

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117545- -00024-0000

Fecha: 2014-08-05 16:28:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 27

Re: Expediente No. 08-117.545

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE N-

(FENIL/PIRIDINA-3-IL-PIRIMIDIN-5-IL)-BIFENIL-3-CARBOXAMIDA

COMO MODULADORES DE LA VIA HEDGEHOG"

Solicitante: IRM LLC.

Nuestra Ref.: P2008/000185

Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

MEMORIAL DE ALCANCE

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 dar alcance a mi memorial de Recurso de Reposición en contra de la Resolución N° 9975, presentado del 01 de mayo de 2014, en los siguientes términos:

1. Con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, objetado por el Despacho en la Resolución ya mencionada, me permito desarrollar mis argumentos presentados en el Recurso de Reposición del 01 de mayo de 2014, utilizando la aproximación de nivel inventivo de método "problema-solución", que utiliza la SIC según los lineamientos de la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (de ahora en adelante "Guía de la SIC").¹

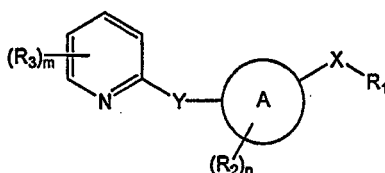
Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo "debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando"¹ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

¹ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

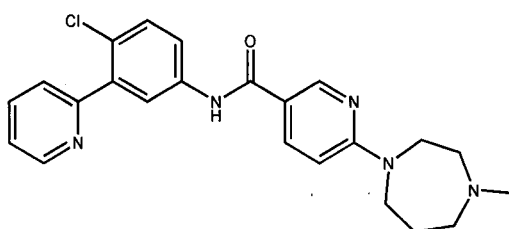
A- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para este caso, la Guía de la SIC determina que “*el estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante*”¹.

Así, la SIC ha considerado para el presente caso, desde el primer y segundo examen de fondo (por ejemplo al formular el problema técnico objetivo),² que el documento WO2006/028958 (D1) corresponde al arte previo más cercano a la presente invención, pues comprende compuestos inhibidores de la Señalización Hedgehog con una estructura de Fórmula (I), similar a la presente invención, tal y como lo determina el Despacho en la Resolución No. 9975. Específicamente, D1 divulga compuestos de Fórmula general:



Asimismo, D1 divulga 368 compuestos que ejemplifican la invención allí desarrollada, de los cuales el Despacho hace explícita referencia al Ejemplo 139, según la Resolución 9975:

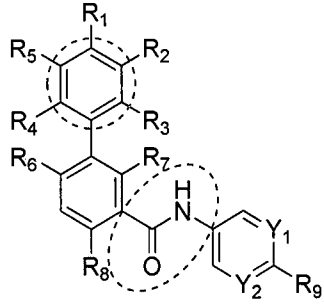
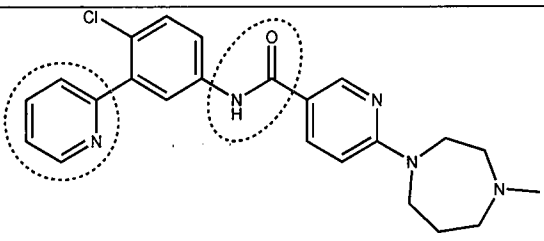


B- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

De acuerdo a la Guía de la SIC, se debe desarrollar una matriz que determine las diferencias entre la invención reivindicada y el estado de la técnica más cercano. La matriz adjunta (ANEXO 1) se desarrolló con base en las características esenciales de la Reivindicación 1 y secciones de D1 relacionadas.

A partir de esta matriz, se define claramente que la diferencia entre la presente invención y la anterioridad más cercana (D1) consiste en la presencia de un anillo piridina en todos los compuestos del arte previo, mientras que los compuestos de la presente invención comprenden únicamente anillos fenilo. El siguiente diagrama resume y resalta dichas diferencias:

¹ Oficio No. 11497, del 20 de junio de 2012 página 5, párrafo 5.
² Oficio No. 16175, del 03 de septiembre de 2013, página 4, párrafo 6.

Presente invención (Reivindicación 1)	
D1	 Ejemplo 139

C- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Como se demostró con los datos aportados junto con mi respuesta al primer y segundo examen de fondo, anexados nuevamente en el Recurso de Reposición presentado el 01 de Abril de 2014, el efecto técnico logrado en la presente invención es la inhibición de la señalización Hedgehog hasta con un IC₅₀ = 0.1nM.

En este punto me permito resaltar que la guía de la SIC establece claramente que el problema técnico, y por ende el efecto técnico de la invención, debe considerarse en su definición más amplia, por lo que el problema técnico, al igual que el efecto asociado, no necesariamente implica una mejora al estado de la técnica, sino que también puede involucrar un remplazo de un producto o procedimiento para obtener efectos idénticos o similares a los ya conocidos en el estado de la técnica.³ El único criterio para que una invención posea nivel inventivo es que dicha invención no resulte obvia a partir del arte previo.⁴ Por consiguiente, aún si la SIC encontrara en D1 o D2 sugerencia alguna respecto al nivel de inhibición de la señalización Hedgehog como la divulgada en la presente invención, este no puede ser considerado un criterio suficiente para declarar falta de nivel inventivo, pues la estructura de los compuestos reclamados, tal como lo señalo más adelante, no es obviamente derivable a partir del estado de la técnica citado.

D- Deducir el problema técnico objetivo.

Por consiguiente, y a la luz del arte previo más cercano citado, el problema técnico que resuelve la presente invención se orienta a “¿cómo modificar los compuestos de D1 para obtener inhibidores de la señalización Hedgehog con actividad en el rango nM?”.

³ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1, página 133 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

⁴ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13, página 127 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Vale la pena llamar la atención del Despacho en que el problema técnico, como la SIC a lo largo del trámite de la presente solicitud de patente ha planteado, no puede definirse simplemente en términos de “*cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de tipos específicos de cáncer*”⁵ (énfasis fuera del texto). El planteamiento del Despacho omite completamente el efecto técnico de la invención, relacionado con el hecho que los compuestos reclamados en la presente invención resultan útiles para el tratamiento de cáncer, **específicamente a través de la inhibición de la señalización Hedgehog** y con una potencia **en el rango nM**. Es decir, el problema se relaciona con una ruta metabólica específica, y no a una enfermedad en general. Bien debe entender el Despacho que el tratamiento de una enfermedad se puede abordar aprovechando diferentes rutas metabólicas.

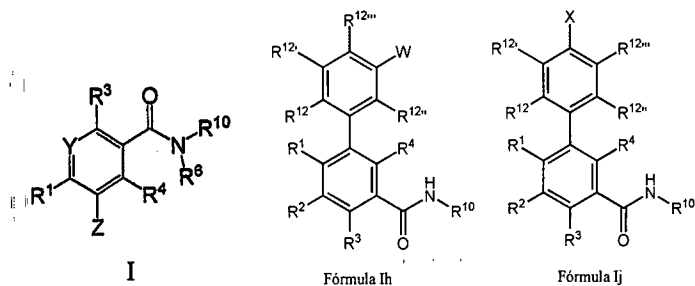
E- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

ii) Así entonces, en este punto, la SIC cita el documento WO2006/044975 (D2), que divulga compuestos de Fórmula (I) utilizados como **inhibidores de la topoisomerasa**. Este documento no se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, en tanto que se ocupa de un campo técnico no relacionado, ya que la inhibición de la topoisomerasa corresponde a una ruta metabólica distinta (inhibición de una enzima, que ocurre dentro del núcleo celular) a la inhibición de la señalización Hedgehog (cascada de señales entre células, que sucede sobre la membrana celular).

Específicamente, D2 divulga compuestos de Fórmula general I, más específicamente compuestos de Fórmulas Ih y Ij:

⁵ Resolución 9975, notificada por edicto desfijado el 25 de Marzo de 2014, página 6, tercer párrafo

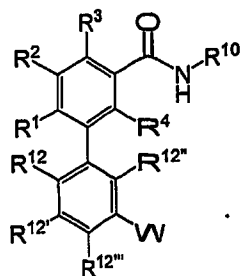


Es posible determinar que la diferencia entre los compuestos divulgados en D2 y los de la presente invención radica en la definición del sistema de sustituyentes, específicamente los sustituyentes $R^{12''}$ y X (en comparación a R_1 de la presente invención) y $R^{22'}$ (en comparación con el sustituyente R_9 de la presente invención).

Presente invención	
D2	Fórmula Ih Fórmula Ij $R^{10} =$

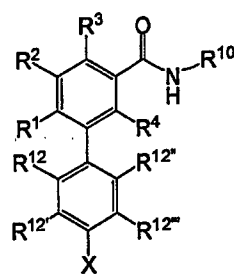
- iii) Sin embargo, la SIC argumenta que D2 sugiere:
- el uso de un grupo fenilo de acuerdo a la definición de Z,
 - la definición de R, que se encuentra contenida en $R^{12''}$.

Esta argumentación es a todas luces errada, en tanto el Despacho ignora completamente las enseñanzas directas contenidas en D2. En particular, este documento divulga dentro de sus estructuras particulares compuestos de las fórmulas Ih y Ij, que, en gracia de discusión, pueden considerarse estructuralmente cercanas a los compuestos de la presente invención, ya que comprenden un grupo bifénilo y un puente carboxamida:



Ih

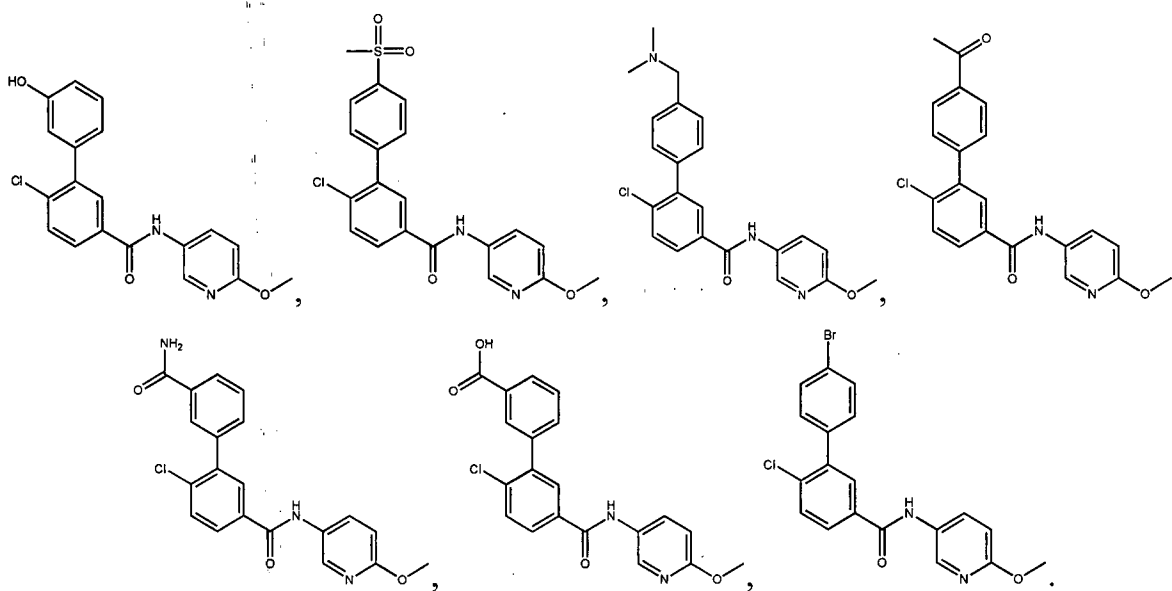
Página 11



Ij

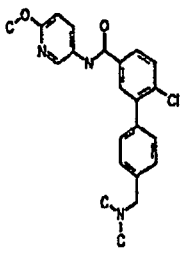
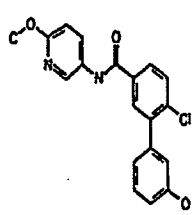
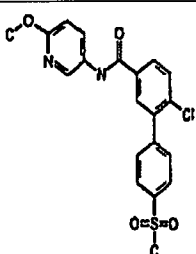
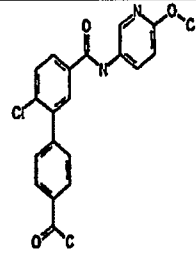
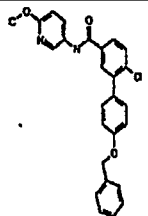
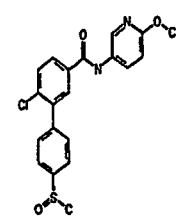
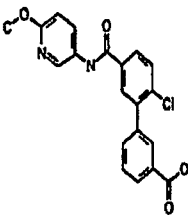
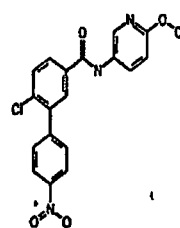
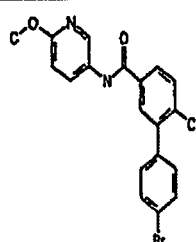
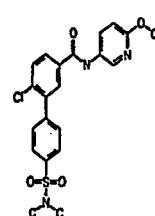
Página 13

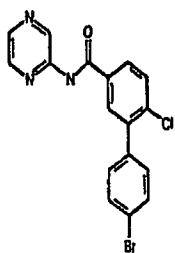
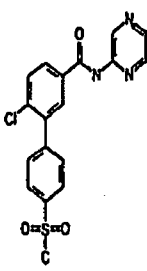
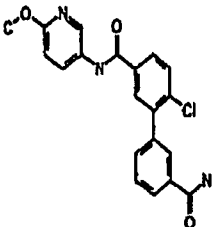
Es más, algunos ejemplos de D2 corresponden a compuestos donde el grupo R^{10} es un anillo piridina sustituida (página 18, líneas 14-15, 25, 28, 31; página 19, líneas 1, 11):



No obstante, no puede olvidarse que estos compuestos de D2 son inhibidores de la topoisomerasa, una característica que la SIC insiste en ignorar, y prefiere considerar de manera general y subjetiva, que los compuestos de D2 y la presente invención simplemente “tratan el cáncer”, lo cual, aunque es cierto, implica desconocer que la actividad anticancerígena de **los compuestos de D2 utilizan un mecanismo de acción completamente diferente** y no relacionado con el mecanismo de acción de los compuestos de la presente invención.

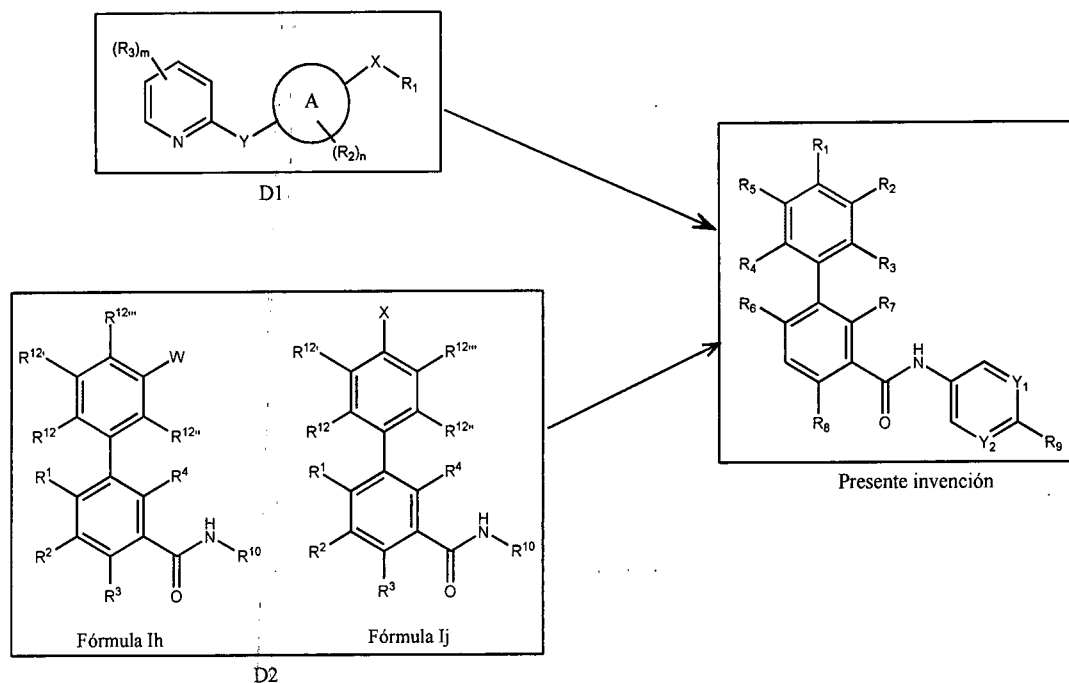
Ahora bien, a partir de las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia ciertamente podría desarrollar compuestos derivados de bifenil-carboxamida, pero con la clara expectativa de que éstos resultarían activos como **inhibidores de la topoisomerasa**, alejándola del problema abordado y resuelto por la presente invención. Es más, D2 divulga que estas estructuras efectivamente inhiben la topoisomerasa, según los resultados de las Figuras 1-A1 a 1-A37, como se muestra a continuación, respecto a compuestos estructuralmente cercanos a los de la presente invención, demostrando así que D2 a lo sumo enseña derivados de bifenil-carboxamida que efectivamente inhiben la topoisomerasa (me permito adicionalmente resaltar que D2 enseña que los compuestos en dichas figuras son representativos de la invención allí divulgada (página 4, líneas 24-26)):

