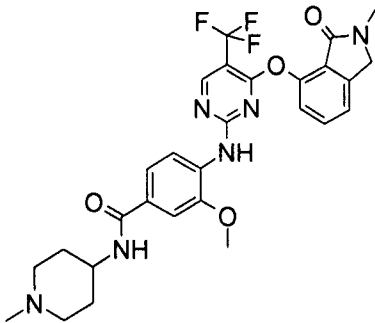
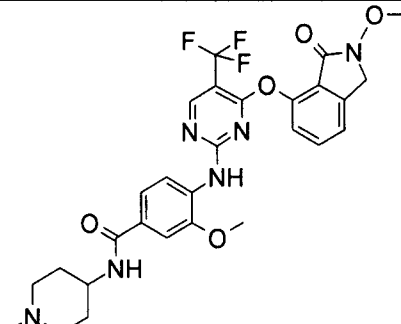
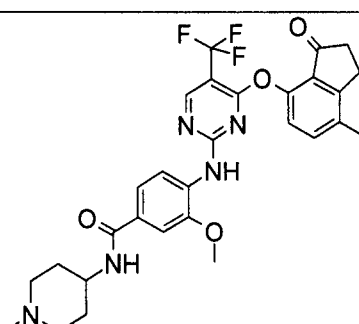
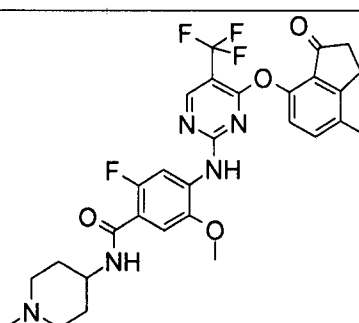
173	
191	
201	
204	
206	

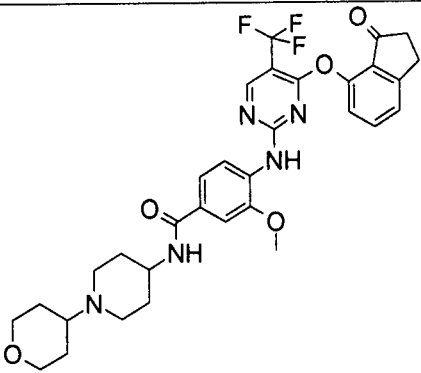
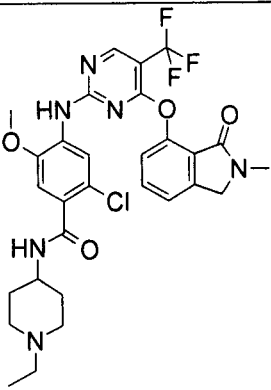
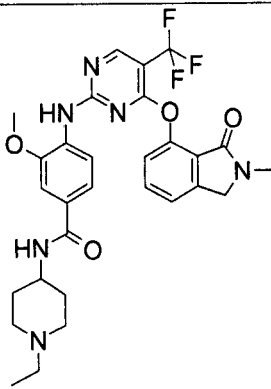
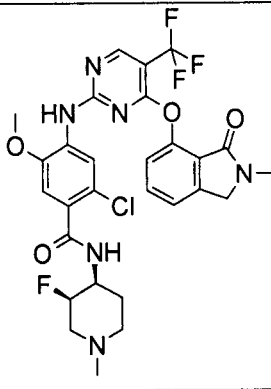
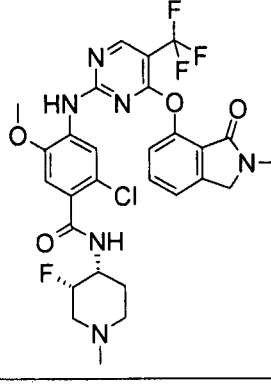
207	
209	
210	
213	

