

SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.

EXPEDIENTE	16147681
SOLICITANTE	EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
TRAMITE	PATENTE
EVENTO	REGISTRO
ACTUACION	RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N°38.422 del C.S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Eisai R&D Management Co., Ltd., por el presente, doy respuesta a su Oficio N°9478 del 27 de junio de 2017 en los siguientes términos:

1. En relación con el punto cuarto del Oficio (Reivindicaciones (Art.30 D 486, Art 22 PCT).

1.1. Afirma el Despacho que la reivindicación 1 no es concisa.

Con el objeto de ajustarnos a lo requerido por el Señor Examinador presentamos al final de este escrito un nuevo capítulo reivindicatorio.

1.2. Afirma el Despacho

“La reivindicación 17 no es clara pues el término “ cualquiera de las reivindicaciones” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención”

A ello respondemos así:

Solicitamos al Señor Examinador aclararnos porque la expresión “cualquiera de las reivindicaciones” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.

La antigua reivindicación 17 ahora reivindicación 11 resulta ser una reivindicación dependiente de todas y cada una de las reivindicaciones 1 a 10 del nuevo capítulo reivindicatorio que proponemos en este memorial de respuesta.

Queriendo ajustarnos al requerimiento del Señor Examinador, hemos modificado la nueva reivindicación 11 de la siguiente manera:

Nueva reivindicación 11

“Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cada una de las reivindicaciones 1 a 10.”

Con todo respeto solicitamos al Señor Examinador indicarnos porque no está clara la reivindicación para proceder de conformidad, si considera que persiste la falta de claridad a pesar de nuestra explicación.

2. En relación con el punto 6 del Oficio (Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

2.1. Afirma el Despacho:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos miméticos de giro inverso. El invento también se refiere a aplicaciones en el tratamiento de enfermedades cancerosas y a composiciones farmacéuticas que las comprenden (Pág. 1, Párrafo [0001]). Así mismo, el documento enseña compuestos que inhiben la señalización de la vía Wnt (Pág. 1, Párrafo [0014]).”

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados de D1 consiste en la presencia de un grupo azetidin sustituido con un grupo piperazina.”

“(...) Sin embargo, la utilización de un grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina para obtener compuestos con actividad anticancerígena, ya estaba divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos terapéuticos derivados de la familia de azetidina, el proceso para su preparación, composiciones que los contienen y sus usos (Col. 1, líneas 9-13).”

A continuación el Señor Examinador indica que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina del documento D2 en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual considera la reivindicación 1 obvia.

2.2. A ello respondemos así:

El artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 establece:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”

2.3. Por su parte, el Manual Andino de Patentes indica que,

“El Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica “

“... para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino que además exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los dos documentos”.

2.4. Por otra parte, la Guía para Exámen de Solicitudes de patente y modelos de utilidad en relación con la combinación de documentos enseña:

“... en el exámen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, pero solo si tal combinación fuese obvia para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente.”

2. 5. D1 no enseña o sugiere añadir el grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina, ó con alguno de los muchos compuestos terapéuticos derivados de la

familia de azetidina divulgados en D2, y viceversa, D2 no sugiere ni enseña la combinación del grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina, o de alguno de los compuestos terapéuticos derivados de la familia de azetidina con los compuestos divulgados en D1.

2.5.1 D2 se refiere a derivados de azetidínpropilperidina como antagonistas de taquicinas. Nótese que D2 también divulga otros compuestos que tienen un grupo 3-feniloaminoazetidín, un grupo 3-moflinoazetidín o un grupo 3-homo piperazíniloazetidín en vez de “un grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina.

2.5.2. De igual manera D2 no enseña ni sugiere una actividad terapéutica basada en la actividad moduladora de la vía de señalización Wnt por lo que una persona normalmente experta en la materia correspondiente no puede anticipar si la combinación del compuesto de D1 con un grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina pueda tener o no una actividad inhibitoria contra la vía de señalización Wnt.

