

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Señores

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159337- -00006-0000

Fecha: 2013-08-26 12:14:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30 34

Re.: Código 011-378-444

Expediente No. 11 159337

Fase nacional de Solicitud

de Patente PCT a nombre de

AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De acuerdo a la solicitud del examinador se presenta un nuevo título para la presente invención como sigue:

ANTAGONISTAS DERIVADOS DE CCR3 DE 1-((2-FENOXIFENIL)SULFONIL)PIPERACINA Y 1-((2-FENILTIO)FENIL)SULFONIL)PIPERACINA

2. Con el fin de superar las objeciones relacionadas con el capítulo reivindicatorio se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual:

- a) La reivindicación 1 se modifica para indicar la condición "que R^{Ya} no sea ni -C(O)O-C₁₋₆ alquilo ni -C(O)H". El sustento de la modificación se encuentra, por ejemplo, en los párrafos [0042] y [0045] de la solicitud PCT.
- b) La reivindicación 31 se modifica para eliminar las estructuras que caen fuera del alcance de la reivindicación 1.

3. El Señor Examinador sostiene que las reivindicaciones no son concisas. Específicamente, el señor Examinador sostiene que en razón de los varios sustituyentes posibles para los compuestos de Fórmula I, se generan una enorme cantidad de compuestos, haciendo muy compleja la reivindicación. Le solicitamos tener en cuenta que, si bien los compuestos de Fórmula I pueden ser cuantiosos en número, el número de compuestos no convierte a estas reivindicaciones en muy complejas. En efecto, los compuestos de fórmula I abarcan un único motivo estructural y están bien definidos por la

2

descripción (descripción, en ¶¶ [0004] y [0019]-[0029]). Además, la síntesis y las propiedades de unión a CCR3 se proporcionan para más de 150 compuestos que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 (descripción, en [0199] – [0309]). Por lo tanto, con base en la revelación suministrada en la descripción, la Solicitante considera que tiene derecho a protección por medio de patente del alcance completo de la reivindicación 1.

4. El Señor Examinador recomienda (i) consolidar las reivindicaciones originalmente presentadas 1-14 en una sola reivindicación; (ii) consolidar las reivindicaciones 15-23 en una sola reivindicación; (iii) consolidar las reivindicaciones 24-28 en una sola reivindicación; y (iv) consolidar las reivindicaciones 33-37 en una sola reivindicación. Le solicitamos notar que las reivindicaciones dependientes 2-14 se dirigen a diferentes modalidades del compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 y, por lo tanto, la consolidación de estas reivindicaciones no se traduciría en la claridad deseada por el señor Examinador. De igual manera, consolidar las reivindicaciones 15-23, 24-28 y 33-37 tampoco no se traduciría en una mejora de la claridad de la reivindicación.

5. El señor Examinador afirma que las reivindicaciones 1, 2-7, 9 y 11-39 tal como fueron originalmente radicadas carecen de novedad con respecto a la Solicitud Internacional de Patente No. WO 03/02227 (D1). De manera específica, se sostiene que los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 ya han sido revelados en las páginas 5-10 y 39 de D1. Sin embargo, no existe superposición entre los compuestos enseñados por D1 y el objeto de las reivindicaciones en estudio. Específicamente, la reivindicación 1 modificada cita, en la parte pertinente “que R^{Ya} no es ni $-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo ni $-C(O)H$ ”. Además, la reivindicación 31 ha sido modificada de modo que cancela los compuestos que caen fuera del alcance de la reivindicación 1. Así las cosas, las reivindicaciones en estudio son novedosas con respecto a D1.

6. En lo que concierne al nivel inventivo, el señor Examinador sostiene que la reivindicación original 33 no es inventiva en vista de las enseñanzas de D1. Sin embargo, consideramos que la objeción debido a falta de nivel inventivo es inadecuada, al menos por las siguientes razones:

6.1 El concepto sostiene que la reivindicación original 33 carece de nivel inventivo porque “la diferencia entre los compuestos de la invención y los compuestos revelados por D1 básicamente reside en que, para la invención, los grupos funcionales fenoxi o feniltio están disustituídos en las posiciones 2 y 5, en tanto que para D1, los grupos funcionales fenoxi o feniltio están disustituídos en las posiciones 3 y 5”. Más aún, procede a proporcionar una comparación de compuestos presuntamente reivindicados en la solicitud en estudio con los

de D1. La reivindicación en estudio 20, correspondiente a la reivindicación 33 originalmente radicada, cita, en la parte pertinente "una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables". En efecto, se trata de la reivindicación 18 en estudio, correspondiente a la reivindicación 31 originalmente radicada, la cual va dirigida a un grupo de compuestos específicos. No obstante, los ejemplos que el Concepto compara con el estado de la técnica no son citados por la reivindicación 18. Solo por esta razón, el rechazo de la reivindicación 33 por nivel inventivo es legalmente inadecuado.

6.2 Además, para evitar dudas, le solicitamos notar que los compuestos de la reivindicación 31 son inventivos con respecto a los revelados en D1. Específicamente, mientras que D1 puede en general citar compuestos de arilsulfonamida, D1 no ofrece ninguna motivación a la persona medianamente versada en la técnica para modificar los compuestos allí citados con el fin de llegar a los compuestos que aquí se reivindican.

De los más de 100 ejemplos citados por D1, solo uno porta un grupo funcional amida en el nitrógeno de la piperacina (es decir, un grupo formilo en R^{Ya}). (Ver D1, página 101, ejemplos 4-10). Por el contrario, la abrumadora mayoría de los compuestos enseñados por D1 portan un hidrógeno o grupo alquilo en R^a . Una comparación de la actividad del compuesto en el ensayo de unión al receptor (RBA) revela que las aminas, en general, tienen una actividad significativamente más alta que el compuesto de formamida 4-10. Sin la enseñanza de la solicitud en estudio, la persona medianamente versada en la técnica no tendría la razonable expectativa de que otros compuestos de amida tuvieran actividades comparables a las aminas enseñadas por D1.

6.3 Por el contrario, la actividad RBA para el compuesto de formamida 4-10 fue evaluada como actividad grado C, lo cual corresponde a un $IC_{50} > 10\mu M$. (Ver D1, página 62). No obstante, un número significativo de compuestos de amina como, por ejemplo, los que aparecen en la Tabla 1, tienen un grado de actividad de A, correspondiente a una IC_{50} de $1\mu M$. Por tal razón, D1 enseña que la funcionalización de la amida en el nitrógeno de la piperacina se traduce en una actividad por lo menos diez veces menor que los compuestos que tienen un hidrógeno o un grupo alquilo en R^a . Tal enseñanza con seguridad disuadiría a la persona medianamente versada en la técnica de seleccionar el compuesto amida en vez de una amina como compuesto líder para profundizar la investigación.

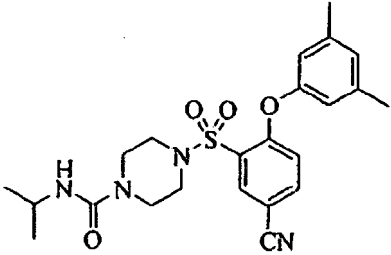
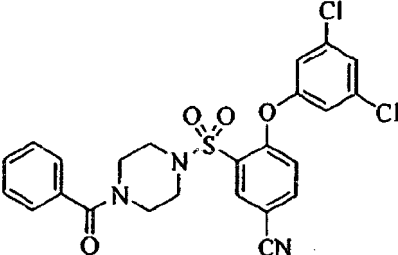
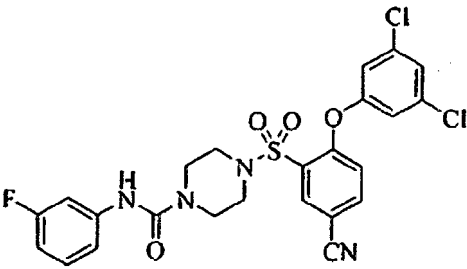
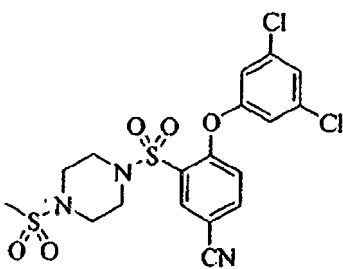
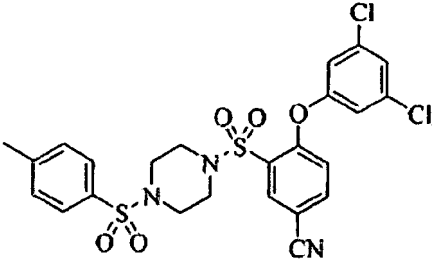
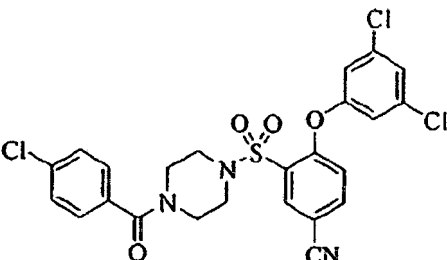
6.4 Más aún, los compuestos que aquí se reivindican exhiben propiedades inesperadas y superiores con respecto a las del compuesto 4-10 de D1. Por ejemplo, el compuesto 4-10 de D1 tiene una $IC_{50} > 1\mu M$. En comparación, muchos de los compuestos que aquí se

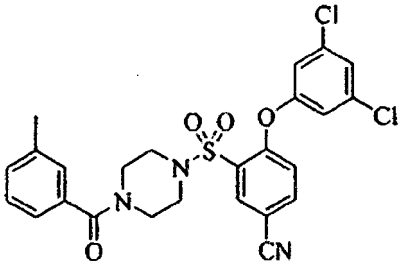
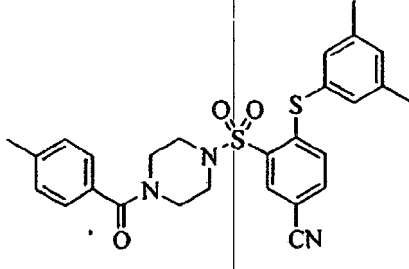
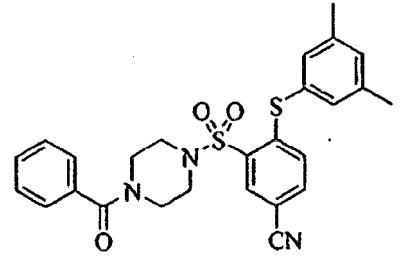
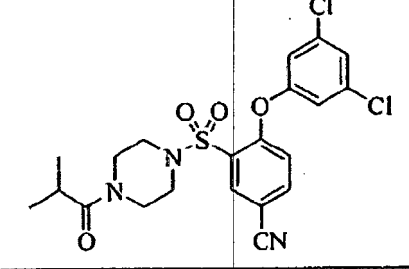
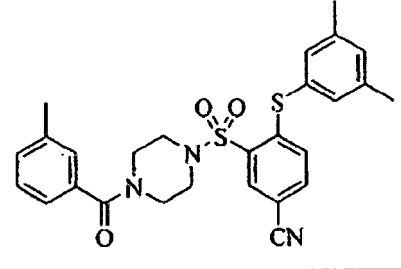
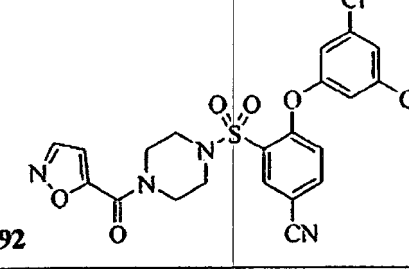
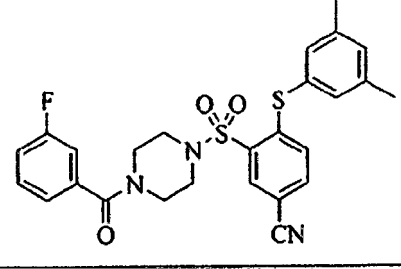
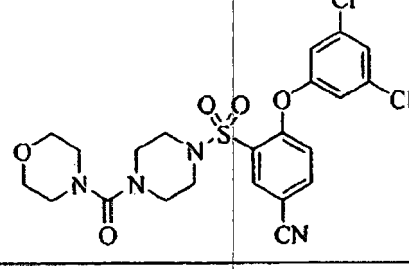
4

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

reivindican tienen valores de IC₅₀ menores de 500 µM (nivel de actividad B), en tanto que algunos de los compuestos que aquí se reivindican tienen IC₅₀ < 50 µM (nivel de actividad A). A este respecto, llamamos la atención del Examinador hacia los niveles de actividad de por lo menos los siguientes compuestos, los cuales también se presentan en la Tabla 1 de la especificación originalmente radicada:

Cmpd	K _i	Cmpd	K _i
	B		A
	A		A
	A		B

Cmpd	K _i	Cmpd	K _i
	A		B
	B		A
	B		B
	B		B

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Cmpd	K _i	Cmpd	K _i
	A		B
	B		A
	B		B
	B		B

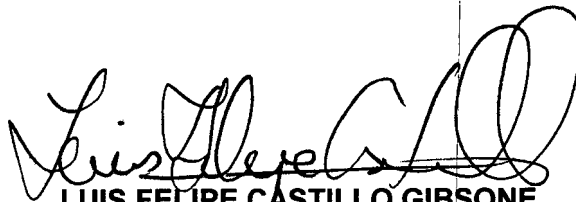
Cmpd	K _i	Cmpd	K _i
	A		B
	A		A

Cabe anotar que el ensayo de unión al receptor CCR3 en la solicitud en estudio se llevó a cabo esencialmente bajo las mismas condiciones de D1. Ver el Ejemplo 4 en las páginas 114- 115 de la solicitud en estudio; y las páginas 55-56 de D1. Por consiguiente, las reivindicaciones en estudio son inventivas con respecto a D1 en vista de los resultados inesperados.