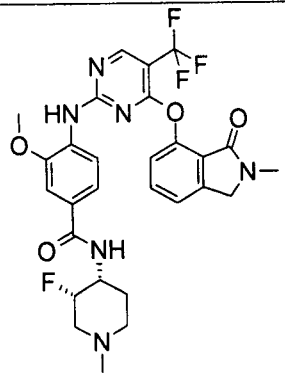
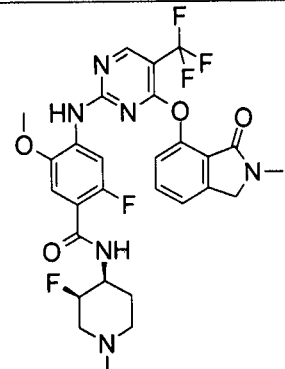
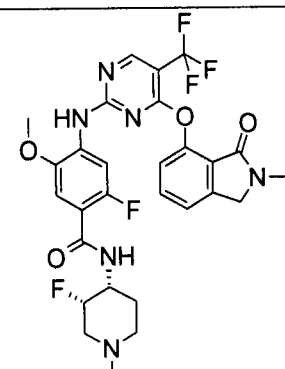
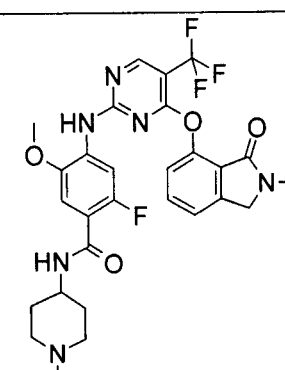
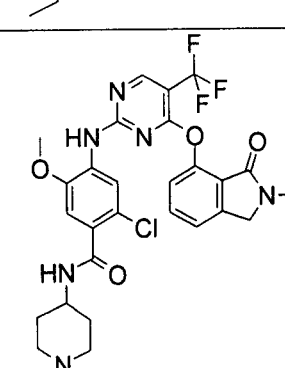
o una sal de adición acida farmacológicamente aceptable del mismo.

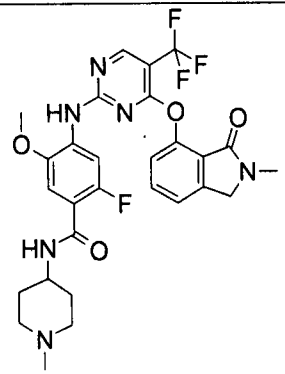
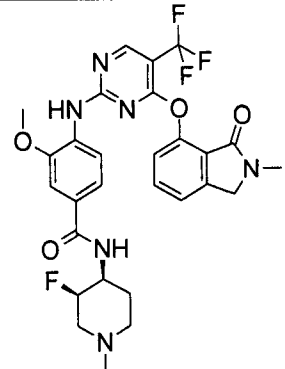
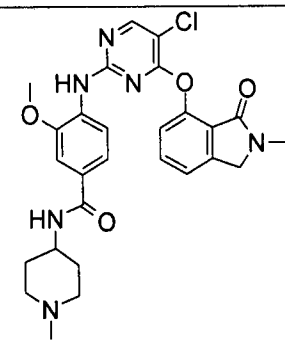
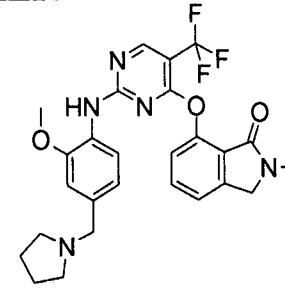
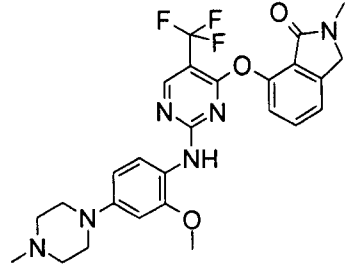
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