2.5.3. En gracia de discusión, resulta imposible para un experto normal en la técnica escoger (entre los muchísimos compuestos derivados de la familia de la azetidina divulgados en D2) precisamente un grupo azetidín 3-(piperazín-1-il) para incorporarlo en una determinada posición en D1.

2.6. De igual manera, ninguno de los documentos D1 y D2 ejemplifica o siquiera refiere como compuesto preferente lo reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio que se propone al final de este escrito.

2.7. Esta combinación resulta obvia para el Señor Examinador, puesto que el ya conoce la presente invención, pero si realizara el esfuerzo de partir solo de D2 o D1 no estaría en capacidad de demostrar cual es la sugerencia o motivación que le llevaría a efectuar la combinación de D1 con D2, concretamente a combinar con D1, un compuesto específico tomado de la familia de azetidina.

2.8. El propio solicitante de esta solicitud de patente de invención cita a D1 como antecedente en la Descripción que radicamos el día siete (7) de junio de 2016 (Ver Subtítulo “Bibliografía de Patentes” en la página 2 de la Descripción, párrafo [006], línea 23), y además muestra una mejora sorprendente obtenida al incorporar un grupo azetidín sustituido con un grupo piperazina, como son una actividad terapéutica con base en la actividad moduladora de la vía de señalización Wnt (párrafo octavo de la Descripción, (“Problema Técnico”) y una mejorada solubilidad.

2.8.1. El compuesto 199 en D1 corresponde al Ejemplo Comparativo 1 de la Descripción de la presente invención.

2.8.2. La Tabla 4 de la presente invención, prueba que los valores IC_{50} de los compuestos reivindicados son por lo menos cincuenta veces más bajos que los compuestos que aparecen en el Ejemplo comparativo 1.

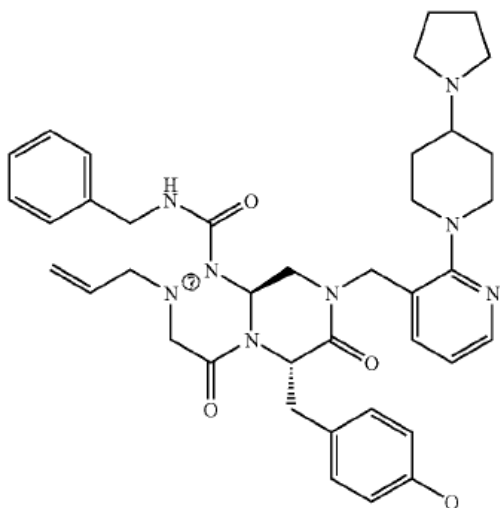
2.8.3. Al efecto, transcribimos lo pertinente, es decir el Ejemplo 199 acabado de mencionar, y lo radicado ante la Dirección de Nuevas Creaciones el día 07 de Junio de 2016:

Ejemplo 199 tomado de D1

199

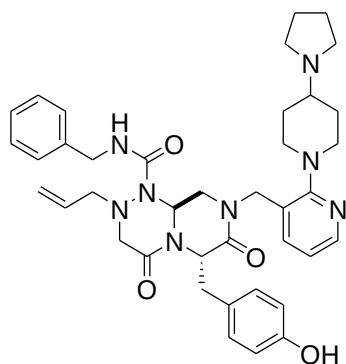
692.85
C39H48N8O4

25.9 ± 3.38



[Ejemplo comparativo 1] tomado de la presente invención

(6S,9aS)-N-Bencil-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxo-8-((2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida



[0262] [Tabla 4] tomada de la presente invención

	Ejemplo de ensayo 1 IC50 (μM)	Ejemplo de ensayo 2 (%)	Ejemplo de ensayo 3 (μM)	Ejemplo de ensayo 4 Pe (x 10 ⁻⁶ cm/seg)
Ejemplo 1	0.06	47	197	2.01
Ejemplo 2	0.29	58	200	1.32
Ejemplo 3	0.15	54	200	1.33
Ejemplo 4	0.06	44	199	2.03
Ejemplo 5	0.082	39	200	1.18
Ejemplo 6	0.25	55	195	1.27
Ejemplo 7	0.095	29	189	2.77
Ejemplo 8	0.2	40	195	2.3

