

Doctora María José Lamus

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0005218**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Compuestos de quinolin-ciclohexil amida que modulan la enzima oxidorreductasa indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y composiciones que comprenden tales compuestos”*

Solicitante: Flexus Biosciences, Inc

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 2250. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 28 de junio de 2019:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Considera su Despacho que la reivindicación 1 no es concisa por dos razones:

1) *Cuando menciona en las definiciones de las sustituciones de alquilo que: "en donde los sustituyentes opcionales de los radicales alquilo se seleccionan de...."....(..).. no dice nada de los sustituyentes sobre las definiciones de "quinolinilo", "cicloalquilo" ni "cicloheteroalquilo" y no puede atribuirse esa definición anteriormente mencionada a las estructuras cíclicas y heterocíclicas que no están contempladas en la definición de alquilo, porque son estructuralmente distintas.*

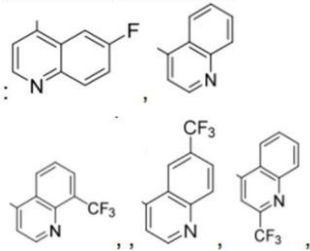
- Con el objeto de atender a la anterior se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, el examinador podrá notar que se modificó la reivindicación 1, en la cual se eliminó las definiciones objetadas.

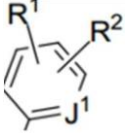
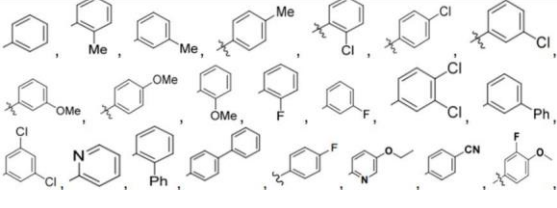
2) Porque luego de revisar los compuestos que demuestran actividad en las tablas de las páginas 345 a 353, se encuentra que únicamente hay sustento de dicha actividad sobre HEK humana IDO-1.

Su Despacho sugiere ajustar la materia de las reivindicaciones de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

- Respetuosamente, mi representada no está de acuerdo no está de acuerdo con la afirmación del examinador y argumenta que la afirmación del examinador se limita actualmente a la mera especulación y que no hay evidencia o razón de por qué los compuestos que caen bajo las presentes reivindicaciones no deberían tener actividad IDO. En ausencia de tal racionalización, la carga de la prueba se ha trasladado al examinador.

No obstante, lo anterior y únicamente con el fin de acelerar el proceso de la presente invención, se modificó la reivindicación 1 de la manera sugerida por el examinador. También hemos realizado modificaciones a las reivindicaciones dependientes para alinearlas con la reivindicación 1 modificada.

Sustituyente	Sugerencia del examinador	Nuestra modificación y sustento
D	N, C, -CH(OH)-	N, C, -CH(OH)-
E	N, C	N, C
n	1	1
V	enlace	enlace
G	Quinolinilo, de tal forma que sería solamente sustentado por: 	Se adoptó la sugerencia del examinador

T	-C(CH ₃)H-, -CH(CH ₂ CH ₃)-	-C(CH ₃)H-, -CH(CH ₂ CH ₃)-
B	NH	NH
A	-C(O)-	-C(O)-
		Se adoptó la sugerencia del examinador.

Reivindicaciones 10 a 16

Su Despacho menciona que las reivindicaciones 10 a 16 no son claras ni concisas cuando mencionan: "y al menos un agente terapéutico adicional....(....)....", ya que al pretender proteger todas estas familias de compuestos se podrían presentarse múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en la descripción.

El examinador requiere que se delimite la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.

- Con el objeto de atender a la anterior observación las reivindicaciones 10-16 se modificaron de tal forma que incluyen dos o más limitaciones en una reivindicación, y de esta forma se precisa mejor la invención.

Adicionalmente, tal como lo menciona la Guía¹ para examen de solicitudes de patente de invención y modelos de utilidad en la página 94:

Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el objeto de la invención, es “el nuevo compuesto” y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar

¹ Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, SIC, Bogotá, 2014

composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.

De lo anterior es claro que el solicitante no está obligado a usar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones específicas que contienen el nuevo compuesto porque "la solución proporcionada por la invención" es el nuevo compuesto.

Por lo anteriormente expuesto solicitamos a su Despacho que acepte las reivindicaciones las reivindicaciones modificadas 10 a 14.