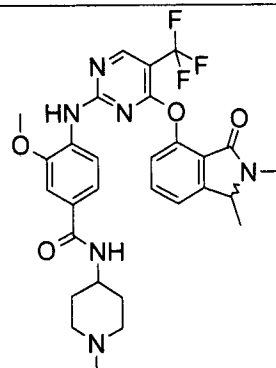
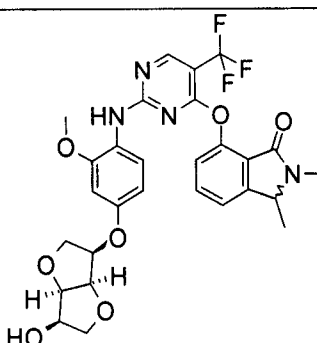
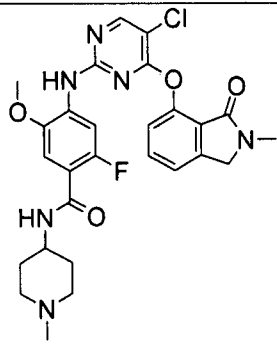
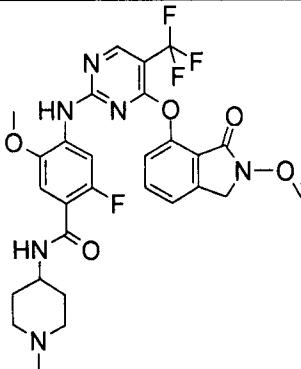
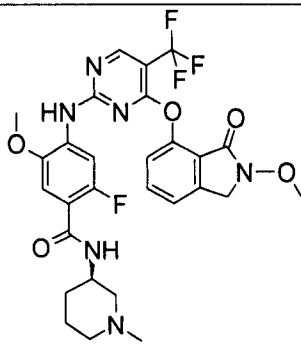
2	
5	
15	
16	
21	

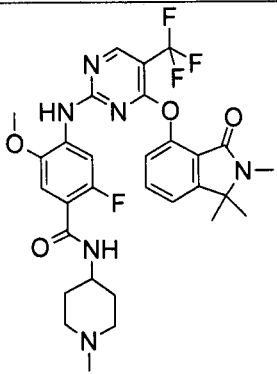
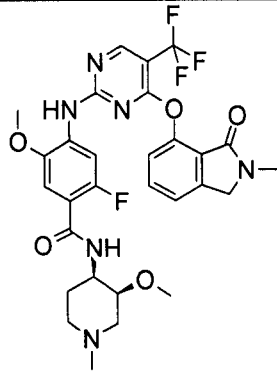
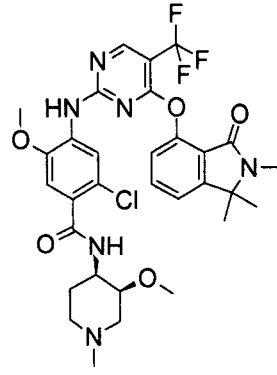
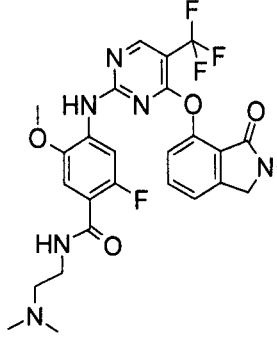
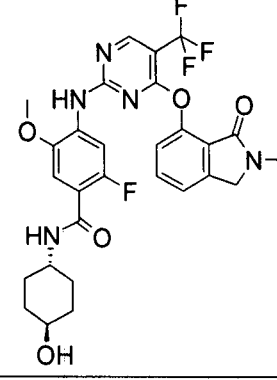
25	
38	
39	
40	
41	

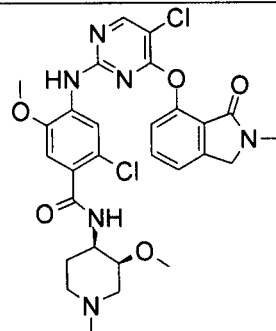
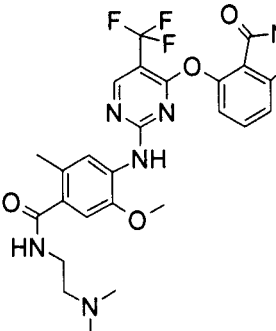
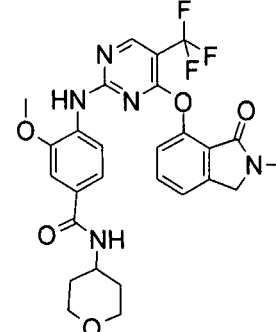
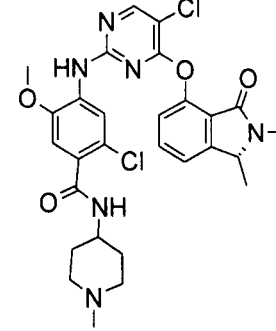
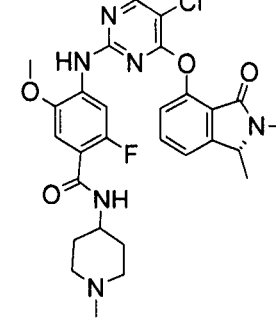
44	
60	
61	
62	
63	