Acompaño el comprobante de pago por concepto de 27 reivindicaciones adicionales en el nuevo pliego reivindicatorio, Recibo No. 241342

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar la patente de invención aquí tramitada.

De Ustedes Atentamente,

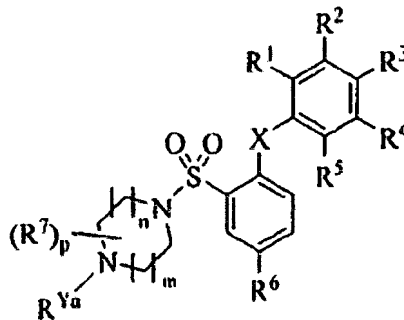


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

T.P. No. 68.995 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo; que se caracteriza porque:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o guanidina; (b) C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, C_{7-15} aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, OR^{1a} , $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o bien $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^7 es (a) halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, C_{7-15} aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, OR^{1a} , $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o bien $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

X es O o S;

R^{Ya} es $C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o bien $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, con la condición de que R^{Ya} no sea ni $-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo ni $-C(O)H$;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 4; y

cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heteroarilo, o heterociclilo; o cada par de R^{1c} y R^{1c} junto con el átomo de N al cual están enlazados independientemente forman heteroarilo o heterociclilo;

con la condición que el compuesto no sea 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilosulfonil)piperacina-1-carbaldehído; que se caracteriza porque cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos independientemente seleccionado de entre (a) ciano, halo y nitro; (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₅ aralquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, NR^bR^c, -NR^a(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c y -S(O)2NR^bR^c, que se caracteriza porque cada uno de cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₅ aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al cual están enlazados forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q;

que se caracteriza porque cada Q se selecciona independientemente de entre el grupo compuesto por (a) ciano, halo y nitro; (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₅ aralquilo, heteroarilo y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)NR^fR^g, OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR₂C(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂Re, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)2NR^fR^g, que se caracteriza porque cada uno de R^e, R^f, R^g, y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₅ aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al cual están enlazados forman heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porque RY^a es -C(O)R^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NNO₂)NR^{1b}R^{1c}, o bien -S(O)₂R^{1a}.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza porque R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre ciano, halo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^a, -C(O)OR^a y -SR^a, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o C₁₋₆

alquilo; (c) C₁₋₆ alqueno, opcionalmente sustituido con C₆₋₁₄ arilo; (d) C₃₋₇ cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos C₁₋₆ alquilo; (e) C₆₋₁₄ arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre halo, nitro, ciano, -OR^a, -C(O)R^a y C₁₋₆ alquilo, en donde el alquilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o C₁₋₆ alquilo; o (g) heterociclilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza porque R^{1a} es (a) hidrógeno; o (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y C(O)R^a, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno está opcionalmente además sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o C₁₋₆ alquilo.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza porque R^{1a} es (a) hidrógeno; o (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo.
6. El compuesto de la reivindicación 4, que se caracteriza porque R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) C₂₋₆ alqueno, opcionalmente sustituido con fenilo; (d) C₃₋₇ cicloalquilo; (e) arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado de entre fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, que se caracteriza porque R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno de los cuales opcionalmente está

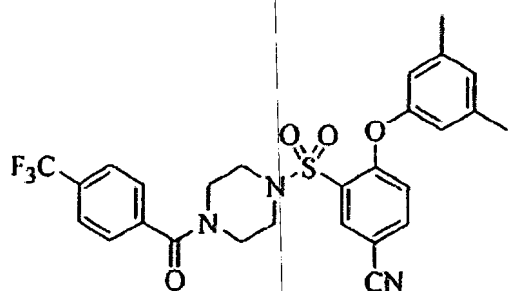
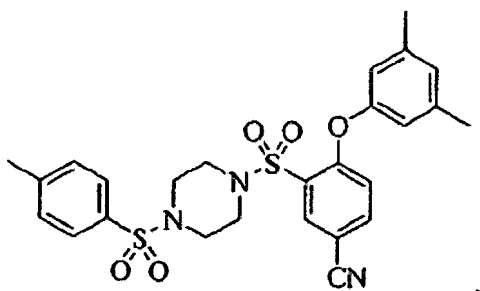
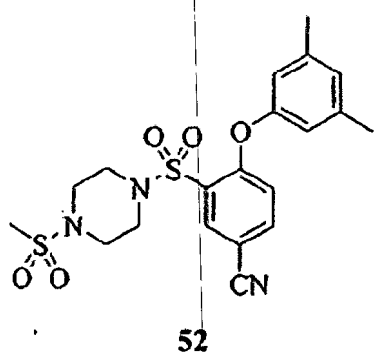
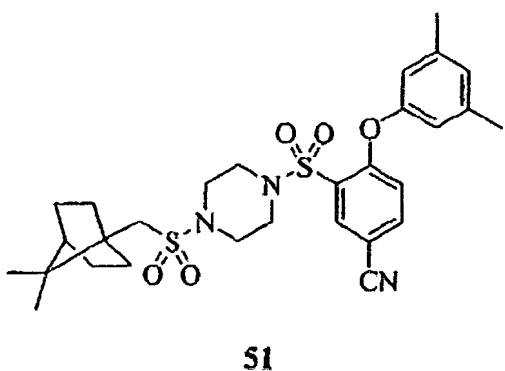
12

sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado de entre fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, piracilo, benzofuranilo, benzo [c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

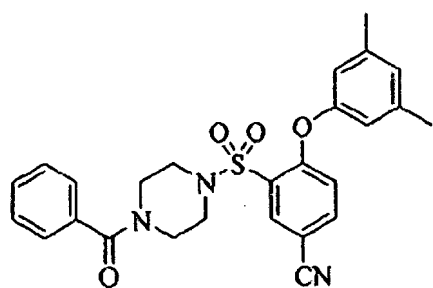
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se caracteriza porque R^{1b} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, que se caracteriza porque R^{1b} es hidrógeno, metilo, o etilo.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza porque R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre ciano, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$ y $-SR^a$, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o C_{1-6} alquilo; (c) C_{1-6} alquenilo, opcionalmente sustituido con C_{6-14} arilo; (d) C_{3-7} cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos C_{1-6} alquilo; (e) C_{6-14} arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre halo, nitro, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$ y C_{1-6} alquilo, en donde el alquilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo; o (g) heterociclilo.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza porque R^{1c} es (a) hidrógeno; o (b) C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es selecciona independientemente de entre halo, ciano, litro, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-C(O)R^a$, en donde R^a es como quedó definido aquí y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno está opcionalmente además sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o C_{1-6} alquilo.
12. El compuesto de la reivindicación 10, que se caracteriza porque R^{1c} es (a) hidrógeno; o (b) C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, que se caracteriza porque R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxycarbonilo; (c) C_{2-6} alqueno, opcionalmente sustituido con fenilo; (d) C_{3-7} cicloalquilo; (e) C_{6-14} arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado de entre fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo.
14. El compuesto de la reivindicación 12, que se caracteriza porque R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxycarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado de entre fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, piracilo, benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que se caracteriza porque R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, o C_{1-6} alquilo.
16. El compuesto de la reivindicación 15, que se caracteriza porque dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son halo o C_{1-6} alquilo y los restantes tres son hidrógeno.
17. El compuesto de la reivindicación 15, que se caracteriza porque dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cloro o metilo y los restantes tres son hidrógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 17, que se caracteriza porque R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno y R^2 , y R^4 son cloro o metilo.
19. El compuesto de la reivindicación 18, que se caracteriza porque R^2 y R^4 son cloro.
20. El compuesto de la reivindicación 18, que se caracteriza porque R^2 y R^4 son metilo.
21. El compuesto de la reivindicación 17, que se caracteriza porque R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno y R^1 y R^4 son cloro o metilo.

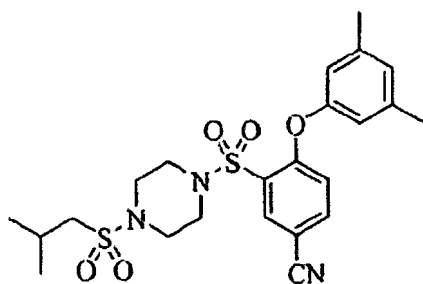
22. El compuesto de la reivindicación 21, que se caracteriza porque R^1 y R^4 son cloro.
23. El compuesto de la reivindicación 21, que se caracteriza porque R^1 y R^4 son metilo.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que se caracteriza porque R^6 es ciano o nitro.
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que se caracteriza porque R^7 es C_{1-6} alquilo.
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que se caracteriza porque m es 1.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que se caracteriza porque n es 1 o 2.
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que se caracteriza porque p es O.
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que se caracteriza porque X es O.
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que se caracteriza porque X es S.
31. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de entre el grupo compuesto por:



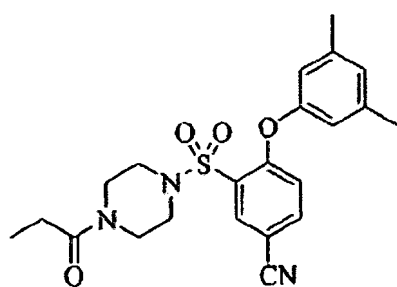
53



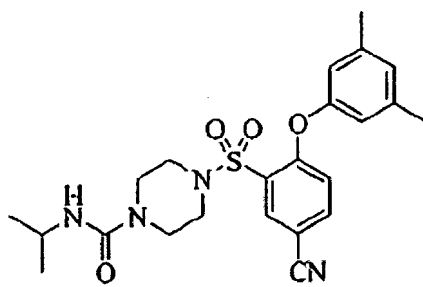
54



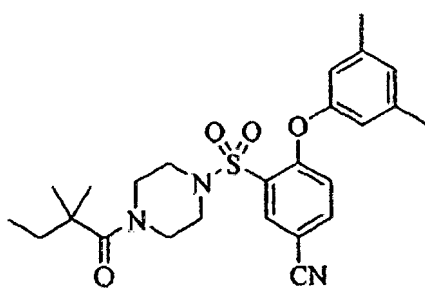
55



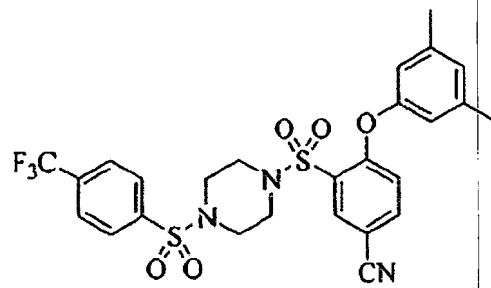
56



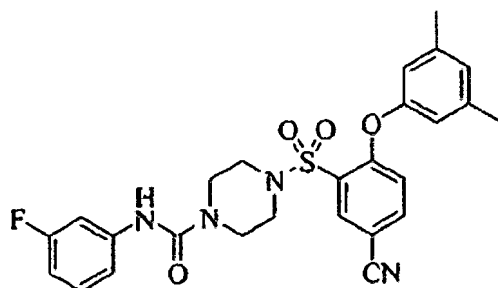
57



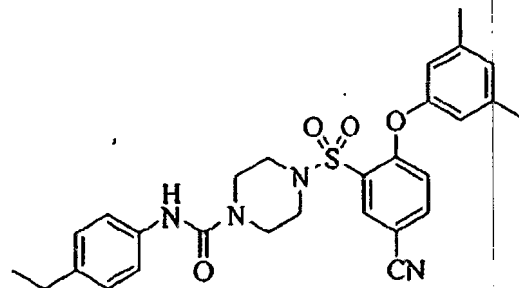
58



59

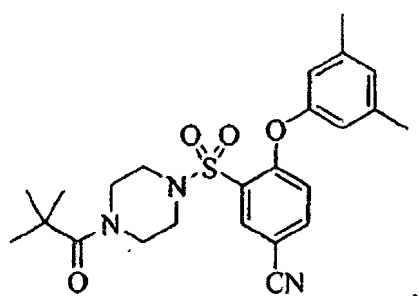


60

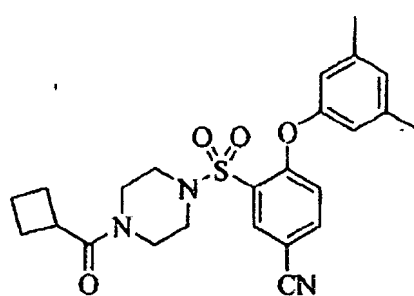


61

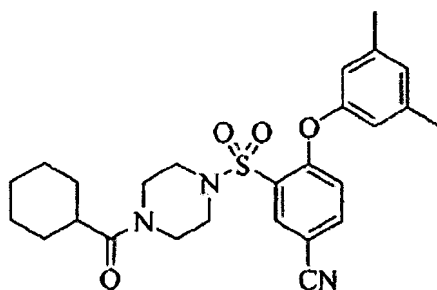
62



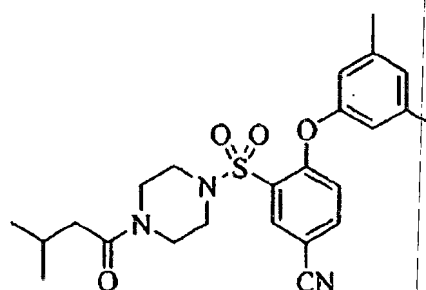
63



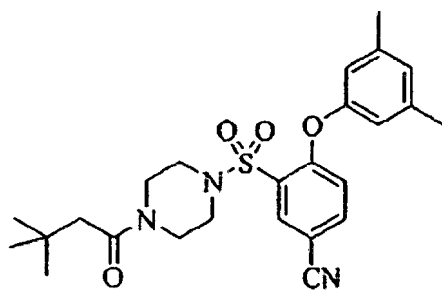
64



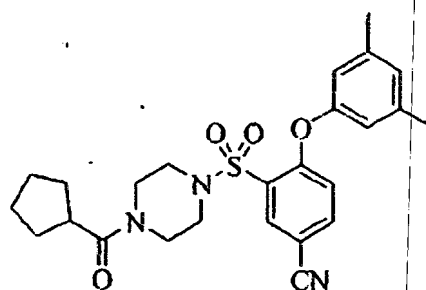
65



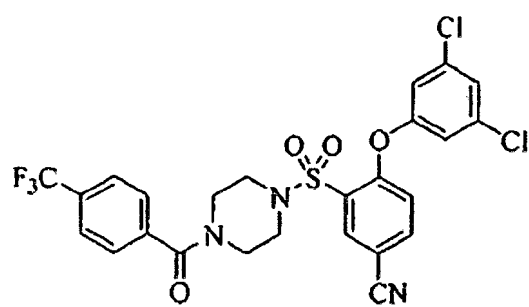
66



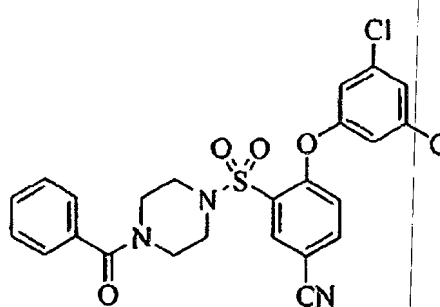
67



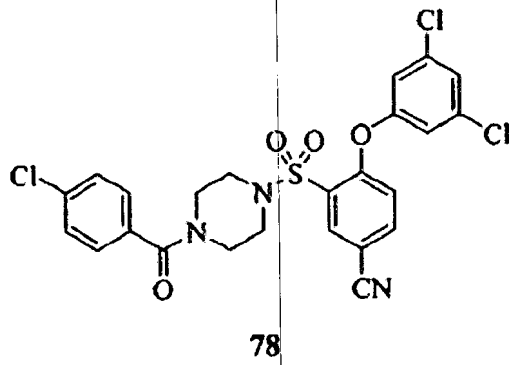
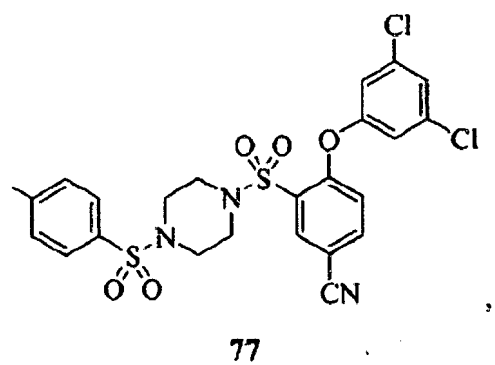
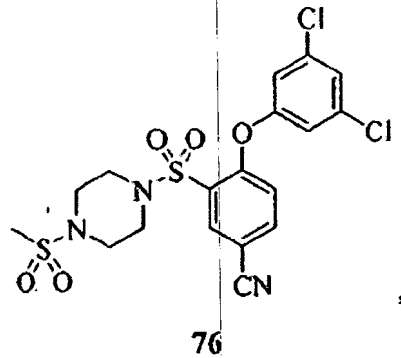
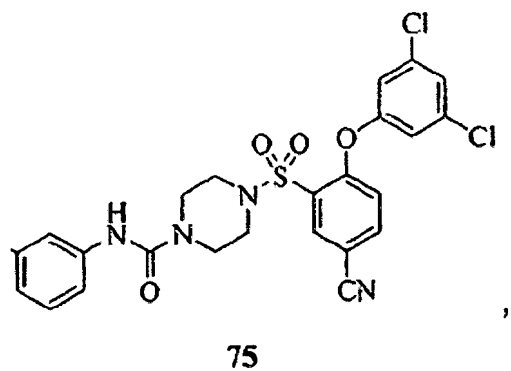
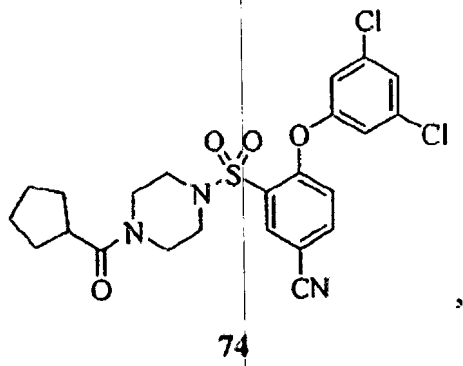
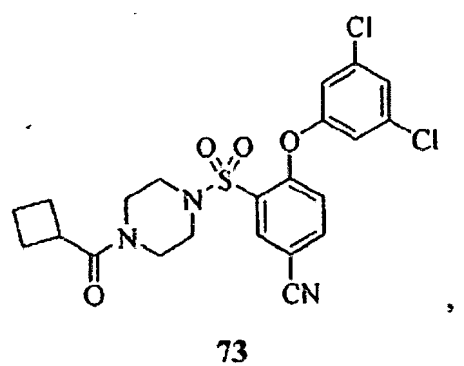
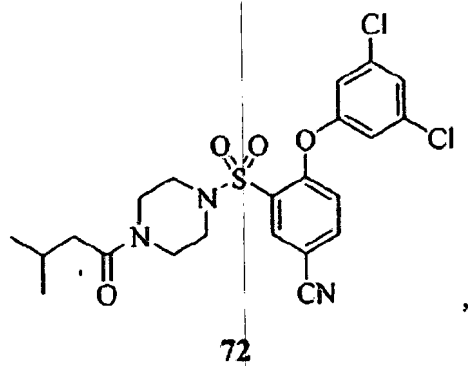
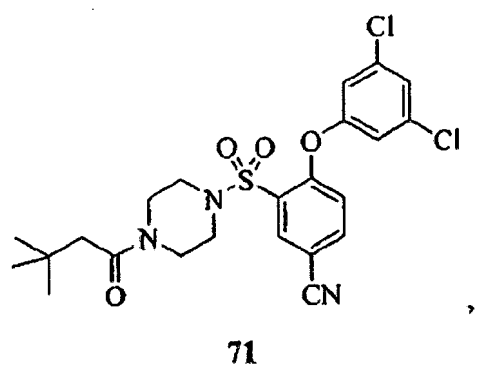
68