Compuesto	NCI-H460 IC ₅₀ (μM)	Compuesto	NCI-H460 IC ₅₀ (μM)
 CP5019063	17.2	 CP5021353	1.44
 CP5019768	8.01	 CP5021380	1.41
 CP5019766	2.74	 CP5021381	8.8
 CP5019771	1.2	 CP5021382	2.13
 CP5021349	11.7	 CP5021383	1.57

 CP5021350	2.78	 CP5021391	15
 CP5021351	11.1		

iv) Retomando el problema técnico correcto que resuelve la presente invención, **“¿cómo modificar los compuestos de D1 para obtener inhibidores de la señalización Hedgehog con actividad en el rango nM?”**, el análisis apropiado de nivel inventivo requiere precisamente evaluar si la invención reivindicada y la solución proporcionada al problema técnico, habría sido obvia a la luz del arte previo más cercano (D1) y las enseñanzas y motivaciones secundarias adicionales del arte previo (D2).

En este sentido, la SIC argumenta que D1, en la página 4, líneas 3 y 20, sugiere remplazar el puente amida por carboxamida, y que los conceptos de bioisosterismo guiarían a dicha persona a remplazar el anillo piridina por el grupo fenilo. Adicionalmente, la SIC argumenta que D2 también sugiere la inclusión del grupo fenilo y el puente carboxamida para obtener compuestos contra el cáncer, para así obtener los compuestos reclamados en la presente invención. Por lo tanto, para la SIC la combinación de D1 y D2, resultaría obvia. El siguiente esquema muestra la forma en que, al parecer, el Despacho desarrolla la presente invención a partir de D1 y D2:



Sin embargo, la SIC se equivoca al llegar a esta conclusión, en tanto está omitiendo el contenido y desarrollado en D1 y sus enseñanzas directas. Es decir, el Despacho está basando la totalidad de su análisis únicamente en las divulgaciones de dos renglones de la página 4, de un documento de 255 páginas, que además brinda enseñanzas claras y directas sobre del grupo X para los compuestos allí revelados. Específicamente, en la página 4 de D1 se muestra que X puede ser seleccionado entre al menos 12 grupos diferentes, los cuales, incluyendo las posibles definiciones de R^1 y R^4 de la misma página 4, pueden llevar a más de 2300 posibles definiciones de X sin preferencia alguna. Los siguientes son los apartes de la página 4 de D1 que mencionan la definición de X (12 posibilidades), R^1 (al menos 756 posibilidades) y R^4 (2 posibilidades):

X is alkylene, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $NR_4C(O)NH$, $NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO or $NR_4PO(OH)$;

5 R_1 is selected from the group consisting of alkyl, a carbocycle or a heterocycle each of which is optionally substituted with hydroxyl, halogen, amino, carbonyl, nitro, cyano, acyl, alkyl, haloalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkoxy, alkylcarbamoyl, alkanoylamine, alkylsulfamoyl, alkylsulfonamide, a carbocycle or a heterocycle; wherein said amino, alkyl, acyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkoxy, alkylcarbamoyl, alkanoylamine, alkylsulfamoyl, alkylsulfonamide, carbocycle and heterocycle substituent is optionally substituted with amino, halogen, hydroxyl, carbonyl, or a carbocycle or heterocycle that is optionally substituted with hydroxyl, amino, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy or acyl;

20 R_4 is H or alkyl;

En este punto, la persona medianamente versada en la materia se vería obligada a indagar en más información contenida en D1, con el fin de determinar los candidatos más apropiados para desarrollar inhibidores Hedgehog, por lo que encontraría en la página 15, líneas 8-14; página 21,

línea 27; y la página 22, líneas 7 y 15, preferencias de la definición de X, correspondiente a grupos diferentes al presentado en la presente invención, como me permito resaltar a continuación:

X is alkylene, $\text{NR}_4\text{C(O)}$, $\text{NR}_4\text{C(S)}$, $\text{N(C(O)R}_1\text{)C(O)}$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C(O)NH}$, $\text{NR}_4\text{C(S)NH}$, C(O)NR_4 , C(S)NR_4 , NR_4PO or $\text{NR}_4\text{PO(OH)}$ wherein R_4 is H or alkyl. In a particular embodiment
10 X is $\text{NR}_4\text{C(O)}$ which forms an amide linkage between ring A and R_1 . In another embodiment, X is $\text{NR}_4\text{C(S)}$, which forms a thioamide linkage between ring A and R_1 . In another embodiment, X is $\text{NR}_4\text{C(O)NH}$ which forms a urea linkage between ring A and R_1 . In another embodiment X is $\text{NR}_4\text{C(S)NH}$ which with NR_2 forms a thiourea linkage between ring A and R_1 . In another embodiment X is $\text{N(C(O)R}_1\text{)C(O)}$ i.e. a nitrogen with two -C(O)R_1 groups pending therefrom.

(D1, página 15)

wherein X, R_1 , R_3 and m are as defined herein and R_4 is halogen. In an embodiment, compounds of the invention have the general formula Ib and X is NR_4CO . In further embodiment, compounds are of formula Ib and R_3 is H or methyl.

(D1, página 21)

wherein X, R_1 , R_3 and m are as defined herein. In an embodiment, compounds of the invention have the general formula Ib and X is NR_4CO . In a further embodiment, compounds are of formula Ic and R_3 is H or methyl and m is 0 or 1.