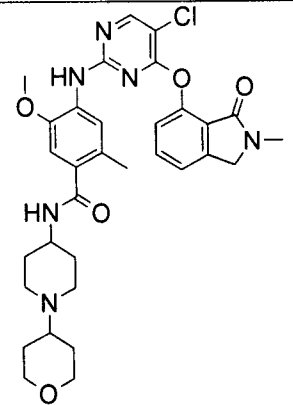
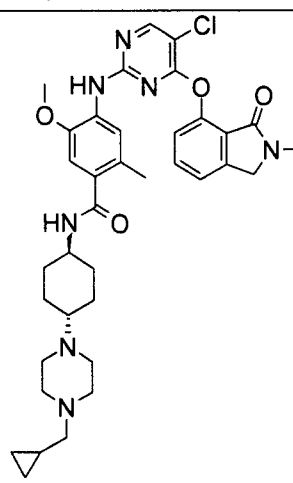
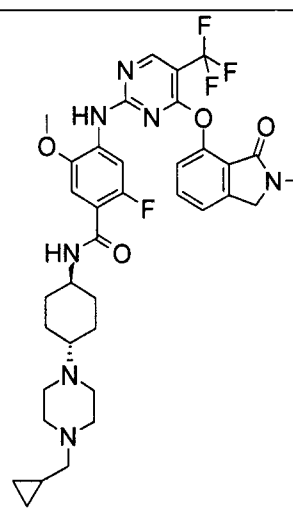
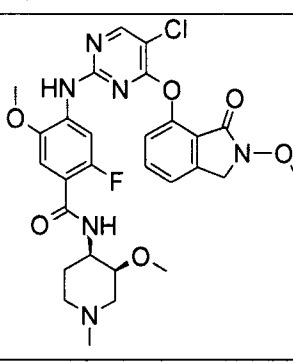
64	
65	
66	
67	
68	

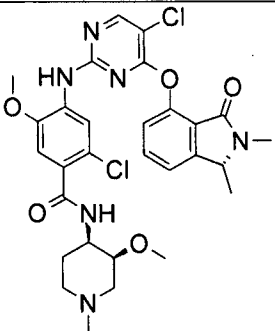
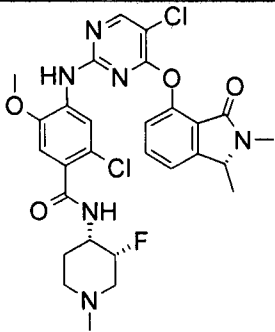
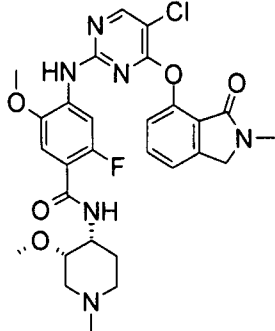
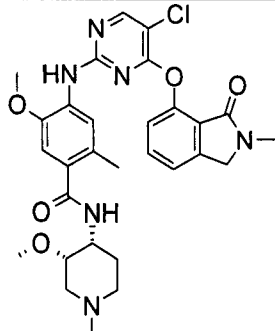
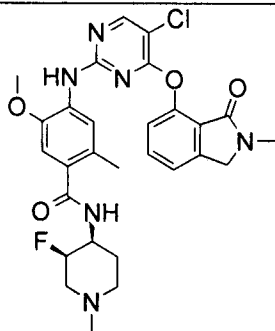
69	
70	
78	
94	
101	