Ejemplo 9	0.15	34	194	1.38
Ejemplo 10	0.044	28	184	3.75
Ejemplo 11	0.039	26	192	2.55
Ejemplo 12	0.096	38	188	0.87
Ejemplo 13	0.14	56	200	0.52
Ejemplo 14	0.27	69	197	0.39
Ejemplo 15	0.075	45	195	2.38
Ejemplo 16	0.22	63	195	0.89
Ejemplo 17	0.21	60	195	0.89
Ejemplo 18	0.32	37	200	1.13
Ejemplo 19	0.23	30	200	0.91
Ejemplo 20	0.061	23	197	2.17
Ejemplo 21	0.063	23	200	1.47
Ejemplo 22	0.18	43	200	0.57
Ejemplo 23	0.19	38	195	0.43
Ejemplo 24	0.077	26	200	1.91
Ejemplo de referencia 1	0.24	54	193	0.62
Ejemplo de referencia 2	0.33	51	195	0.65

Ejemplo de referencia 3	0.11	50	199	0.55
Ejemplo de referencia 4	0.15	34	198	0.68
Ejemplo de referencia 5	0.13	22	181	2.25
Ejemplo de referencia 6	0.19	28	190	1.7
Ejemplo 25	0.18			
Ejemplo 26	1.19			
Ejemplo 27	0.4	57	199	1.04
Ejemplo 28	0.38	55	198	0.95
Ejemplo 29	0.47	63	200	
Ejemplo comparativo 1	23.2	52.9	97	1.34
Ejemplo comparativo 2	0.33	0.6	122	0.85
Ejemplo comparativo 3				

2.8.4. Se pueden ver los resultados en el párrafo [255] “Ejemplo de Ensayo 1 de la presente invención, que a continuación se transcribe:

[0255] Ejemplo de ensayo 1: detección de la señal Wnt

pcDNA3.1(+) (invitrogen) se escindió con enzimas de restricción BglII y NotI, y se insertó un adaptador BEHKS que tiene una secuencia que figura a continuación (que contiene sitios de enzimas de restricción BglII, EcoRI, HindIII, KpnI, SacI y NotI), produciendo así un plásmido pNeo-HKS.

BEHKS-F 5'-gatctgaattcaagcttctcgagggtacctctagagagctcgc-3'
(SEQ ID NO: 1)

BEHKS-R 5'-ggccgcgagctctctagagggtaccctcgagaagcttgaattca-3'
(SEQ ID NO: 2)

Posteriormente, se insertó un fragmento que tiene una longitud de aproximadamente 2700 bp (que contiene una secuencia de respuesta a Wnt y un gen de luciferasa), que se preparó escindiéndose de un plásmido TOPglow contenido en un Kit de información TCF de TOPglow/FOPglow (Catálogo No. 17-366) con enzimas de restricción HindIII y KpnI, entre HindIII y KpnI en pNeo-HKS, produciendo así un plásmido pNeo-TOP. El plásmido pNeo-TOP se introdujo en una cepa celular renal derivada de un feto humano HEK293, posteriormente se seleccionó un compuesto utilizando G418, y posteriormente se estableció una cepa de clon celular mediante un método de dilución limitante. La cepa del clon celular se sometió a un ensayo de detección de señal Wnt.