1.2 Descripción

El examinador menciona que la descripción de la presente solicitud no es clara, porque en la página 345 señala que: "Los compuestos con una IC50 mayor que 50 nM se muestran con (+), compuestos con una IC50 inferior a 50 nM se muestran con (++) y aquellos con una IC50 inferior a 5 nM se muestran con (+++), pero posteriormente viene la tabla y allí los compuestos no están definidos como se dice anteriormente sino con valores de "A<0.05, b<0.250, c<2.0" y no se describe esos números en qué unidades de medidas están. Inclusive la tabla contiene algunas letras de las cuales tampoco se encuentra definición, como por ejemplo V y Nt. Por lo anterior parece que se cometen varios errores en la tabla y se requiere realizar las aclaraciones necesarias.

Con el objeto de atender a la anterior observación presento la página 345 modificada, así como las páginas siguientes donde se muestra de manera correcta la tabla relacionada con HEK humana IDO-1.

El párrafo citado por su Despacho correspondía a un error en la traducción del texto en español. El párrafo correcto es el que corresponde al [507] de la solicitud internacional (WO 2016/073774), el cual se lee en inglés de la siguiente forma:

Activity for compounds described herein is provided in Figure 1, wherein potency levels are provided as follows: (Potency: IDO IC50: A < 0.05 μ M; B < 0.25 μ M; C <2 μ M)

y su traducción en español es la siguiente:

La actividad para los compuestos descritos en este documento se proporciona en la Figura 1, en la que los niveles de potencia se proporcionan de la siguiente manera: (Potencia: IDO IC₅₀: A < 0.05 μ M; B < 0.25 μ M; C < 2 μ M).

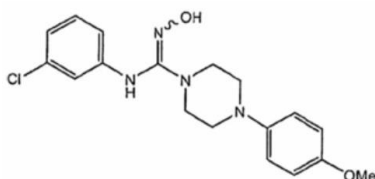
En este párrafo se describe los valores con sus unidades de medidas.

Con relación a las letras de las cuales no se encuentra definición como son la V y la Nt, aclaramos a su Despacho que esto correspondía a un error tipográfico. En las páginas modificadas se eliminó estas letras. De esta manera se da por superada la anterior observación.

1.3 Nivel Inventivo

El examinador menciona que el documento WO2007095050 "*N-Hydroxyguanidines as modulators of indoleamine 2,3-dioxygenase*" (**D7**) afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 16 de la presente invención.

En particular, el examinador sostiene su objeción de nivel inventivo de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio debido al compuesto de la página 30 del documento **D7** (WO2007095050):



El examinador afirma que los compuestos del documento D7 son "muy cercanos" a la presente invención y que no hay evidencia de que el enlazador A-B-T proporcione un efecto técnico ya que no hay "comparación" entre el estado de la técnica y la presente invención.

- Al respecto, respetuosamente mi representada considera que el examinador está basando incorrectamente el análisis de nivel inventivo en una comparación entre el estado de la técnica citado por el examinador y lo que el solicitante "debería haber hecho". La invención reivindicada debe evaluarse a partir del estado de la técnica y el problema técnico objetivo en lugar de requerir una mejora técnica en relación con el estado de la técnica.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, como mínimo, los compuestos reivindicados difieren del compuesto del documento **D7** en la reivindicación 1, que requiere que B sea un -C (O), mientras que D7 requiere que B forme el grupo CN(OH) central de una hidroxiguanadina. Como se argumentó anteriormente, el documento D7 no ofrece ninguna sugerencia o enseñanza de que el CN(OH) del grupo de hidroxiguanadina como un sustituyente pueda modificarse o reemplazarse fácilmente, **cada compuesto reivindicado y ejemplificado** en D7 contiene, como mínimo, una hidroxiguanadina con un grupo CN (OH) (por favor ver, por ejemplo, la reivindicación 1 y los ejemplos 1-19). En ninguna parte del documento D7 se sugiere que las modificaciones al grupo CN (OH) fueran deseables o efectivas.