(D1, página 22)

En este punto resultaría evidente para la persona medianamente versada en la materia que D1 enseña que compuestos candidatos para la inhibición de Hedgehog deben incluir el grupo $\text{-NR}^4\text{CO-}$. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, a lo largo de la lectura de D1, encontraría 368 compuestos ejemplificados de la página 23 hasta la página 58, y encontraría que sólo uno de esos compuestos incluye un puente carboxamida, pero siempre con un grupo piridina en su núcleo, y nunca un anillo fenilo como en la presente invención. Así, D1 a todas luces enseña que, para obtener compuestos prometedores en la inhibición de Hedgehog, la mejor alternativa es definir X como un grupo amida, como se muestra a lo largo del arte previo y en más del 99% de los compuestos allí ejemplificados.

Claramente el contenido de D1 conduce a compuestos totalmente distintos a los de la presente invención, sin embargo, al parecer la SIC identificó solamente las características de la presente invención que le resultaban convenientes, leyendo de manera general y superflua el arte previo y omitiendo sus enseñanzas esenciales.

Evidentemente, la persona medianamente versada en la materia, con el objetivo de desarrollar inhibidores de la señalización Hedgehog, naturalmente se habría basado detenidamente en todo el contenido de D1, con el fin de identificar estructuras probablemente útiles para ser inhibidoras Hedgehog, y llegaría a conclusiones totalmente distintas a las elevadas por el Despacho en la Resolución aquí ventilada.

Aún así, y suponiendo que la SIC tiene razón en cuanto a la divulgación de la página 4 de D1 y el bioisosterismo, una vez la persona medianamente versada en la materia realice tales reemplazos, obtendrá compuestos estructuralmente cercanos a los de D2, más no a los de la presente invención, lo que serían inhibidores de la topoisomerasa, una vez más, alejándose de la presente invención. Es más, si la persona medianamente versada en la materia utilizara el sistema de sustituyentes de D2, necesariamente obtendría compuestos inhibidores de la topoisomerasa.

En otras palabras, D2 evidencia claramente que los argumentos de la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, pues en realidad demuestra que la presente invención proporciona compuestos con una estructura inesperada y, más aun, con un efecto inesperado, requisitos fundamentales para determinar que una invención presenta nivel inventivo.

Con base en mi anterior análisis, resulta necesario concluir que la persona medianamente versada en la materia no tendría enseñanzas claras para desarrollar los compuestos de la presente invención a partir del arte previo citado, pues D1 en ninguna parte sugiere o enseña que X corresponde preferiblemente a un grupo carboxamida, ni que el anillo piridina pueda ser reemplazado por un grupo fenilo. De hecho, al hacer este remplazo, tal y como la SIC sugiere con ayuda de los conceptos de bioisosterismo, la persona medianamente versada en la materia obtendría compuestos estructuralmente cercanos a los de D2, con efectos biológicos totalmente diferentes.

v) Adicionalmente, D1 sólo enseña que los compuestos allí obtenidos presentan inhibición de la señalización Hedgehog:

reader (Molecular Devices). Compounds of the invention tested in the assays demonstrated reduced Gli expression in the reporter cell lines indicating hedgehog pathway signalling inhibition.

(D1, página 246)

En ninguna parte del documento se menciona o se enseña qué nivel de inhibición presentan los compuestos allí divulgados, por lo que la persona medianamente versada en la materia no tendría ningún punto de partida con base en D1 para desarrollar compuestos con algún nivel esperado de inhibición de la señalización Hedgehog. Por el contrario, y como lo he mencionado en varias oportunidades, la presente invención reclama compuestos con una inhibición de la señalización Hedgehog **hasta con un IC₅₀ = 0.1nM**.

Por lo tanto, no se entiende por qué para la SIC el efecto técnico asociado con la presente invención sería simplemente “*proporciona(r) nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de tipos específicos de cáncer*”⁶, desconociendo arbitrariamente la evidencia experimental proporcionada para la presente invención y la carencia de la misma en el arte previo. Pareciera que

⁶ Resolución 9975, notificada por edicto desfijado el 25 de Marzo de 2014, página 6, segundo párrafo

el Despacho ignora intencionalmente los resultados de inhibición de la señalización Hedgehog, proporcionados tres veces durante el trámite de la presente solicitud.

Ahora bien, aunque D2 divulga compuestos estructuralmente cercanos a los de la presente invención, el efecto técnico logrado por las diferencias comprendidas en la presente invención consiste en que se obtienen compuestos inhibidores de la señalización Hedgehog, correspondiente a una ruta biológica a todas luces distinta de aquella de que se ocupa D2 (inhibición de la topoisomerasa), por lo que resultan incomparables con la presente invención.

vi) Evidentemente, las conclusiones del desarrollo del método “problema-solución” con un análisis detallado y completo del arte previo, resultan totalmente opuestas a las que llega el Despacho. Al parecer, la SIC no consideró completamente los documentos del arte previo, sino que acomodó subjetivamente los segmentos de D1 y D2 que de una u otra forma divulguen características convenientes, construyendo el invento reclamado como una colcha de retazos o un rompecabezas.

Asimismo, la SIC insiste en omitir completamente el hecho de que los compuestos reclamados no sólo tratan el cáncer, sino que lo hacen a través de la inhibición Hedgehog. Al parecer, el Despacho omite este concepto con el fin de incluir a D2 como un documento del arte previo válido para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, en lugar de incluirlo como un documento que efectivamente demuestra que la presente invención resulta inventiva, pues comprende compuestos estructuralmente cercanos con una función biológica distinta.