104	
105	
108	
115	
116	

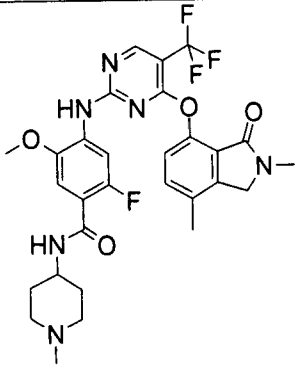
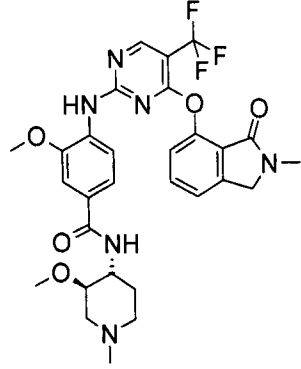
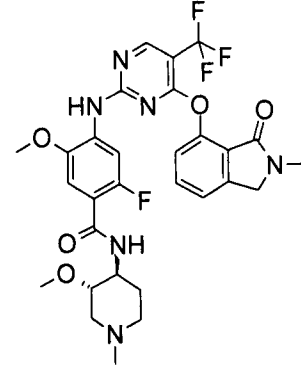
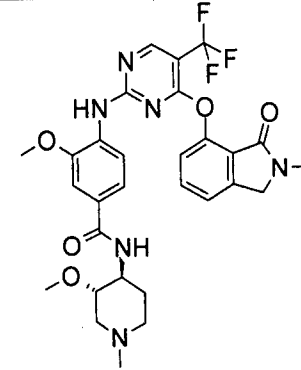
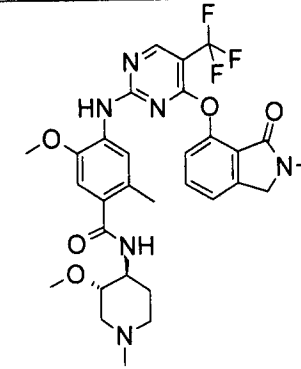
118	
119	
121	
125	
126	

132	
139	
144	
146	
148	

149	
150	
154	
158	

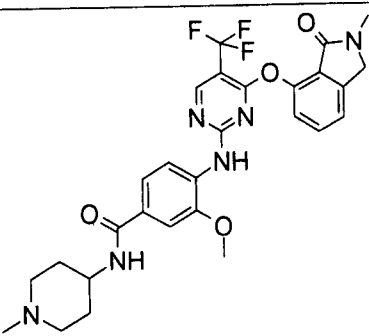
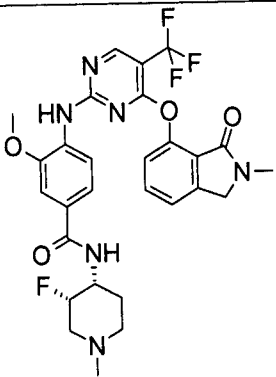
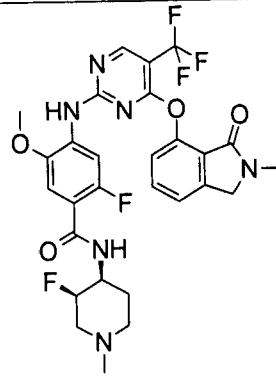
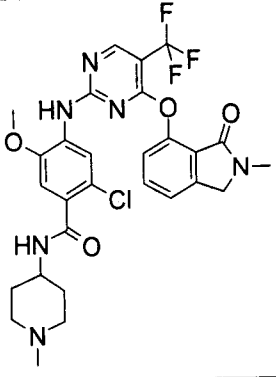
159	
160	
168	
169	
170	

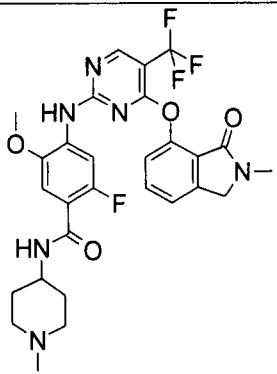
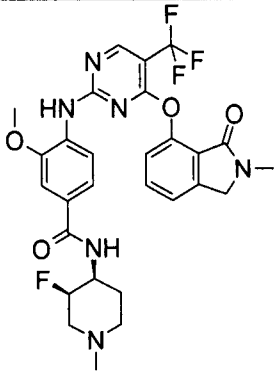
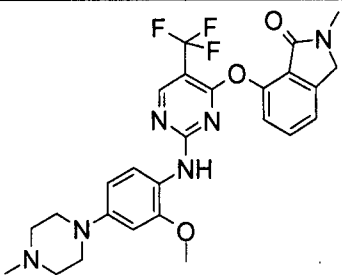
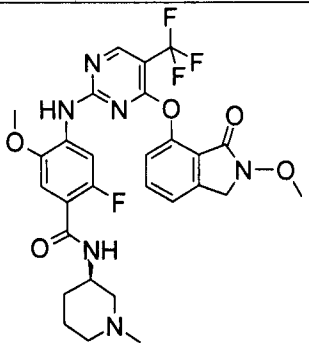
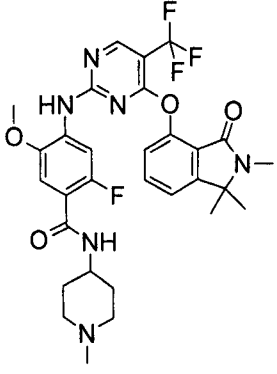
172	Chiral
173	
191	
201	
204	