Además, como lo puede observar su Despacho, la Solicitante ha modificado las reivindicaciones según lo sugerido por el Examinador para rastrear de cerca aquellos compuestos que, según el Examinador, encuentran sustento en el ensayo biológico de los Ejemplos. Estas modificaciones distinguen además los compuestos reivindicados de los divulgados en el documento **D7**. Específicamente, los compuestos reivindicados actualmente requieren que T sea C (CH₃) H o CH (CH₂CH₃), mientras que D7 no incluye un equivalente para T (es decir, T es un enlace). Además, los compuestos reivindicados actualmente requieren que G sea uno de los seis quiniolinilos definidos, lo que distingue aún más los compuestos reivindicados de los compuestos de D7. Ciertamente, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en D7 para hacer el complemento completo de modificaciones que serían necesarias para llegar a los compuestos reivindicados.

Además, aunque el documento **D7** describe varios ensayos (ver Ejemplos A-E), el documento **D7** no proporciona datos, *in vitro* o de otro tipo, para respaldar la hipótesis de que los compuestos de hidroxiguanadina descritos en realidad inhiben la IDO. ***En particular, el documento D7 no presenta ningún dato IC_{50} del ensayo IDO basado en células HeLa descrito en el ejemplo B. Los ejemplos C-D describen ensayos meramente esperados.***

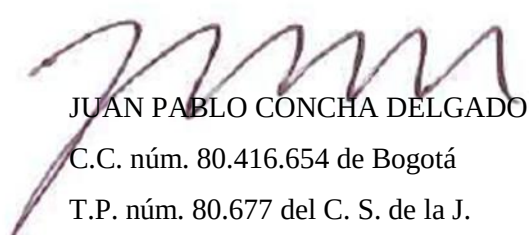
Sin evidencia confirmatoria de que esos compuestos sean biológicamente efectivos, no es razonable suponer que un experto en la materia hubiera predicho que las modificaciones estructurales propuestas conducirían a compuestos inhibidores de IDO.

En contraste, el solicitante ha demostrado que los presentes compuestos reivindicados son inhibidores de IDO.

Finalmente, la presente invención proporciona datos de actividad *in vitro* que respaldan el género reivindicado. Por ejemplo, la tabla en página 345 y siguientes demuestra que los compuestos reivindicados tienen actividad *in vitro* contra HEK IDO-1 humano con valores IC_{50} contundentes de, como mínimo, $<2 \mu M$. Estos ejemplos proporcionan evidencia biológica contundente de la potencia HEK Human IDO-1 de los compuestos reivindicados.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

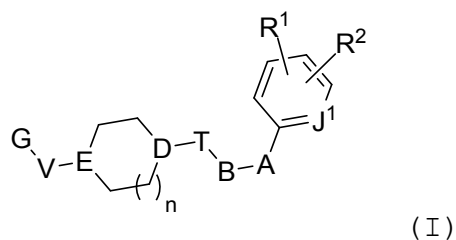


JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 14 reivindicaciones
 - Páginas corregidas de la descripción 345-354,
 - Pago de examen de patentabilidad.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS AGOSTO 2019**SOLICITUD DE PATENTE No. NC2017/0005218**

1. Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I):



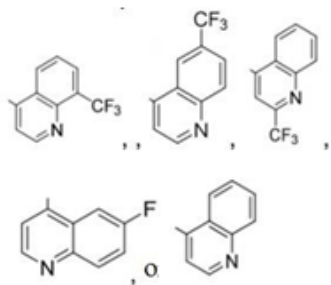
o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde, el subíndice n es 1;

A es C(O);

B es NH;

T es C(CH₃)H o CH(CH₂CH₃);