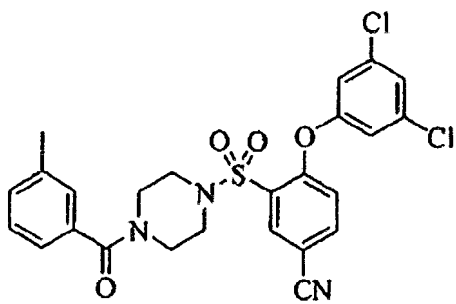


69

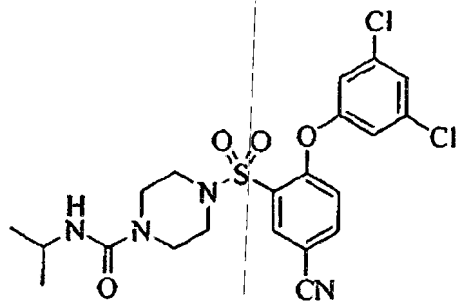


70

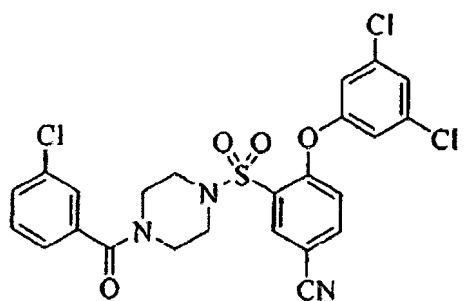




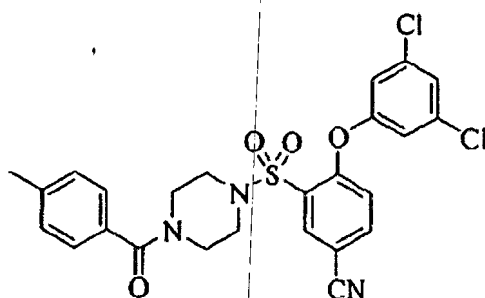
79



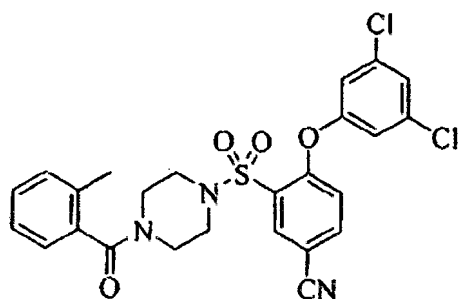
80



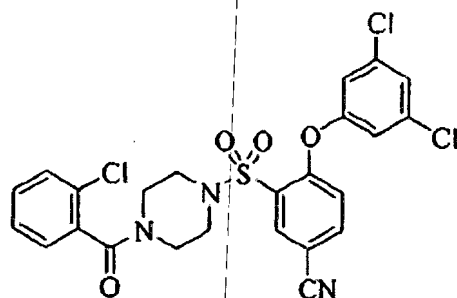
81



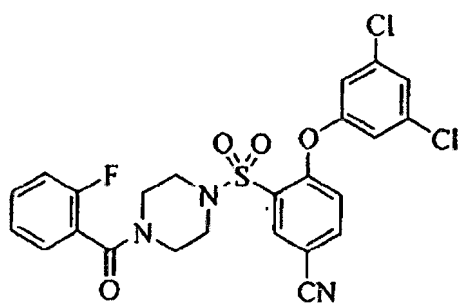
82



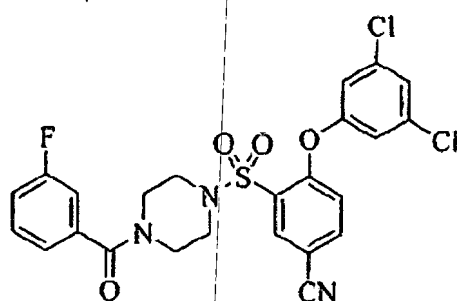
83



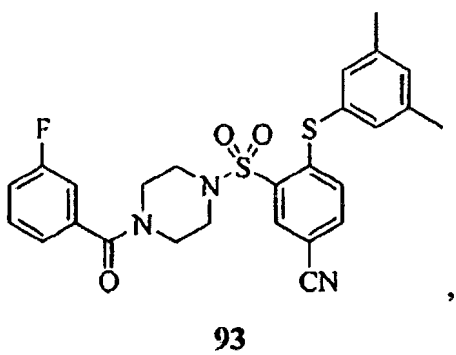
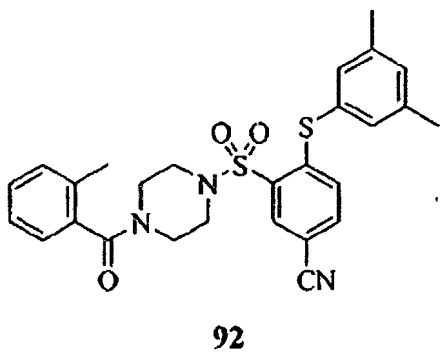
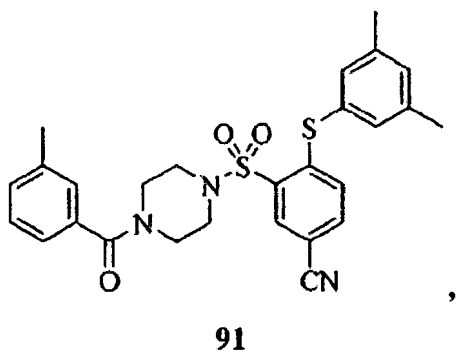
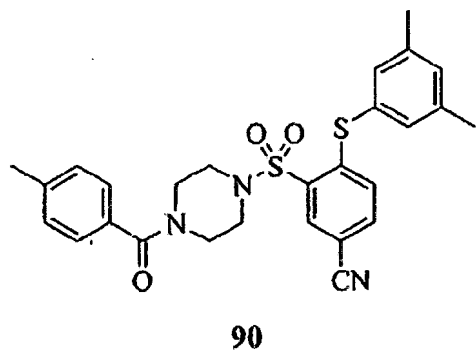
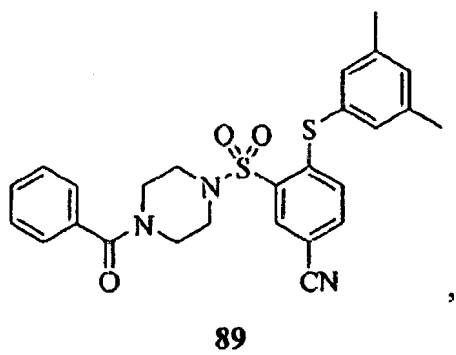
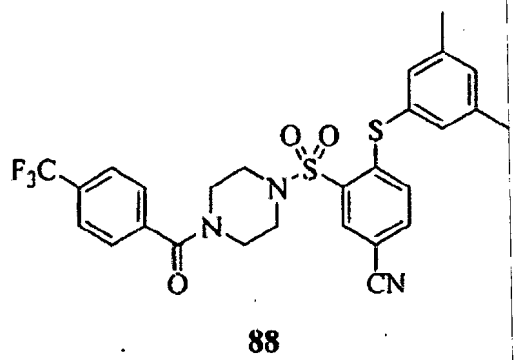
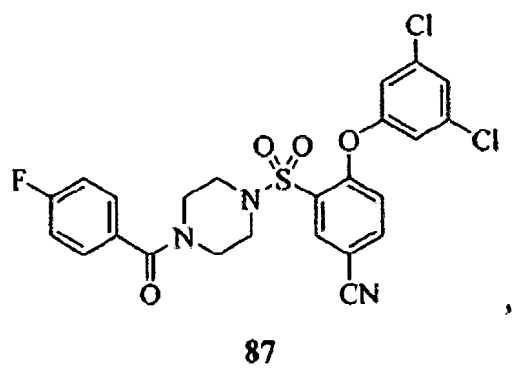
84

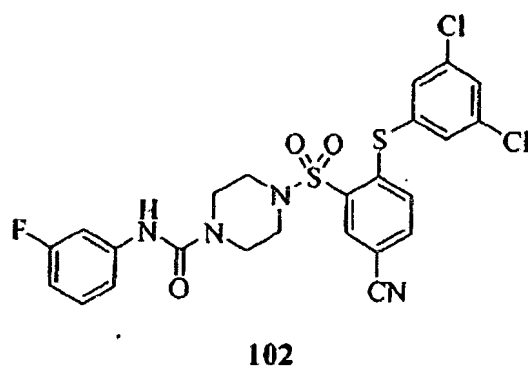
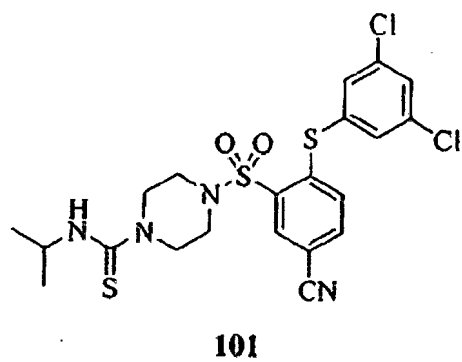
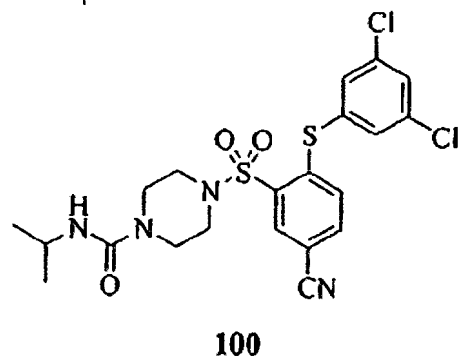
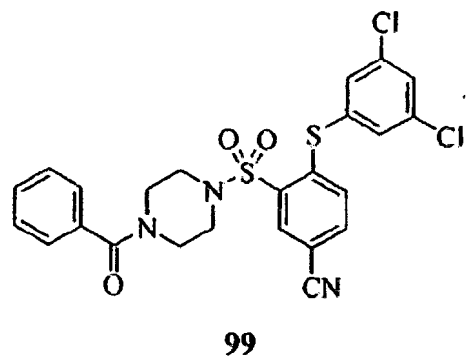
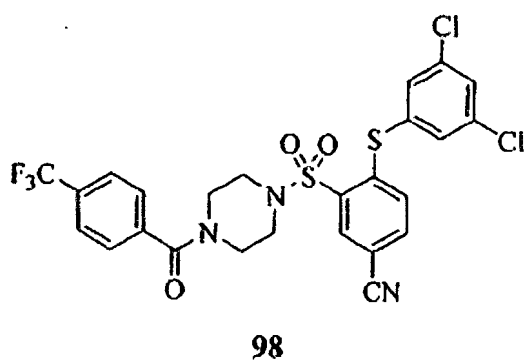
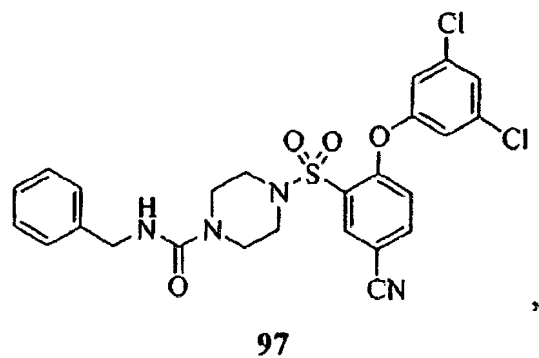
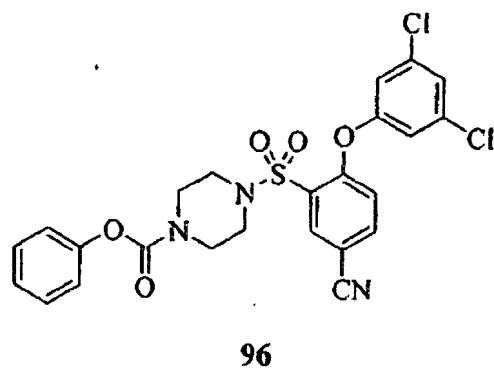
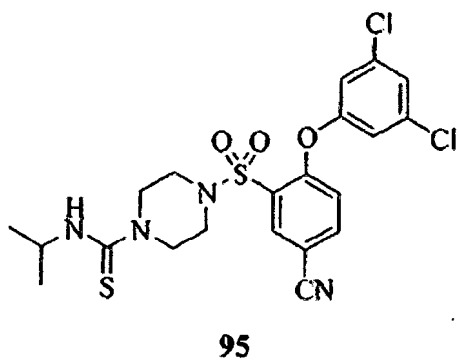


85

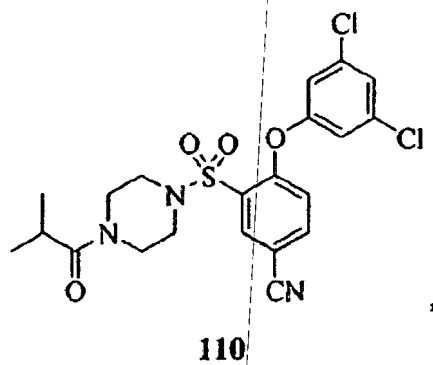
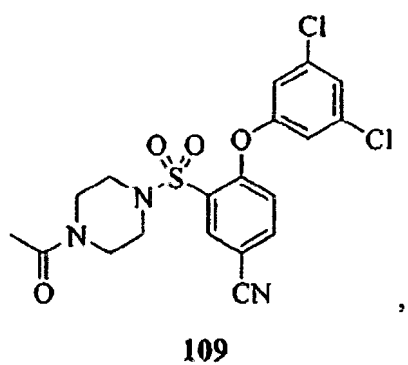
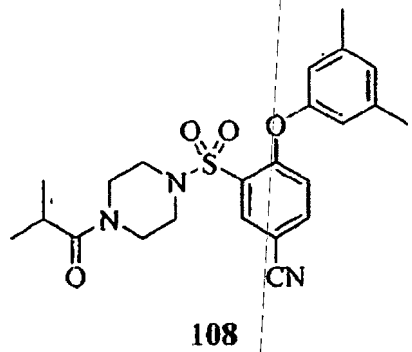
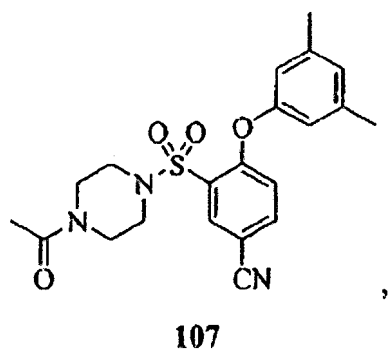
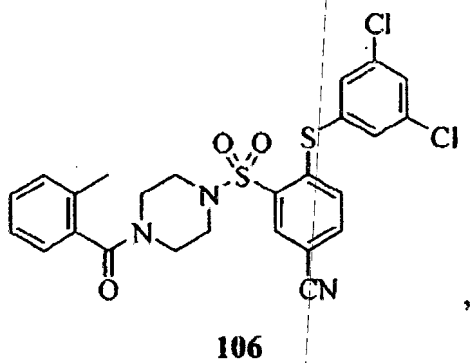
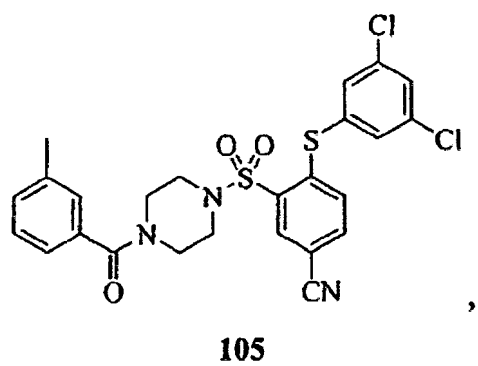
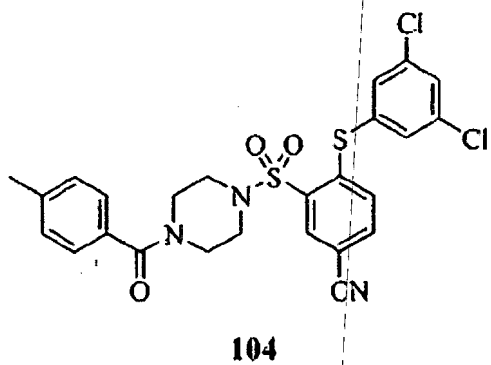
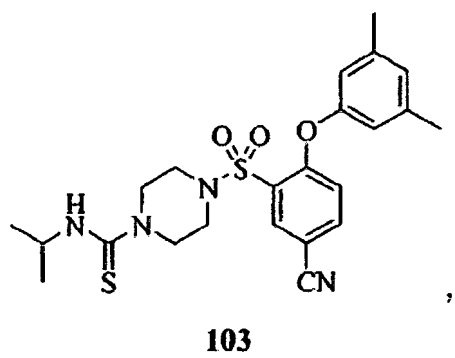