En conclusión, los argumentos y el análisis del Despacho sólo pueden ser desarrollados y obtenidos si se pasan por alto algunas consideraciones al momento de evaluar el nivel inventivo de una solicitud de patente, contenidas explícitamente en la Guía de la SIC. Por ejemplo, dicha guía expresa que “*en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, ó diferentes ejemplos de realización ó partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente*”⁷ (énfasis fuera del texto). Por el contrario, en el presente caso, para la persona medianamente versada en la materia no habría resultado obvio combinar D1 y D2 para desarrollar la presente invención, pues de haberlo hecho como lo sugiere el Despacho, necesariamente habría obtenido inhibidores de topoisomerasa.

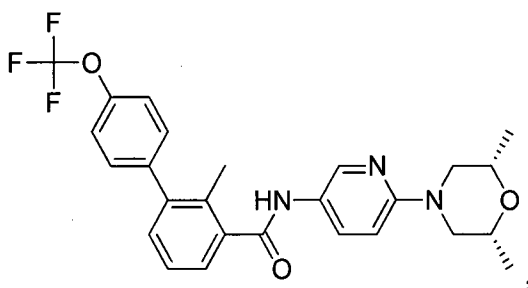
⁷ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.6.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documents/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Asimismo, las SIC considera el prejuicio técnico como un indicio de nivel inventivo⁸, que en este caso corresponde a D2, ya que divulga derivados de bifenil-carboxamida como inhibidores de topoisomerasa, mientras los de la presente invención son inhibidores de la señalización Hedgehog, en contravía de cualquier enseñanza del arte previo.

Finalmente, la SIC también omite que “Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis *ex post facto* de este tipo”⁹ (énfasis fuera del texto). Es decir, aunque dos renglones de un documento de 255 páginas y el conocimiento de bioisosterismo puedan, teóricamente y mediante procesos aparentemente fáciles, desarrollar la presente invención, el Examinador debe evitar caer en este tipo de razonamientos, que el Despacho en el presente caso ha incurrido en repetidas ocasiones.

En conclusión, el Despacho debe recordar que para negar el nivel inventivo de una invención, el estado de la técnica debe indicar las enseñanzas suficientes para obviamente desarrollar la invención, y no sólo considerar si el arte previo pudiera indicarlo.¹⁰

vii) Para terminar, en relación con el compuesto N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, particularmente reclamado en las Reivindicaciones 5 a 7 en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de fórmula:



me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las características estructurales particulares de este compuesto, en tanto que D1 ni D2 no enseñan, y mucho menos divulgan, las características estereoquímicas específicas del grupo dimetilmorfolino, y tampoco enseña ni divulga el sustituyente -OCF₃ sobre la posición 4 del anillo fenilo de la presente invención, además de las diferencias estructurales ya mencionadas en el presente memorial.

⁸ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.3.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

⁹ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.6.3 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

¹⁰ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.2, página 133 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Adicionalmente, la actividad sobre la señalización de Hedgehog proporcionada por dicho compuesto corresponde a un $IC_{50} = 0.1nM$, correspondiente a un resultado sorprendente e inesperado a partir de las enseñanzas del arte previo.

Por lo tanto, el compuesto reclamado en la Reivindicación independiente 5 resulta a todas luces inventivo a partir de las enseñanzas de D1 y D2, pues ninguno de estos documentos comprende o sugiere las características estructurales del mismo, y mucho menos sugiere el grado de inhibición de la señalización Hedgehog que se obtendría. Por lo anterior, y de acuerdo a los anteriores argumentos, respetuosamente solicito al Despacho que específicamente se pronuncie sobre la patentabilidad de la Reivindicación y sus dependientes, en tanto presentan aún más diferencias específicas con el arte previo citado.

2. Solicito amablemente que los anteriores argumentos adicionales sean tenidos en cuenta por el Despacho como parte de mi Recurso de Reposición presentado el 01 de Abril de 2014.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

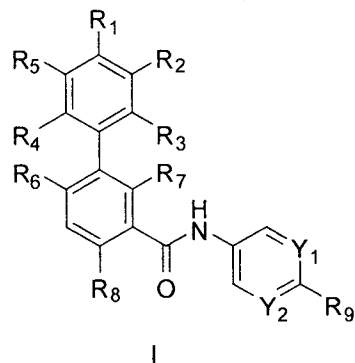
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXO:

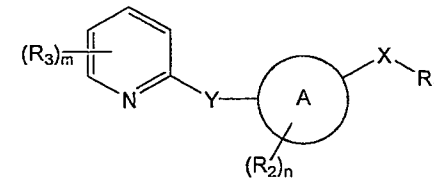
- Matriz comparativa entre el arte previo y la presente invención.
- Capítulo Reivindicatorio Modificado, donde se modifica la relación de dependencia de la Reivindicación 5.
- Recibo de pago de la tasa de modificación voluntaria correspondiente.

Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, donde

Compuestos de Fórmula (I)

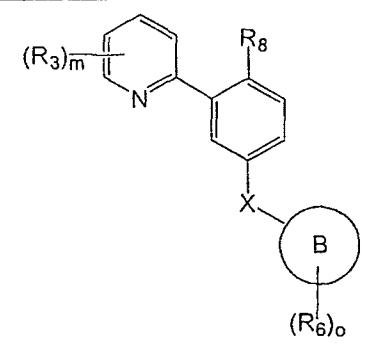


donde A es carbociclo o heterociclo, sustituido con 0-3 grupos R² (página 4, línea 1; página 13, líneas 18-23), preferiblemente fenilo (A², página 14, línea 12), o clorofenilo (A^{2a}, página 15, línea 4);