G es

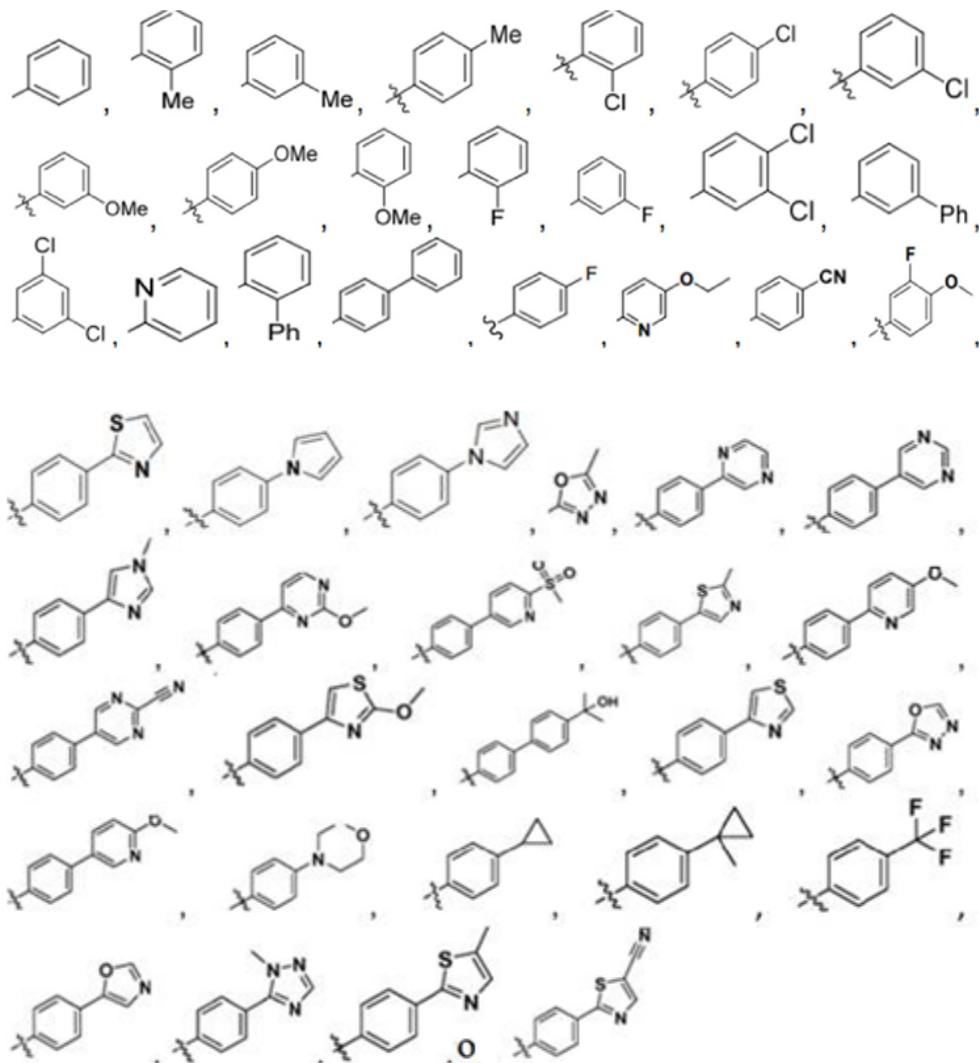


D es N, C o CH(OH);

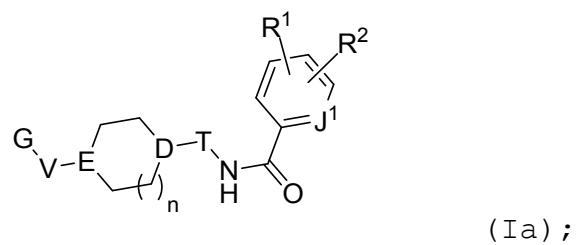
E es N o C;

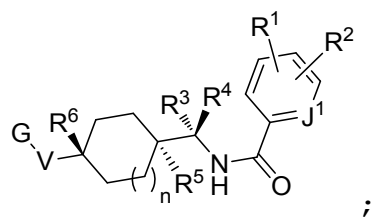
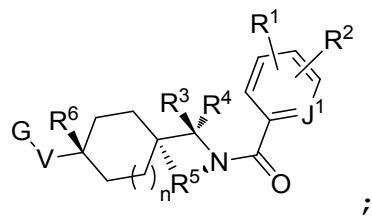
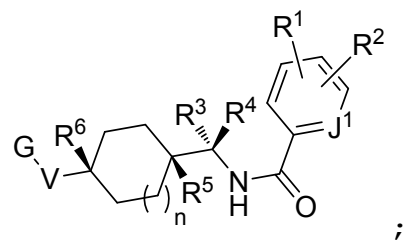
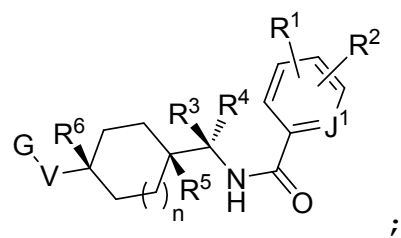
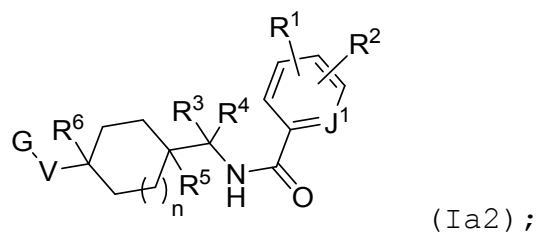
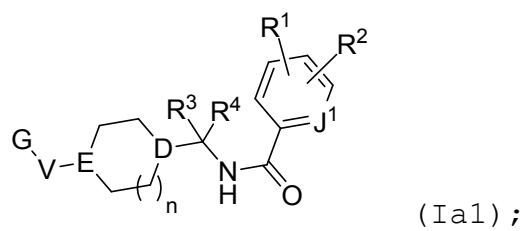
V es un enlace;