206	
207	
209	
210	
213	

o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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

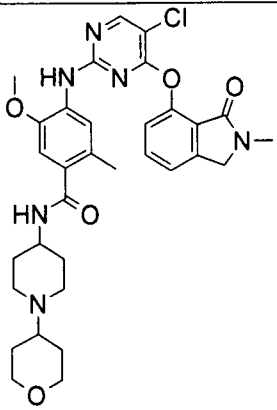
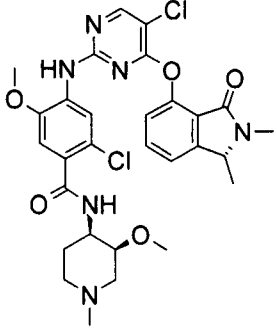
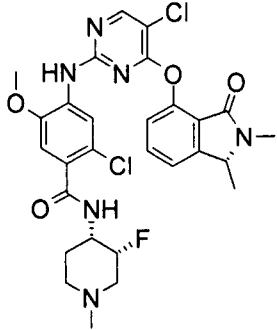
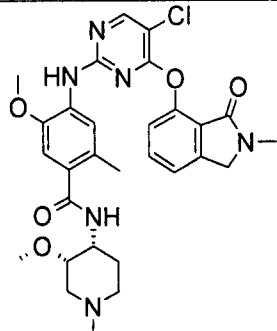
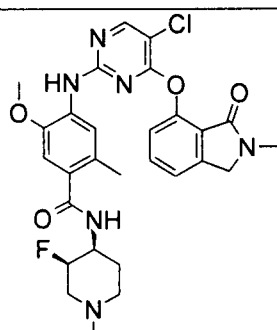
38	
64	
65	
68	

69	
70	
101	
116	
118	

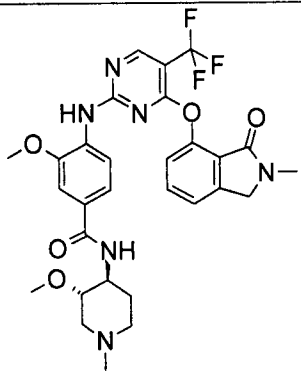
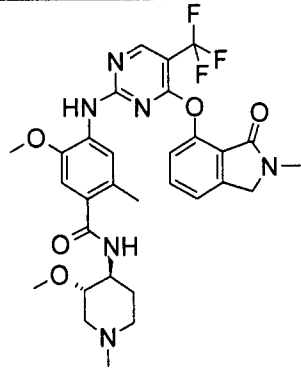
73

119	
121	
139	
146	
148	

34

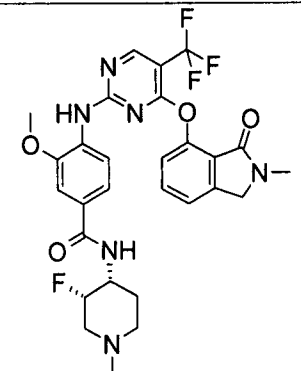
149	
159	
160	
169	
170	

172	Chiral
173	
201	
207	
209	

210	
213	

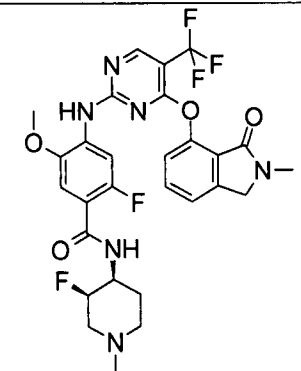
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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