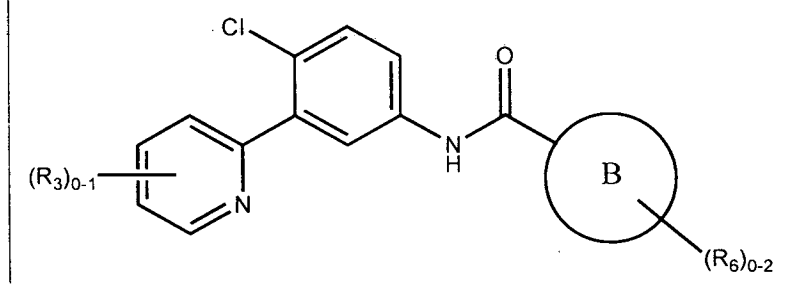
donde X es alquileo NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO, o NR₄PO(OH), donde R₄ es H o alquilo (página 4, líneas 2-3), preferiblemente NR₄C(O), NR₄C(S), NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, y N(C(O)R₁)C(O) (página 15, líneas 8-14), preferiblemente NR₄C(O) (página 21, líneas 17 y 27; página 22, líneas 7 y 15), particularmente NHC(O) (Ejemplos 1-49, 51-368);

donde Y está ausente, o es CHR₄, O, S, SO, SO₂, o NR₄, (página 15, líneas 16-20), preferiblemente ausente (Fórmulas Ib, Ib', Ic, Id; Ejemplos 1-9, 11-368)

preferiblemente la Fórmula Ib' (página 21, líneas 20-25):



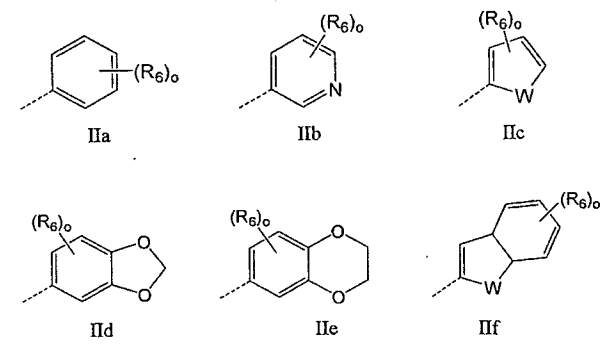
preferiblemente:

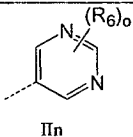
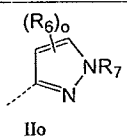


(Ejemplos 1-48, 51, 55-368)

Y_1 y Y_2 se seleccionan independientemente a partir de N y CH

R^1 se selecciona preferiblemente de arilo o heteroarilo, de fórmulas IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIf, IIg, IIh, Iii, IIj, IIk, III, IIIm, IIIn, o IIo (de página 16, línea 12, a página 17, línea 8), preferiblemente IIa (páginas 18 y 19); IIb (página 19, líneas 15 y 16); IIc, IId, IIe, y IIIf insustituido (página 20, líneas 3-7); IIIn (página 20, líneas 9-14); y IIo (página 20, líneas 15-20)



	  IIa IIb
R₁ se selecciona a partir de ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, dimetil-amino, alquilo C₁₋₆-sulfanilo, y piperazinilo sin sustituir o sustituido con hasta 2 radicales de alquilo C₁₋₆;	R³ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo o heretociclo, opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo, y m es 0-3, preferiblemente halógeno (F), carboxilo o alquilo opcionalmente sustituido (metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo), alcoxycarbonilo (metoxycarbonilo), o carbamoilo (dimetilaminocarbonilo) y m es cero, o m es 1-3 (de página 20, línea 28, a página 21, línea 9), preferiblemente H o metilo (página 21, línea 18)
R₂ y R₅ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, y dimetil-amino	
R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆	
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, y alcoxilo C₁₋₆; con la condición de que R₆ y R₇ no son ambos hidrógeno	R² se selecciona del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo, o alcoxilo, opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo, o alcoxilo, y n es 0-3 (página 13, líneas 18-20; página 20, líneas 21-23), preferiblemente hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, metilo o trifluorometilo, alcanoilo (acetilo), halógeno (Cl o F), alcoxilo (metoxilo o etoxilo), y n es 0-1 (página 20, líneas 23-26), preferiblemente Cl en posición 4 del grupo fenilo y n=1 (Ejemplos 1-368), que equivale al sustituyente R⁷
R₈ es hidrógeno	
R₉ se selecciona a partir de -S(O)₂R₁₁, -OR₁₁, -NR_{12a}R_{12b} y -R₁₁; en donde R₁₁ se selecciona a partir de sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxozepan-4-ilo, piperidin-1-il, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-ilo; y R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxi-etilo, en donde dicho sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo,	R⁶ es preferiblemente alquilo sustituido (metilo, trifluorometilo, dimetilaminometilo, piperidinilmetilo, morfolinometilo, tiomorfolinometilo), halógeno (cloro), alcoxilo (metoxilo), carbonilo (morfolinocarbonilo, acetilo), heterociclo (morfolino, N-metil-piperazin-4-ilo. N-acetyl-piperazin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazole), alquilamino (i-butilamino, bencilamino, hidroxietilamino, metoxietilamino, dimetilaminoetilamino, morfolinoetilamino, morfolinopropilamino, pirrolidin-2-ona-sustituida propilamino, imidazol-etilamino, imidazol-propilamino), arilamino (fenilamino), alquilcarbamoilo

piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-ilo de R₉ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de metilo, etilo, metoxi, bencilo, tienilo-metilo, piridinilo-metilo, benzo[d][1,3]dioxol-6-ilo y 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-7-ilo