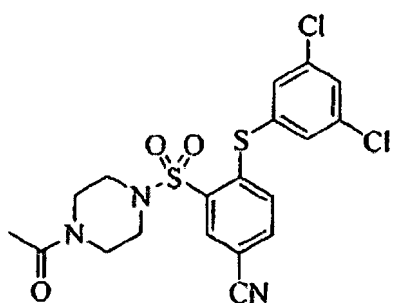
86



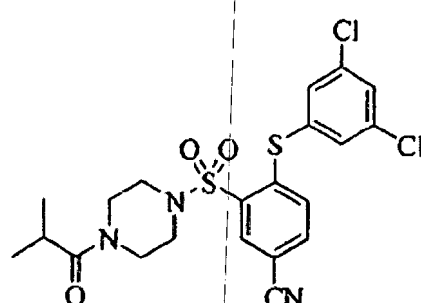


21

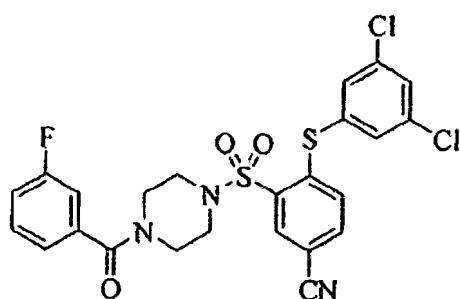




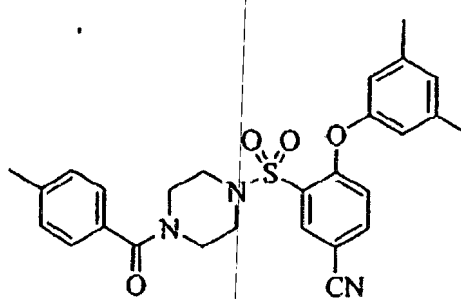
111



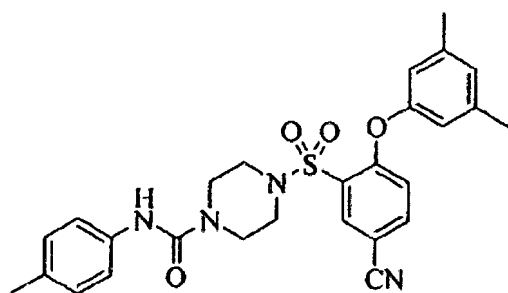
112



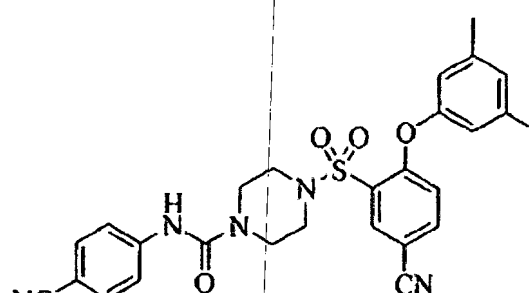
113



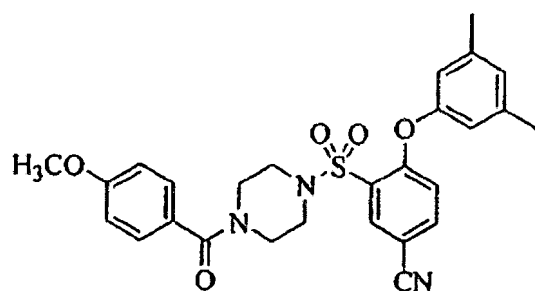
114



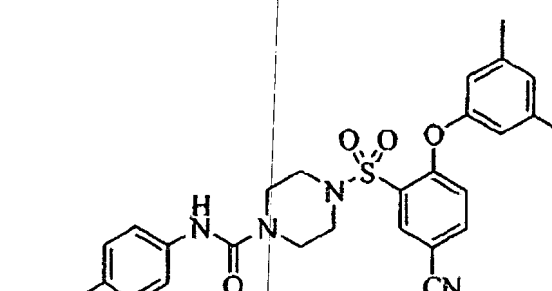
115



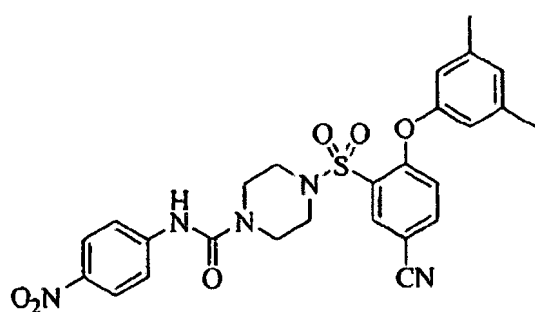
116



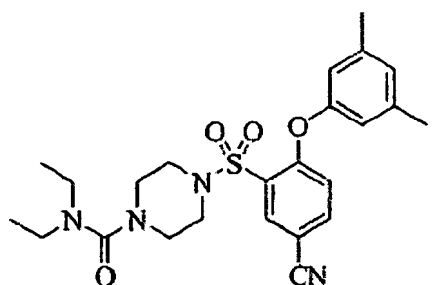
117



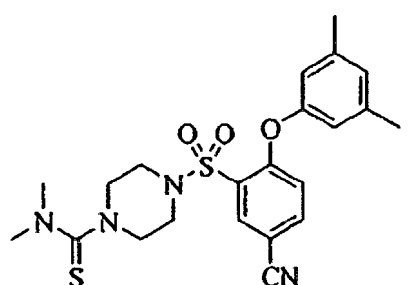
118



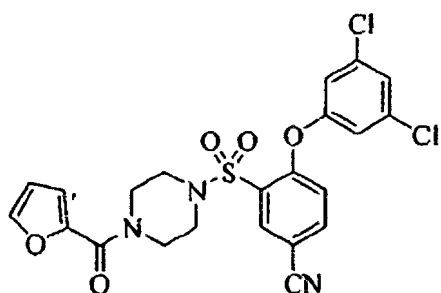
119



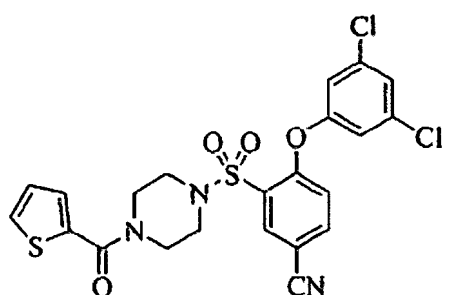
120



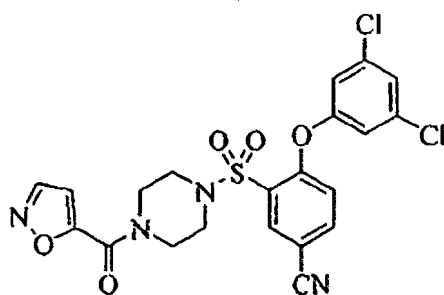
121



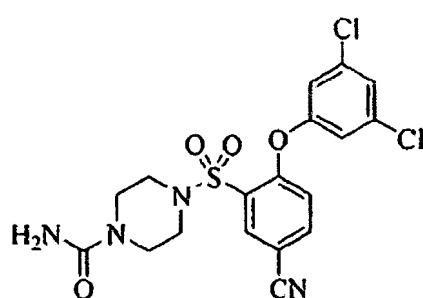
122



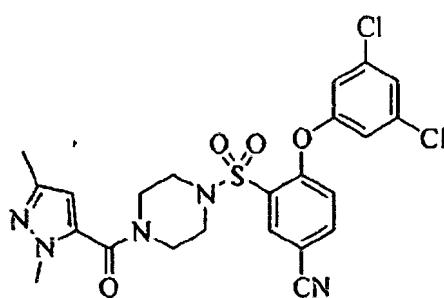
123



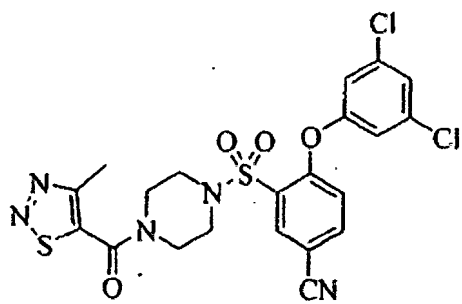
124



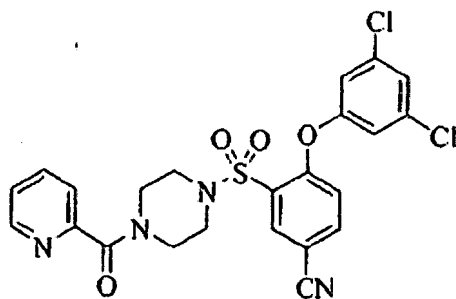
125



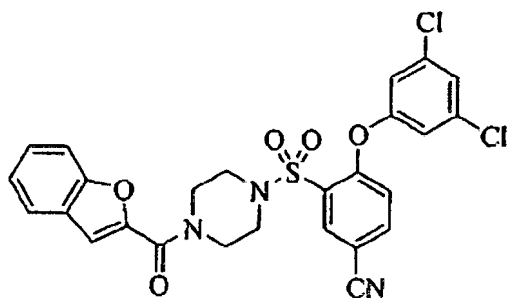
126



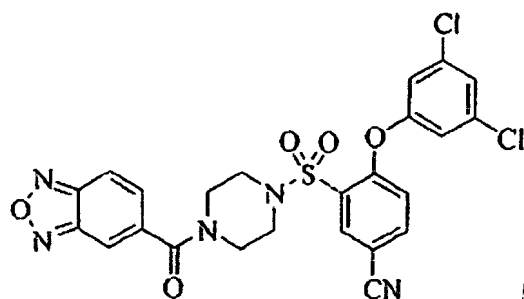
127



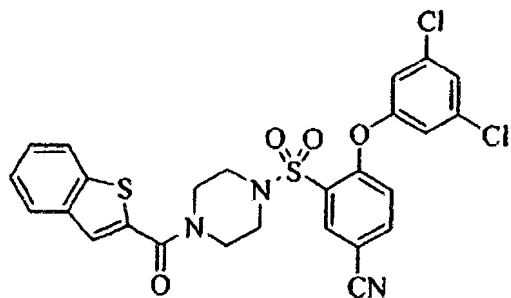
128



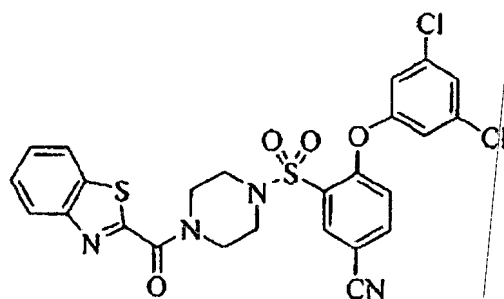
129



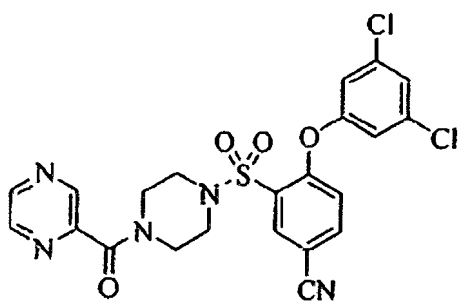
130



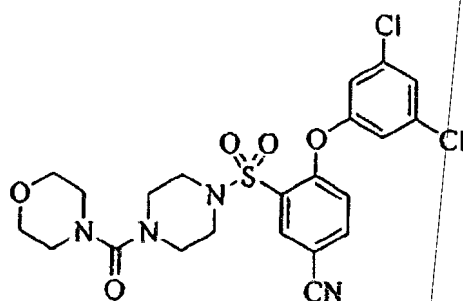
131



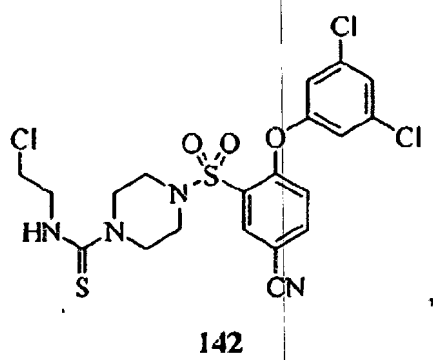
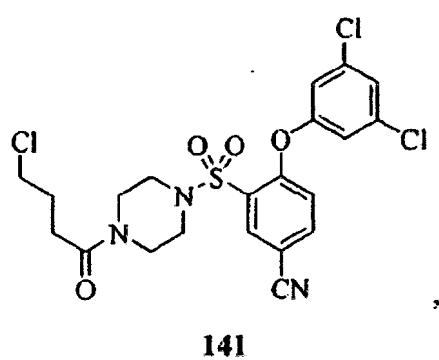
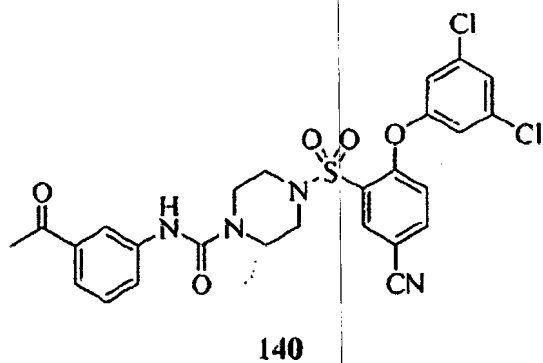
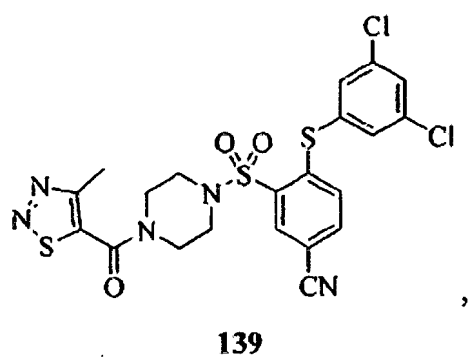
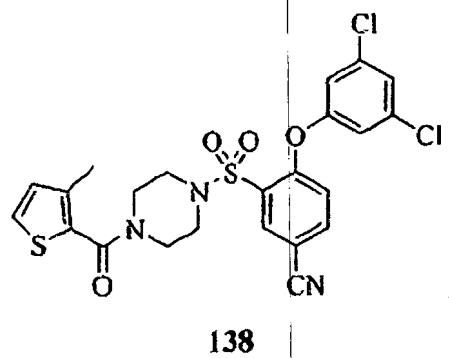
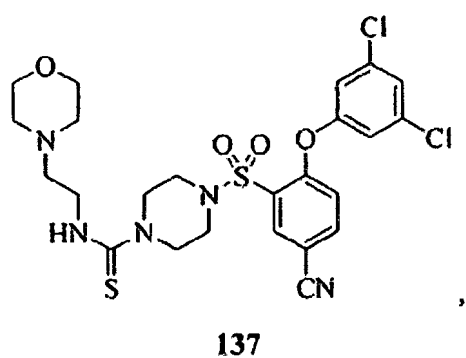
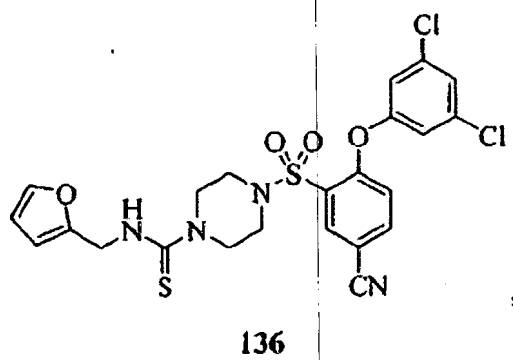
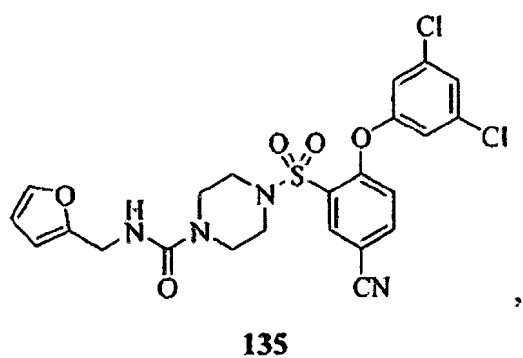
132