64	
----	--

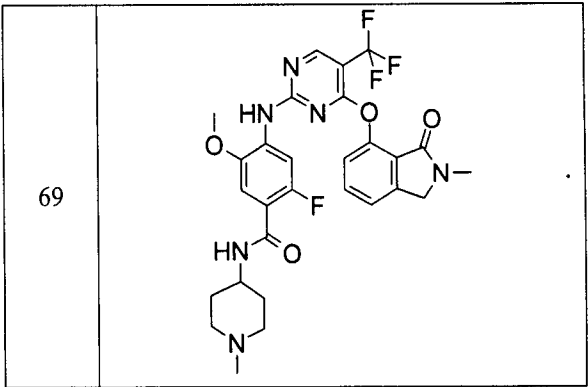
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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

65	
----	--

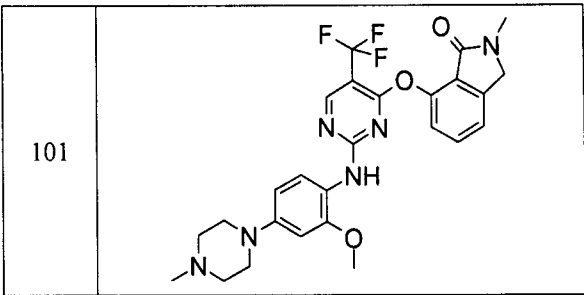
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



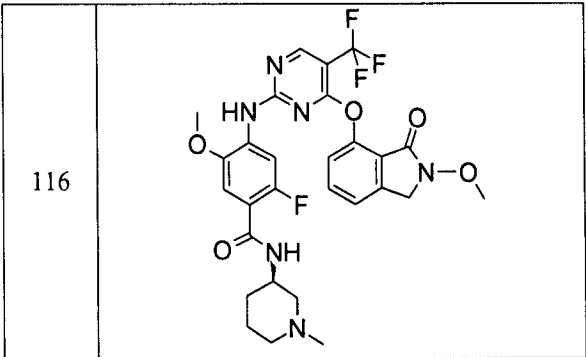
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



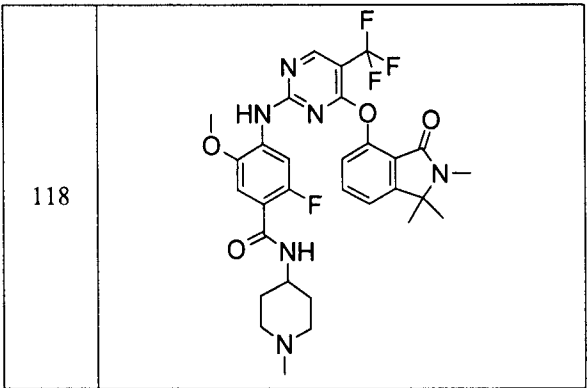
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



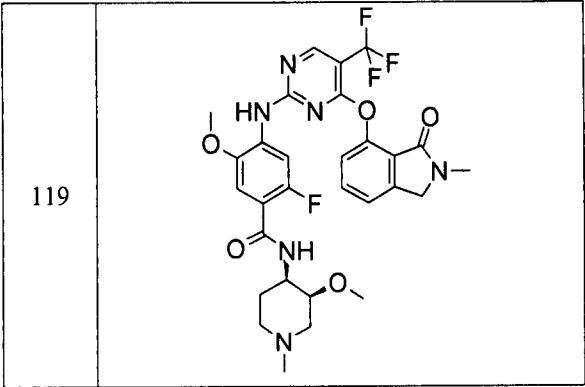
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



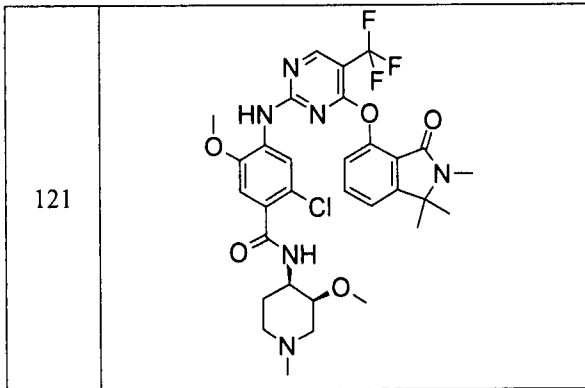
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