La cepa de clon celular se subcultivó en un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que contiene un 10% de FBS, y en el ensayo se utilizaron células en

una fase de crecimiento. Las células se recolectaron utilizando tripsina-EDTA, se contó el número de células y posteriormente las células se volvieron a suspender en un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM que contenía un 10% de FBS para que el número de células fuera de 2×10^5 células/mL. Se agregó la suspensión celular en una placa de cultivo celular de 96 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd., número de producto: 655083) en una cantidad de 0.1 mL/pocillo y posteriormente se cultivó durante la noche en una incubadora con un 5% de CO₂ (37°C). Después del cultivo, una sustancia a probar, que se disolvió en DMSO se diluyó con un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM que contenía un 10% de FBS y 80 mM de LiCl para producir una solución de muestra. La solución de muestra (0.1 mL) se agregó en cada pocillo y posteriormente se cultivó en una incubadora con un 5% de CO₂ (37°C) durante la noche. Seis horas después de la adición de la solución de muestra, se removió un sobrenadante de cada pocillo y posteriormente se agregaron 50 µL de sustrato de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, número de producto: E2620). La placa se colocó en un mezclador de placas durante varios segundos y posteriormente se midió la emisión de luz desde cada pocillo utilizando un lector de placas multietiqueta EnVision™ (PerkinElmer Co., Ltd.). La tasa de activación de la señal Wnt (%) de cada pocillo fue determinada y se calculó una concentración (IC₅₀) necesaria para inhibir la actividad de señalización Wnt de una sustancia de interés en un 50%, donde la luminosidad de un pocillo a la cual no se agregó solución de muestra y se agregó LiCl y se definió como una actividad de señalización Wnt del 100% y la luminosidad de un pocillo al cual no se agregó solución de muestra LiCl se definió como una actividad de señalización Wnt del 0%. De los resultados del ensayo se demostró que el compuesto de conformidad con la

presente invención inhibió una señal Wnt y se aplicó como un agente terapéutico para enfermedades que incluyen cáncer y fibrosis.

2.8.5. Este resultado significa que los compuestos reivindicados en la presente invención tienen una actividad inhibitoria mucho mayor que la que muestran los compuestos divulgados en D1.

2.8.6. Adicionalmente, la solubilidad en agua de los compuestos reivindicados es aproximadamente dos veces más alta que los compuestos del Ejemplo Comparativo 1 (Ver los resultados del Ejemplo de Ensayo 3).

3. No obstante que se reconoce sin ningún reparo la autonomía de ese Despacho para decidir sobre la patentabilidad, hacemos notar que la presente invención fue concedida en Estados Unidos de Norteamérica com US9174998 B2 y en Japon como JP 6085040 B2

3.1. Por otra parte observamos que el informe de búsqueda internacional ni siquiera mencionó a D1 o D2

4. Afirma el Despacho:

“Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-6 y 17 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas”

“La reivindicación 17 es afectada por el documento D2 el cual revela composiciones farmacéuticas (Col. 42, Reiv. 21)”

A ello respondemos así:

Puesto que las reivindicaciones 1 a 10 del nuevo capítulo reivindicatorio son inventivas lo es también la reivindicación 11 dependiente (antigua reivindicación 17)

ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de solicitud de nuevo exámen de patentabilidad.

3. Recibo de pago por concepto de una reivindicación adicional.

De esta manera dejo contestado el requerimiento solicitando se conceda la patente de invención de la referencia por ajustarse a los requisitos legales de la Decisión 486, por ser novedosa, poseer nivel inventivo y ser susceptible de aplicación industrial.

Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,

GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667
hernandonannetti@gmail.com

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S, 9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-

dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-yl)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-

4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo, y,

Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

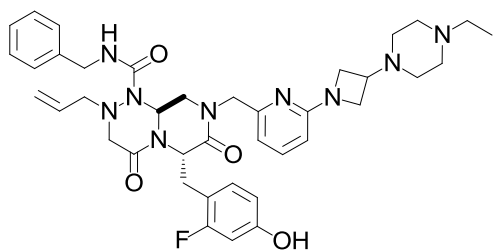
(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

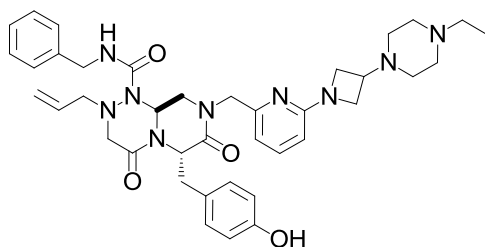
Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo, y

Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.