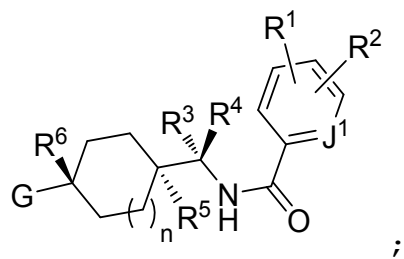
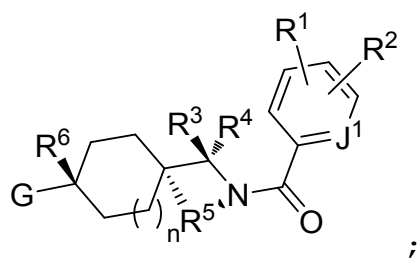
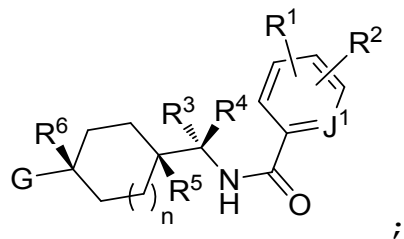
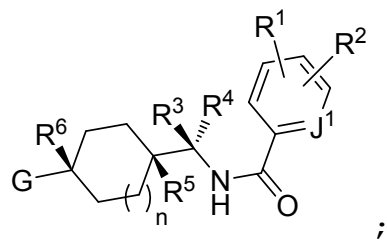
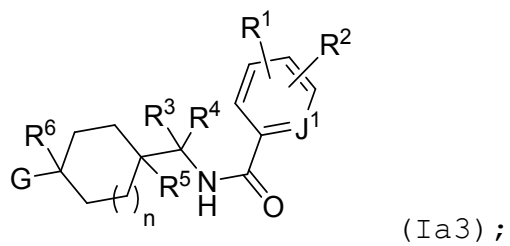
J^1 , R^1 y R^2 son



2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:







3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-2-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-3-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-2-metoxibenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-3-metoxibenzamida;

2-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

2-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3,4-dicloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

4-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida;

3,5-dicloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-4-metoxibenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((S)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((S)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-((R)-1-(cis-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)picolinamida;

(R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)-N-
metiletanamina;

N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida;

N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil) but-3-en-1-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s, 4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)but-3-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

N-1-((1S,4S)-4-(quinolin-3-il) ciclohexil)propil)-
[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-(1-((1R,4R)-4-(quinolin-3-il) ciclohexil)propil)-
[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((S)-1-((1s,4R)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1r,4R)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((S)-1-((1r,4S)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(cis-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(cis-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(trans-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(trans-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

N-(1-((1s,4s)-4-(6-(trifluorometil) quinolin-4-
il)ciclohexil)propil)bifenil-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(pirazin-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(pirimidin-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(6-metilsulfonil)piridin-3-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metiltiazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)benzamida;

4-(2-cianopirimidin-5-il)-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metoxitiazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-4
carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(tiazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-morfolinobenzamida;

4-ciclopropil-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)

ciclohexil)etil)-4-(1-metilciclopropil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(oxazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metiltiazol-2-il)benzamida;

4-(5-cianotiazol-2-il)-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

4-cloro-N-(1-((1s,4s)-4-(6-(trifluorometil)
quinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

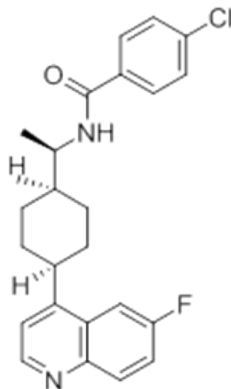
4-(1H-pirrol-1-il)-N-(1-((1s,4S)-4-(6-
(triflorometil) quinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