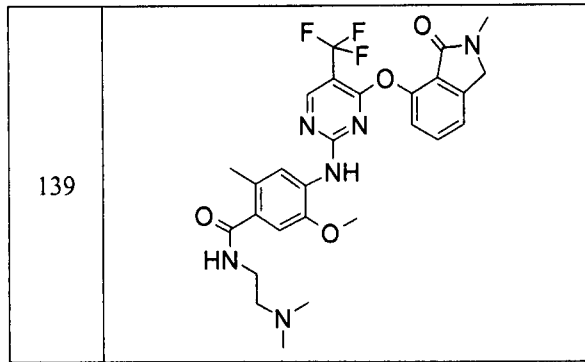
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



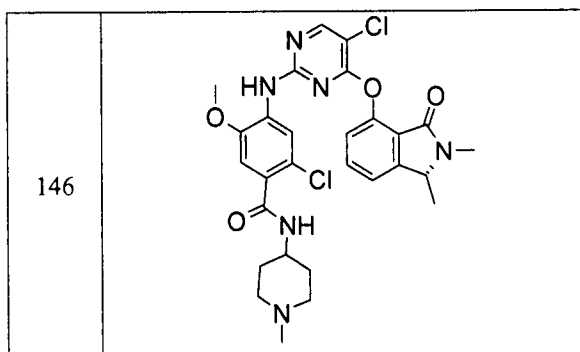
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



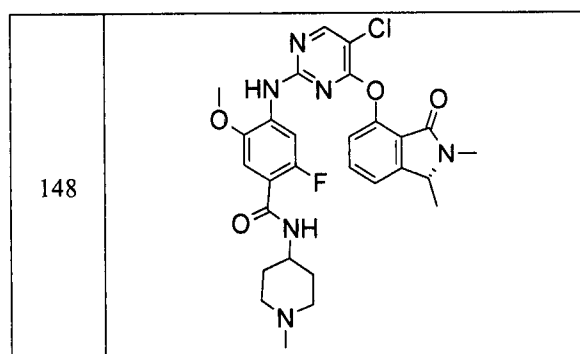
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



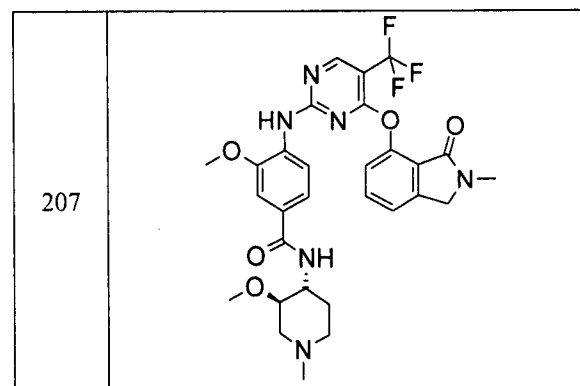
o una sal de adición 'ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



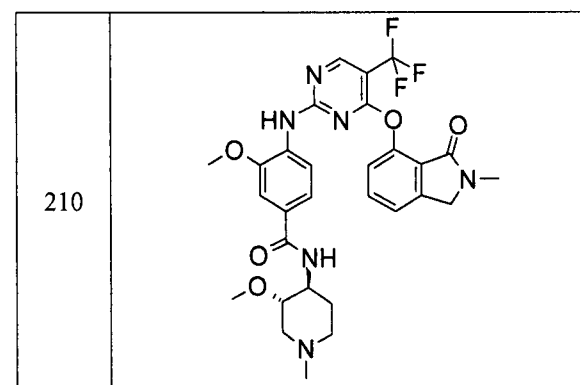
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



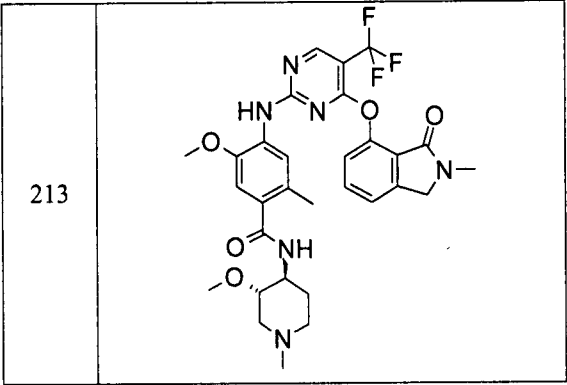
o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo.

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



o una sal de adición ácida farmacológicamente 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.