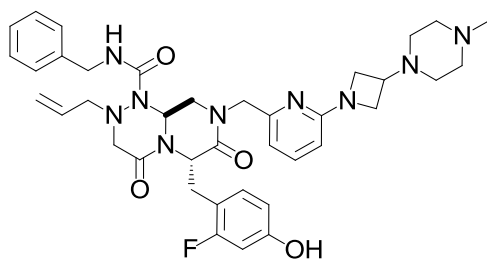
3. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



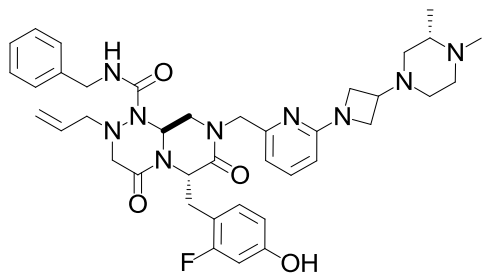
4. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



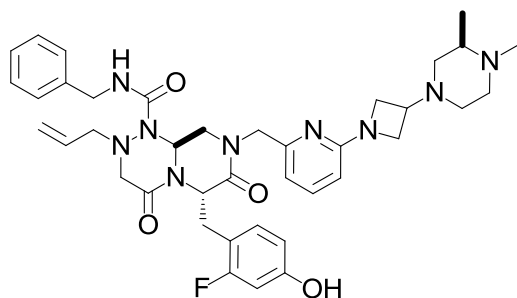
5. (6*S*,9*aS*)-*N*-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



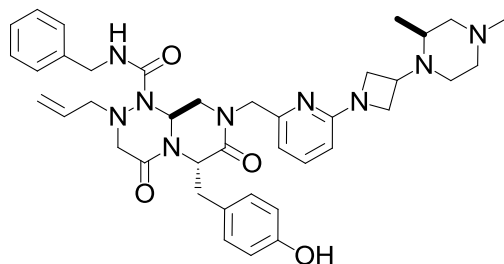
6. (6*S*,9*aS*)-*N*-Bencil-8-((6-(3-((3*S*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



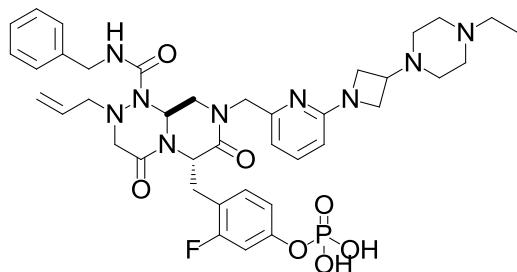
7. (6*S*,9*aS*)-*N*-Bencil-8-((6-(3-((3*R*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



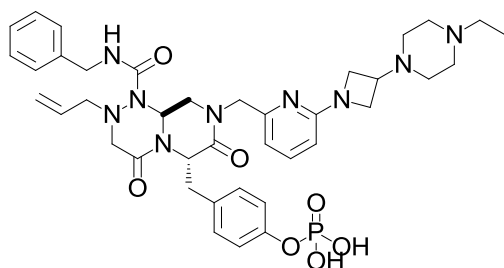
8. (6S, 9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



9. Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S, 9aS)-1-(Bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-yl)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



10. Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(Bencilcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cada una de las reivindicaciones 1 a 10.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16147681
Recibo: 17-87405
Fecha: 30/10/2017

GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA
CC: 19.397.479
Pago PSE No: 124787
CUS: 290995030

Patente PCT
COMPUESTO DE
(6S,9AS)-N-BENCIL-6-[(4-HIDROXIFENIL)METIL]-4,7-DIOXO-8-({6-[3-(PIPERAZIN-1-IL)AZETIDIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL}METIL)-2-(PROP-2-EN-1-IL)-OCTAHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-C][1,2,4]TRIAZINA-1-CARBOXAMIDA.

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400