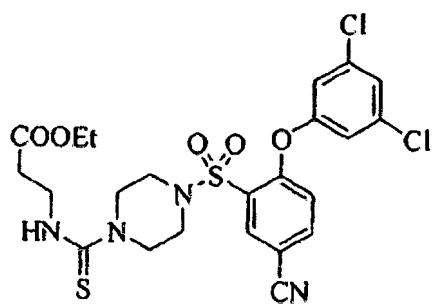
133



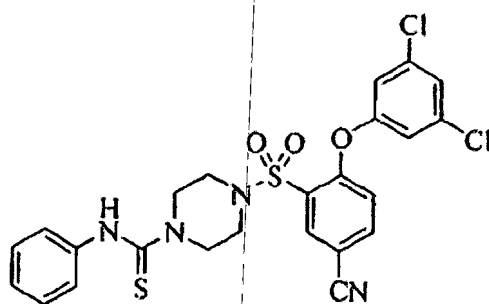
134



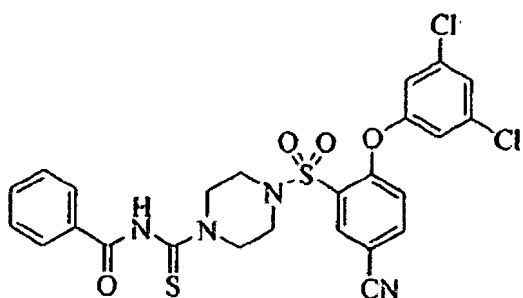
72



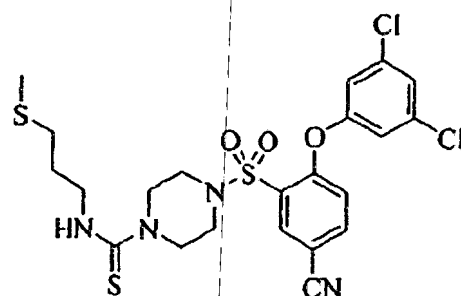
143



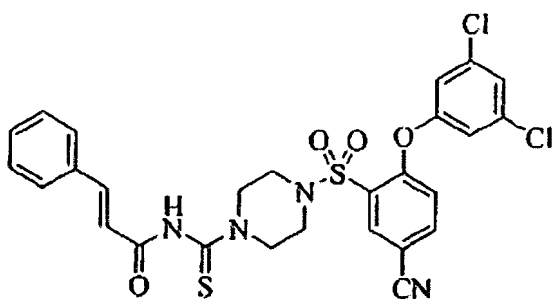
144



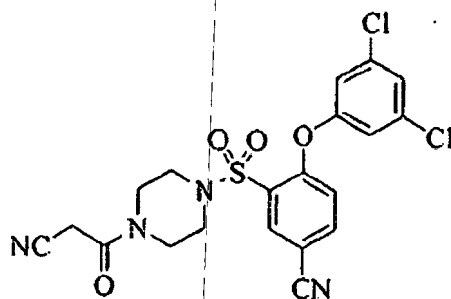
145



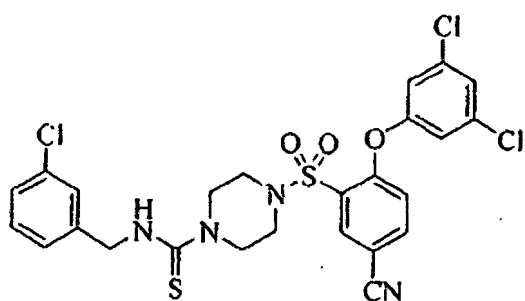
146



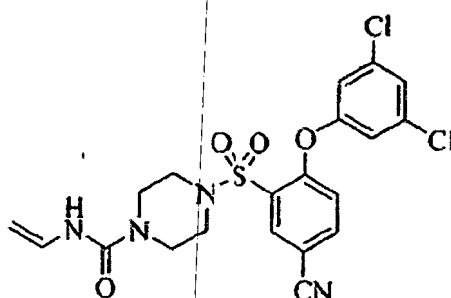
147



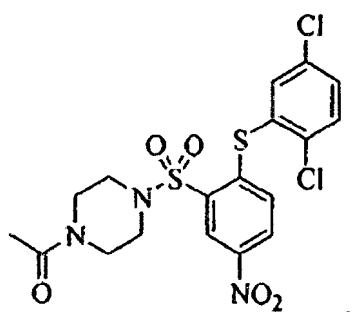
148



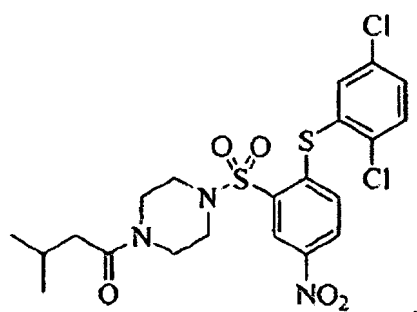
149



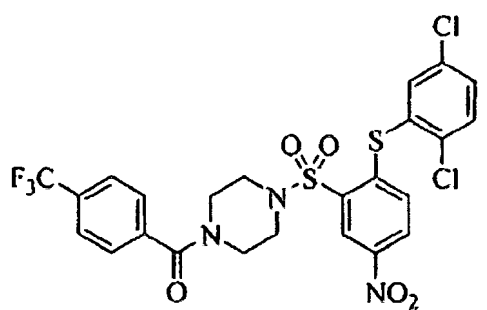
150



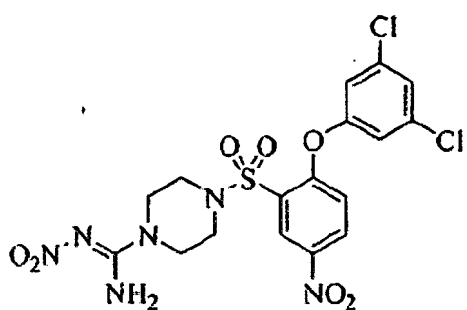
151



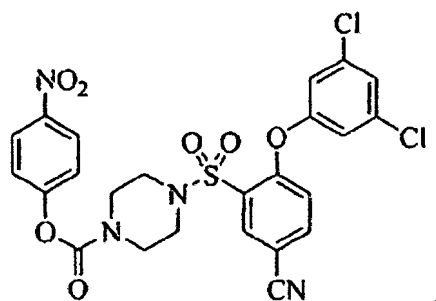
152



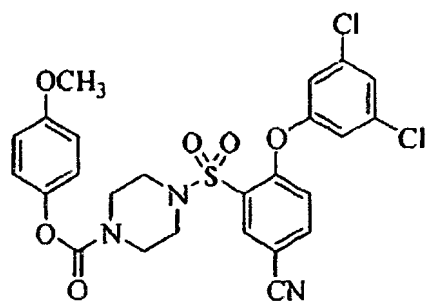
153



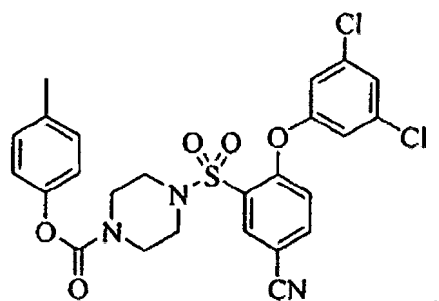
154



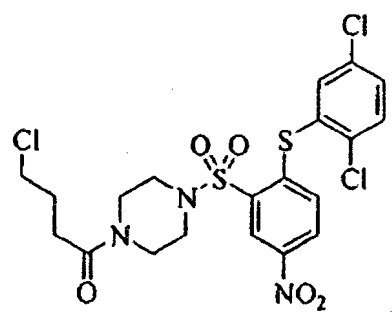
155



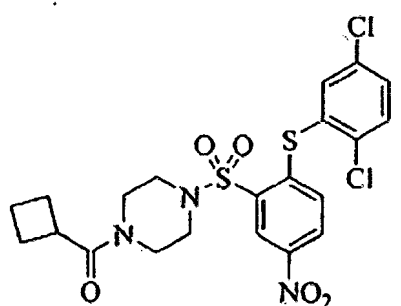
156



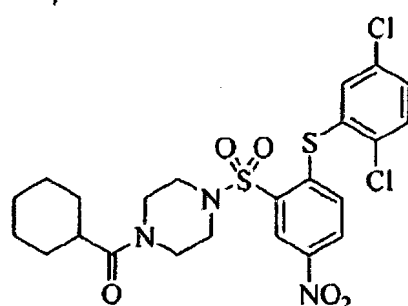