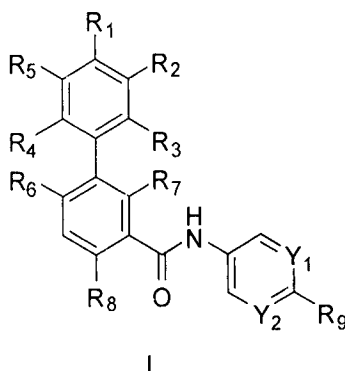
18

(dimetilcarbamoilo, i-butilaminocarbonilo), alquilsulfamoilo (propilaminosulfonilo, i-butilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilaminosulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, metoxipropilaminosulfonilo, metilsulfoniletilaminosulfonilo, imidazol sustituido propilaminosulfonilo, hidroxipropilaminosulfonilo, 2-hidroxipropilaminosulfonilo), o sulfonilo (metilsulfonilo, etilsulfonilo, aminosulfonilo, dimetilaminopropilsulfonilo, N-metil-piperazin-4-il-sulfonilo, morfolino-4-il-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo) (de página 17, línea 26, a página 18, línea 7), preferiblemente alcoxilo y o es 1-3 cuando R¹ es de la fórmula IIa (página 18, desde la línea 15), preferiblemente alquilo o haloalquilo cuando R¹ es de la formula IIb (página 19 desde la línea 15)

19

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo,
en donde:

Y_1 e Y_2 se seleccionan independientemente a partir de N y CH;

R_1 se selecciona a partir de ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} sustituido por halógeno, dimetil-amino, alquilo C_{1-6} -sulfanilo, y piperazinilo sin sustituir o sustituido con hasta 2 radicales de alquilo C_{1-6} ;

R_2 y R_5 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} sustituido por halógeno, y dimetil-amino;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} ;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, y alcoxilo C_{1-6} ; con la condición de que R_6 y R_7 no son ambos hidrógeno;

R_8 es hidrógeno;

R_9 se selecciona a partir de $-S(O)_2R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ y $-R_{11}$; en donde R_{11} se selecciona a partir de sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxozepan-4-ilo, piperidin-1-il, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-ilo; y R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxi-etilo,

en donde dicho sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-ilo de R_9 pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de

20

metilo, etilo, metoxi, bencilo, tienilo-metilo, piridinilo-metilo, benzo[d][1,3]dioxol-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-ilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, metilo, cloro, flúor, bromo, trifluoro-metilo, y metoxilo; con la condición de R₆ y R₇ no son ambos hidrógeno.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde:

R₁ se selecciona a partir de ciano, metilo, etilo, butilo terciario, propilo, isobutilo, isopropilo, isopropiloxilo, butoxilo, metoxilo, dimetil-amino, etoxilo, metil-sulfanilo, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxilo, y piperazinilo, sin sustituir o sustituidos con hasta 2 radicales de metilo;

R₂ y R₅ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, trifluoro-metilo, isopropiloxilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, y dimetil-amino; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, metilo, metoxilo, y ciano.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado a partir de:

N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;

[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-etoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-metil-sulfanil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-6-metil-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-etil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-terbutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-propil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isobutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

22

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-4'-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

bifenil-4-il-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4'-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-butoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6,3'-dimetil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-fluoro-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-bencil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-tiofen-3-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,4-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-fluoro-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-4-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-3-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,6-dimetoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-etoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-[1,4]-diazepan-1-il}-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-2-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-benzo-[1,3]-dioxol-4-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-trifluoro-metoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-cloro-5-trifluoro-metil-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,3-difluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,6-difluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-etil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-trifluoro-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-bencil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-3-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

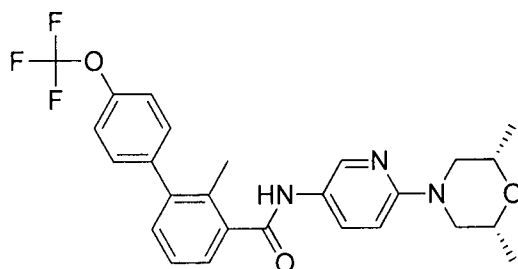
[6-(4-piridin-4-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-2-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

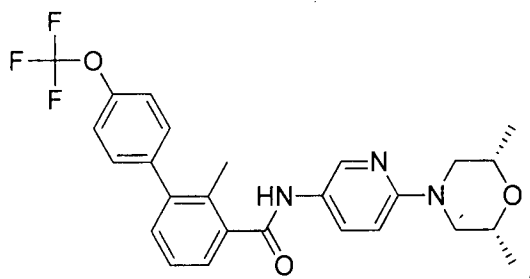
(R)-2-metil-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;

4'-ciano-2-metil-N-(6-sulfonil-morfolino-piridin-3-il)-bifenil-3-carboxamida;
(S)-4'-ciano-2-metil-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-bifenil-3-carboxamida;
(R)-6-cloro-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
4'-ciano-N-(6-(di-isobutil-amino)-piridin-3-il)-2-metil-bifenil-3-carboxamida;
4'-ciano-N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metil)-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-(bis(2-hidroxi-etil)-amino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(5-cloro-6-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(6-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(2-oxopiperazin-1-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida; y
N-(6-(1-etil-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

5. El compuesto N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:

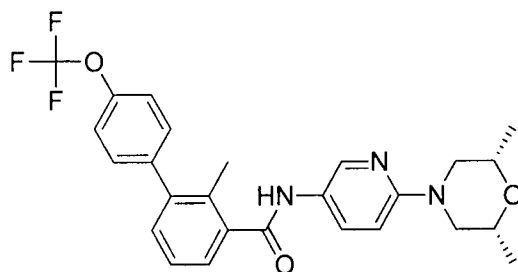


6. El compuesto de la Reivindicación 5, que es N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la Reivindicación 5, que es N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075420

Bogotá D.C., Julio 17 de 2014 - 14:57:08

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	66016	24/06/2014		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66808	25/06/2014		4.000.00
RECIBO DE CA	999999999	72122	09/07/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	72487	10/07/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	74984	16/07/2014		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

128.000.00

128.000.00

\$128.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117545- -00024-0000

Fecha: 2014-08-05 16:28:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 27

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

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

Julio 17 de 2014 - 14:57:10