N-(1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)-
4-(tiazol-2-il)benzamida; o

N-(1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)bi-fenil-4-carboxamida;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

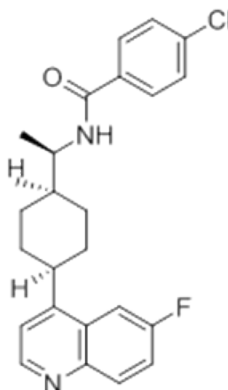
5. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 que es 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 que es una sal farmacéuticamente aceptable de 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el compuesto es 4-cloro-N-((R)-1-

((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de 4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida.

10. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional, en el que el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico en donde el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de LAG-3, un agonista de CD137, un agonista de GITR, un agonista de OX40, un antagonista de OX40L, un agonista o antagonista de CD40, un agonista de CD27, un antagonista de BTLA, un antagonista de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor

de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el antagonista de CTLA-4 es ipilimumab.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el antagonista de PD-1 es nivolumab.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 11 o 12, que además comprende al menos un agente quimioterapéutico.

14. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es BMS-986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, BMS-986156, tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF-05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0005218

Recibo: 19-68930

Fecha: 15/08/2019

JUAN PABLO CONCHA DELGADO

CC: 80.416.654

Pago PSE No: 316559

CUS: 482644592

Patente PCT

COMPUESTOS QUE MODULAN LA ENZIMA OXIDORREDUCTASA INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA (IDO) Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LOS COMPUESTOS?

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	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600

Los valores IC_{50} del compuesto se calcularon usando los recuentos de 500 nM de un tratamiento estándar de referencia como inhibición al 100% y recuentos de no compuesto, pero tratamiento de DMSO como inhibición de 0%.

La actividad para los compuestos descritos en este documento se proporciona en la Figura 1, en la que los niveles de potencia se proporcionan de la siguiente manera: (Potencia: IDO IC_{50} : A < 0.05 μ M; B < 0.25 μ M; C < 2 μ M)

Los resultados de los ensayos de IDO se muestran en la siguiente tabla.

HEK humana IDO-1

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
40	C
41	B
42	C
43	C
44	A
45	C
46	C

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
59	A
60	A
61	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	C

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
75	B
76	C
77	B
78	C
79	A
80	C
81	C
84	C
86	B
87	B
88	C
89	B
90	C
91	B
92	C
93	C
97	B
119	A
120	A
121	B
122	B

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
123	B
124	A
125	B
130	B
131	B
139	C
140	
144	C
145	C
146	C
147	C
148	C
149	B
157a	B
157b	A
157c	C
157d	C
157e	C
158a	A
158b	A
158c	A

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
158d	A
158e	C
159a	A
159b	B
159c	A
159d	A
159e	C
160a	A
160b	C
160c	C
160d	B
160e	A
161a	C
161b	A
161c	B
161e	C
163	A
164a	B
164b	A
164c	A
164d	A

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
165a	C
165b	A
165c	A
165d	A
176	A
178	B
194	A
195	A
196	A
197	B
198	A
199	C
200	B
201	B
202	A
203a	C
203b	B
203c	A
203d	A
207	A
208	B

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
209	B
210	B
211	B
212	C
213	A
214	B
215	C
216	B
217	C
218	C
219	B
220	B
221	A
222	C
223	A
224	B
225	
226	C
227	C
228	C
229	

Ejemplo N.º	Bioactividad A<0.05, b<0.250, c<2.0
230	A
231a	B
231b	C
231c	C
231d	C
231e	A
232	
233	A
234	A
235	A
236	A
237	C
238	A
239	A
240	C
241	A
242	B
243	A
244	A
245	A
246	B

Ejemplo N.º	Bioactividad $A < 0.05$, $b < 0.250$, $c < 2.0$
247	A
248	A
249	A
250	A
251	B
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	
258	A
259	
260	
261	
262	
263	

Se describen en la presente modalidades particulares de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Después de leer lo anterior, la descripción, variaciones de

las modalidades descritas se volverán obvias para los individuos que trabajan en el arte y se espera que los expertos en el arte puedan emplear tales variaciones de ser