157



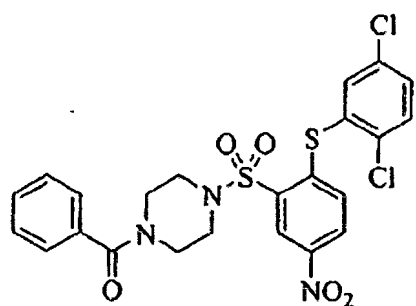
160



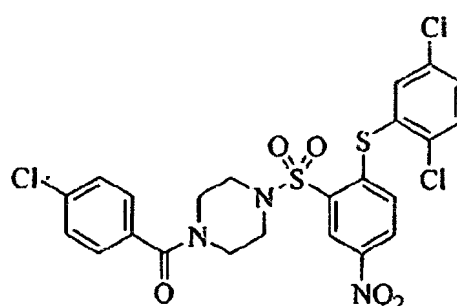
161



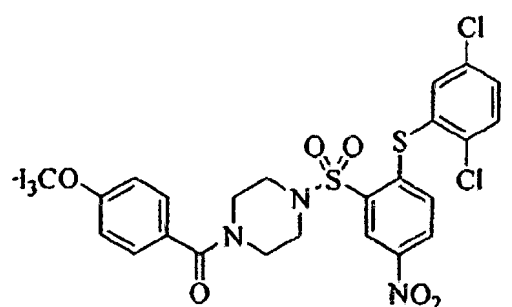
162



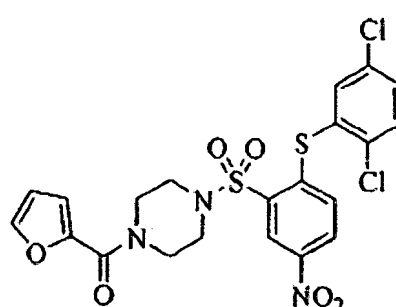
163



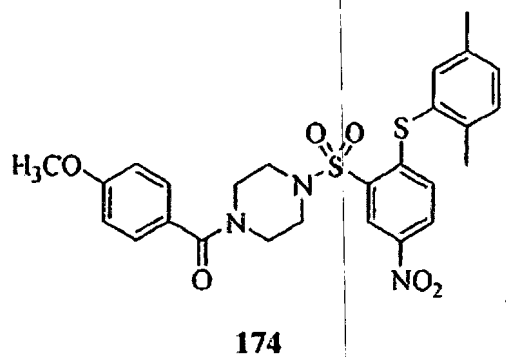
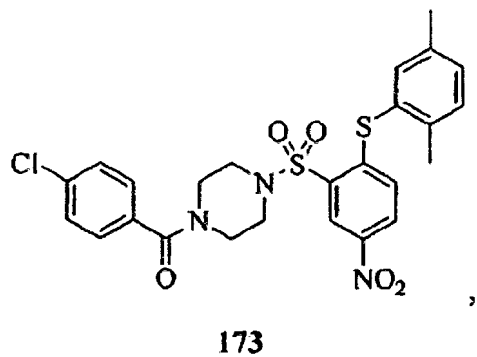
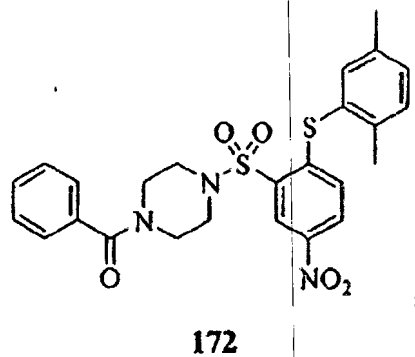
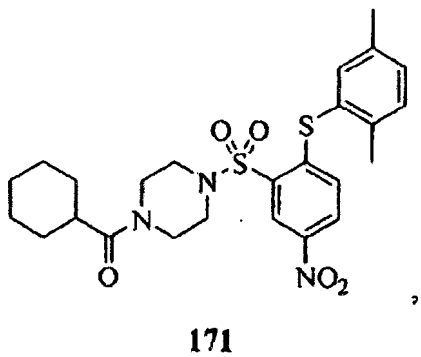
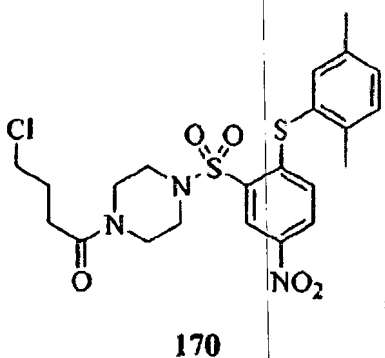
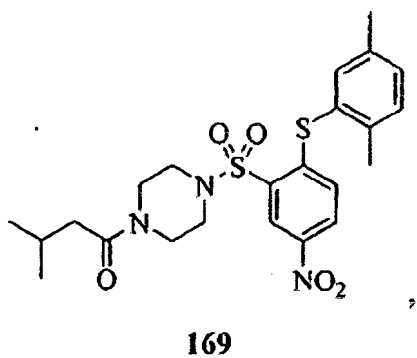
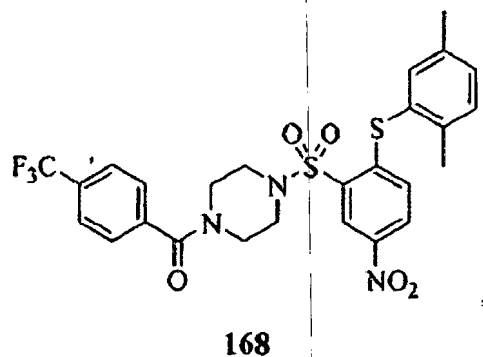
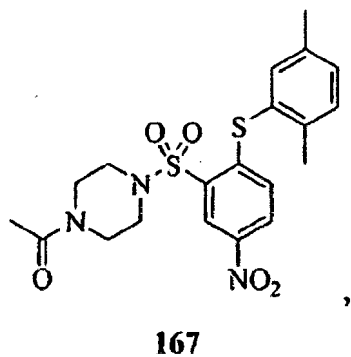
164

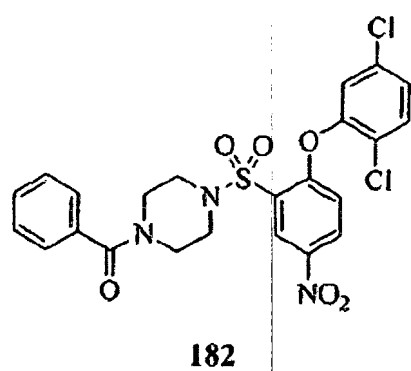
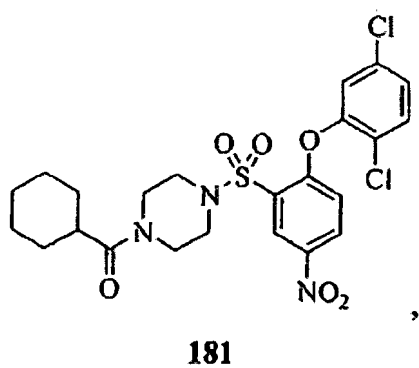
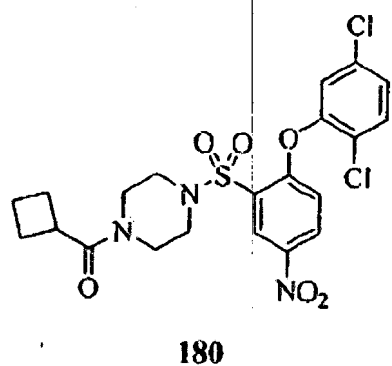
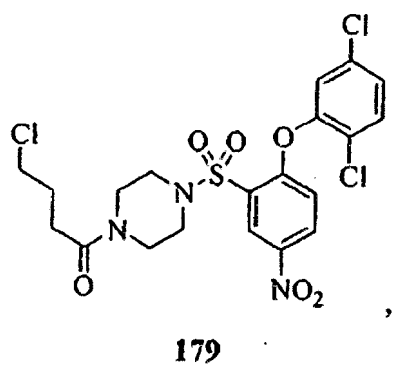
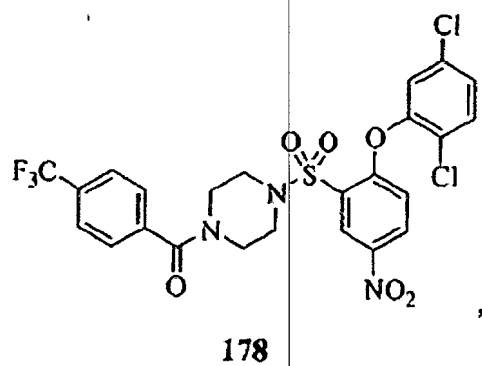
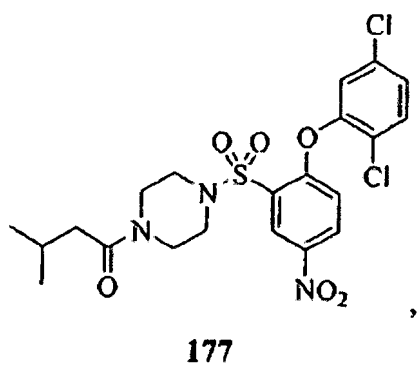
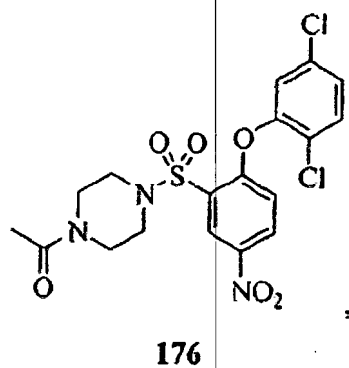
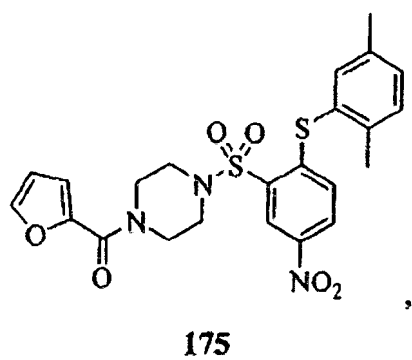


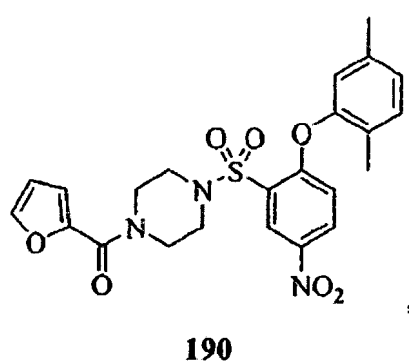
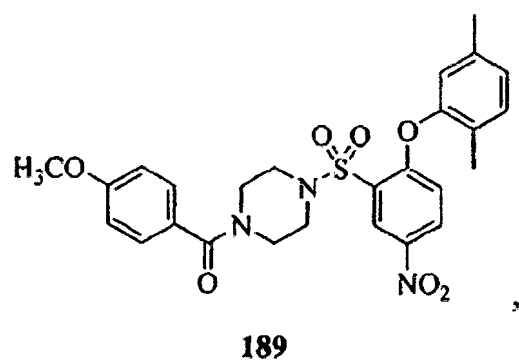
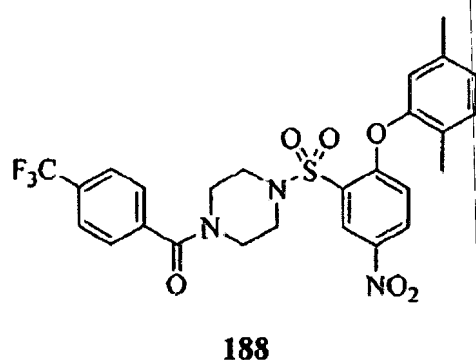
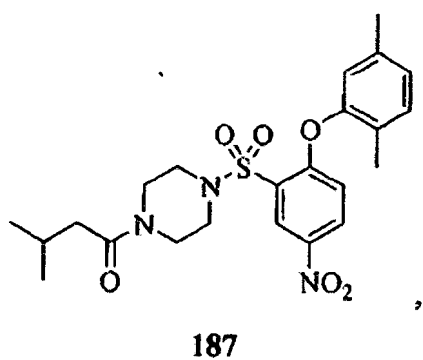
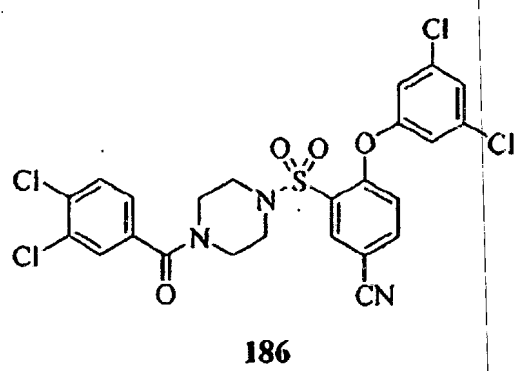
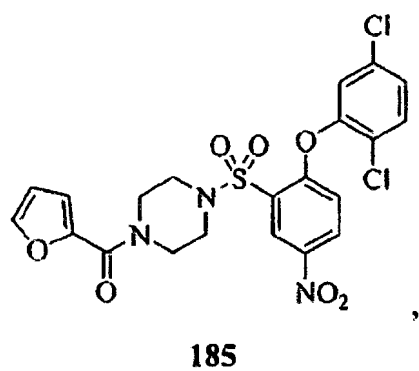
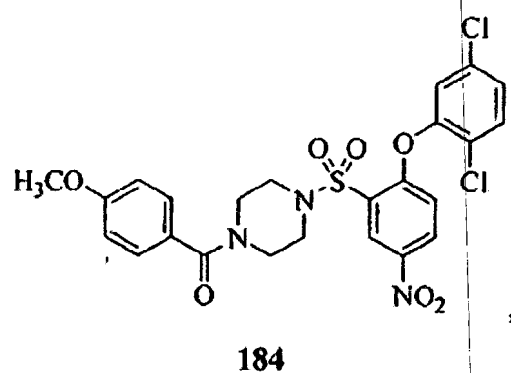
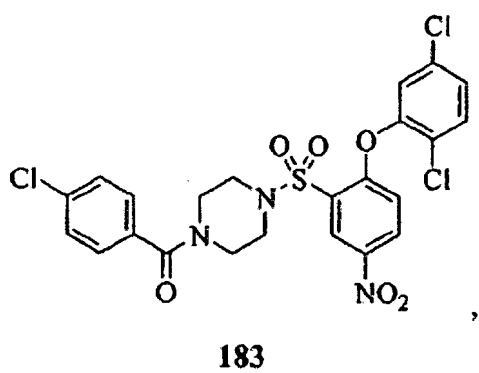
165

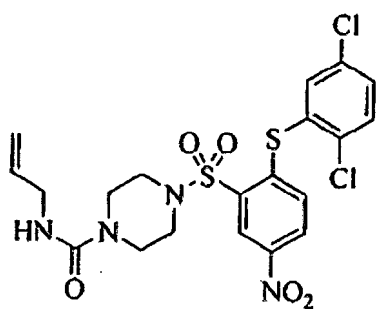


166

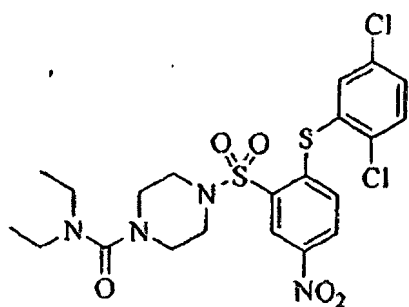




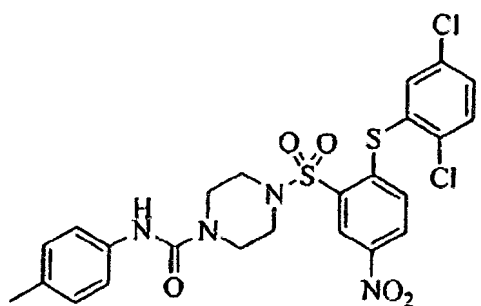




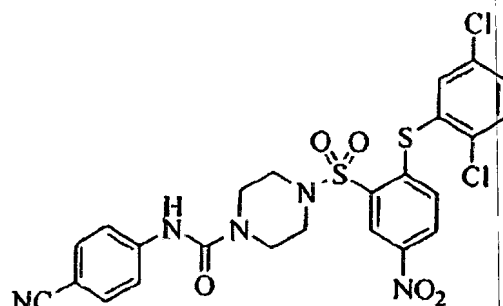
191



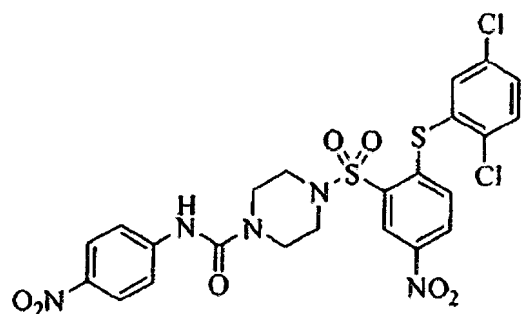
192



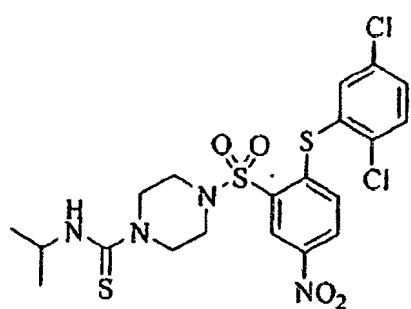
193



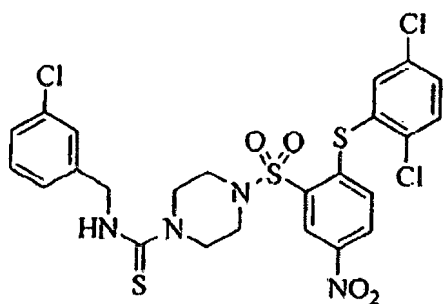
194



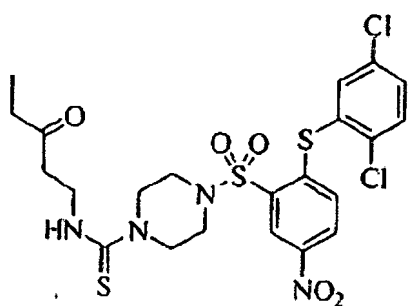
195



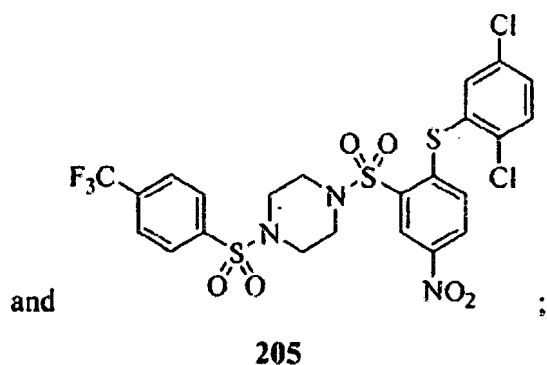
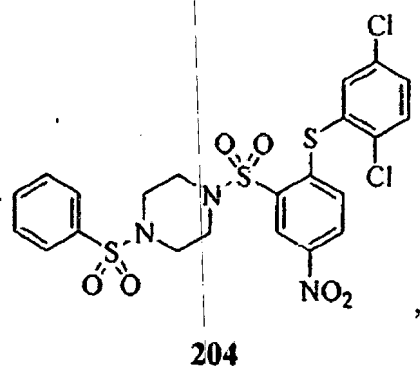
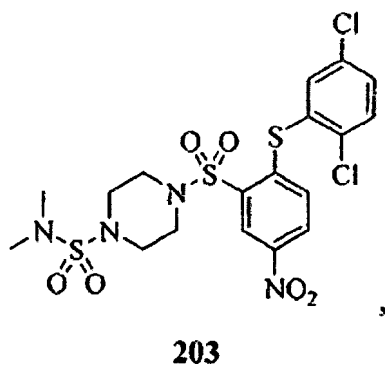
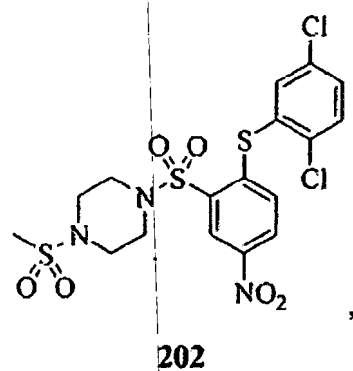
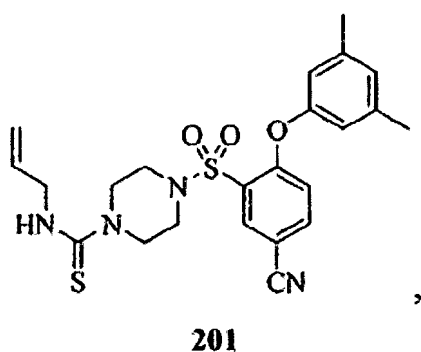
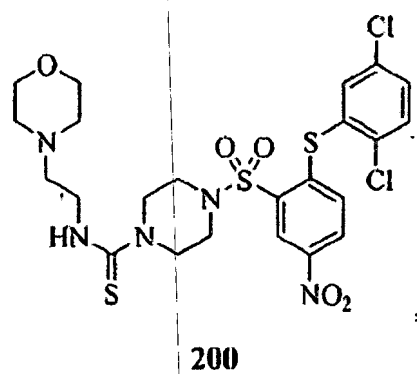
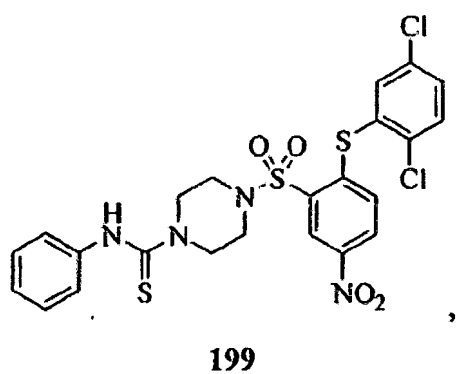
196



197



198

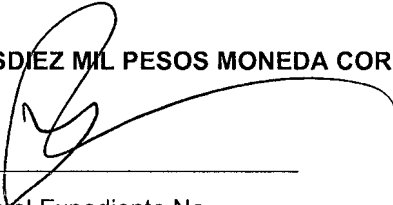


y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, tautómeros y mezclas de dos o más tautómeros del mismo y sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que se caracteriza porque el compuesto es una sal clorhidrato.

33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, que además comprende un segundo agente terapéutico.
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 33 o 34, que se caracteriza porque la composición está formulada para administración en dosis única.
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, que se caracteriza porque la composición está formulada como forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa.
37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, que se caracteriza porque la forma de dosificación oral es una tableta o cápsula.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					33
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0084342	
				Bogotá D.C., Agosto 26 de 2013 - 12:07:31	
RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.					NI 800.098.704
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	602473141	26/08/2013	1.230.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
27 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC			30.000.00	810.000.00
				=====	\$810.000.00 =====
SON: **OCHOCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-159337- -00006-0000 Fecha: 2013-08-26 12:14:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 35					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Agosto 26 de 2013 - 12:07:31					