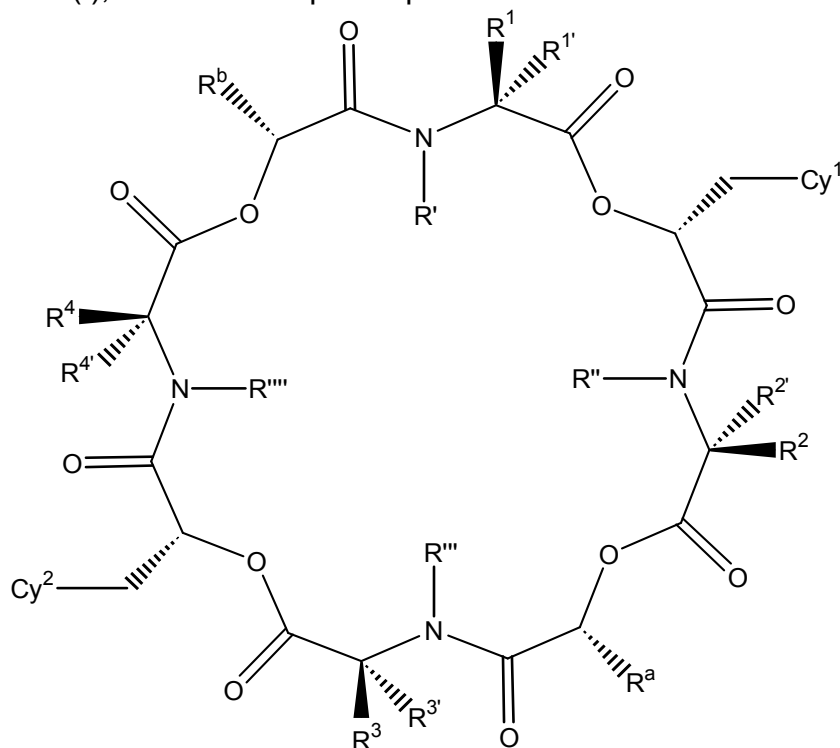


REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto depsipéptido cíclico CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo:



(I)

donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o naftilo, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno, cada uno de los cuales está no-sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, R⁵R⁶NC(O)-, cicloalquilo C₃-C₈, y heterociclilo de 3 a 7 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dichos sustituyentes cicloalquilo, y heterociclilo de Cy¹ y Cy² están no-sustituidos o pueden estar sustituidos en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados

entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃;

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, o haloalquilo C₁-C₃; o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo C₃-C₆ cíclico;

R¹, R², R³ y R⁴ son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R^a y R^b son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

(a) R¹ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃ está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido con uno o más halógenos; y R^{1'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

R¹ y R^{1'} juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴ y R^{4'} son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₈ o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno; o

(b) R² es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃ está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido con uno o más halógenos; y R^{2'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

R² y R^{2'} juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R¹, R^{1'}, R³, R^{3'}, R⁴ y R^{4'} son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno; o

(c) R^3 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido con uno o más halógenos; y $R^{3'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^3 y $R^{3'}$ juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(d) R^4 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido con uno o más halógenos; y $R^{4'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^4 y $R^{4'}$ juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 y $R^{3'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más halógenos; o

(e) R^1 y R^2 son en forma independiente entre alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ y/o $R^{2'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^2 y $R^{2'}$ juntos en forma independiente forman una

cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^3 , $R^{3'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más halógenos; o

(f) R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ y/o $R^{3'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^2 , $R^{2'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(g) R^1 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^2 , $R^{2'}$, R^3 y $R^{3'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(h) R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo

carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{2'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 , $R^{1'}$, R^3 y $R^{3'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(i) R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{2'}$ y/o $R^{3'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 , $R^{1'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(j) R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{3'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^3 y $R^{3'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una

cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(k) R^1 y R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ y/o $R^{2'}$ y/o $R^{3'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(l) R^2 y R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{2'}$ y $R^{3'}$ y $R^{4'}$ son hidrógeno; o

R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^1 y $R^{1'}$ son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(m) R^1 y R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo

carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ /o $R^{3'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^2 y $R^{2'}$ son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(n) R^1 y R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ /o $R^{2'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^3 y $R^{3'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , o alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno; o

(o) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros puede estar además sustituido en forma independiente con uno o más halógenos; y $R^{1'}$ /o $R^{2'}$ /o $R^{3'}$ y/o $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^2 y $R^{2'}$ juntos y/o R^3 y $R^{3'}$ juntos y/o R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar

un anillo.

2. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(e) R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí alquilo C_1 - C_3 sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son hidrógeno; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos o R^2 y $R^{2'}$ juntos, o R^1 y $R^{1'}$ juntos y R^2 y $R^{2'}$ juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^3 , $R^{3'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , o alquilo C_1 - C_8 sustituido con halógeno; o

(f) R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí alquilo C_1 - C_3 sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y $R^{1'}$ y $R^{3'}$ son hidrógeno; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos o R^3 y $R^{3'}$ juntos, o R^1 y $R^{1'}$ juntos y R^3 y $R^{3'}$ juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^2 , $R^{2'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , o alquilo C_1 - C_8 sustituido con halógeno; o

(g) R^1 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1 - C_3 sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y $R^{1'}$ y $R^{4'}$ son hidrógeno; o

R^1 y $R^{1'}$ juntos o R^4 y $R^{4'}$ juntos, o R^1 y $R^{1'}$ juntos y R^4 y $R^{4'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R^2 , $R^{2'}$, R^3 y $R^{3'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 -

C₈, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno; o

(h) R² y/o R⁴ son en forma independiente entre sí alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y R^{2'} y R^{4'} son hidrógeno; o

R² y R^{2'} juntos o R⁴ y R^{4'} juntos, o R² y R^{2'} juntos y R⁴ y R^{4'} juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R¹, R^{1'}, R³ y R^{3'} son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno; o

(i) R² y R³ son en forma independiente entre sí alquilo C₁-C₃ sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y R^{2'} y R^{3'} son hidrógeno; o

R² y R^{2'} juntos o R³ y R^{3'} juntos, o R² y R^{2'} juntos y R³ y R^{3'} juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R¹, R^{1'}, R⁴ y R^{4'} son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno; o

(j) R³ y R⁴ son en forma independiente entre sí alquilo C₁-C₃ sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de entre 3 y 8 miembros; y R^{3'} y R^{4'} son hidrógeno; o

R³ y R^{3'} juntos o R⁴ y R^{4'} juntos, o R³ y R^{3'} juntos y R⁴ y R^{4'} juntos forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo; y

R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno.

3. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE uno, dos, tres o cuatro de R¹ a R⁴ son metileno o

metileno sustituido con uno o dos átomos de halógeno, que además está sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo; y los otros de R¹ a R⁴ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo sustituido con halógeno.

4. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE uno o ambos R¹ y R³ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₁-C₈, sustituido en forma independiente con uno o más halógenos.

5. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE R¹ y R³ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₂-C₆, o alquilo C₂-C₆ sustituido con fluoro.

6. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R¹ y R³ se seleccionan ambos en forma independiente entre alquilo C₃-C₅ sustituido en forma independiente con un fluoro.

7. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, CARACTERIZADO PORQUE R¹ y R³ son ambos -CH₂-CF(CH₃)₂.

8. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las

reivindicaciones 4-6, CARACTERIZADO PORQUE R^1 y R^3 son iguales.

9. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, CARACTERIZADO PORQUE uno o ambos $R^{1'}$ y $R^{3'}$ son H.

10. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-9, CARACTERIZADO PORQUE uno o ambos R^2 y R^4 es alquilo C_1-C_3 sustituido con un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; donde dicho anillo carbocíclico de entre 3 y 8 miembros puede estar sustituido con uno o más halógenos.

11. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-10, CARACTERIZADO PORQUE uno o ambos R^2 y R^4 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 está sustituido con un anillo cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros; donde dicho anillo cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros además puede estar sustituido con uno o más fluoros.

12. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-11, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales está sustituido con un anillo cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclohexilo, donde dicho anillo cicloalquilo además puede estar sustituido con uno o más halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_3 , o haloalcoxi C_1-C_3 .

13. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-12, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí metilo, sustituido con un grupo cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

14. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-13, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí metilo, sustituido con ciclopropilo.

15. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-14, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son CH_2 -ciclopropilo.

16. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-15, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son iguales.

17. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-16, CARACTERIZADO PORQUE R^1 y R^3 son H.

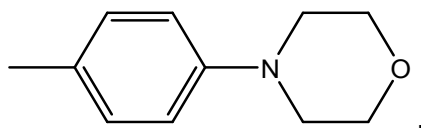
18. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-17, CARACTERIZADO PORQUE R' , R'' , R''' y R'''' son cada uno metilo.

19. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-18, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente entre sí fenilo o piridilo, donde dicho fenilo o piridilo está sustituido

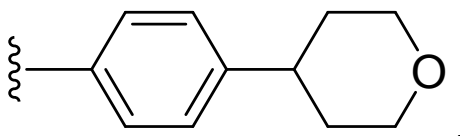
con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro, terc-butilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con fluoro, y heterociclilo de 3 a 7 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de oxígeno y nitrógeno.

20. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-19, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente entre sí fenilo sustituido con piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo.

21. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-20, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son



22. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-20, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son



23. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 4-22, CARACTERIZADO PORQUE R^a y R^b son metilo.

24. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1,

CARACTERIZADO PORQUE:

R^1 y R^3 son alquilo C_3-C_5 o alquilo C_3-C_5 sustituido con fluoro;

R^2 y R^4 son en cada caso metilo el cual está sustituido con un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros;

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ son H;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí alquilo C_1-C_3 ;

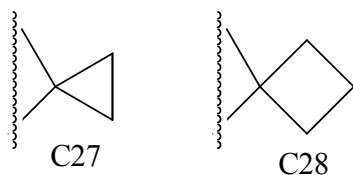
Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente entre sí fenilo sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con halógeno, heterociclilo de 3 a 7 miembros teniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, azúfre o nitrógeno o heterociclilo de 3 a 7 miembros teniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, azúfre o nitrógeno sustituido con halógeno; y

R^a y R^b son en forma independiente alquilo C_1-C_3 .

25. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

R^1 y R^3 son alquilo C_3-C_5 o alquilo C_3-C_5 sustituido con fluoro;

R^2 junto con $R^{2'}$ y R^4 junto con $R^{4'}$ son en de forma independiente C27 o C28:



$R^{1'}$ y $R^{3'}$ son H;

R' , R'' , R''' y R'''' son de forma independiente entre si alquilo C_1-C_3 ;

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente entre sí fenilo sustituido con halógeno,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con halógeno, heterociclilo de 3 a 7 miembros teniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno o heterociclilo de 3 a 7 miembros teniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con halógeno; y

R^a y R^b son en forma independiente alquilo C₁-C₃.

26. El depsipéptido cíclico antihelmítico de la reivindicación 24 o 25, CARACTERIZADO PORQUE:

R¹ y R³ se seleccionan ambos en forma independiente entre 2, 2 dimetilpropil o 2-metilpropil sustituido con fluoro,

R', R'', R''' y R'''' son entre sí CH₃; Cy¹ y Cy² son en forma independiente entre sí fenilo sustituido con fluoro, terc-butilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido por fluoro o un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en: piperidinilo, piperidinilo sustituido con fluoro, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y

R^a y R^b son CH₃.

27. El depsipéptido cíclico antihelmítico de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE:

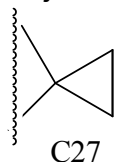
R¹ y R³ son -CH₂-CF(CH₃)₂.

28. El depsipéptido cíclico antihelmítico de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE:

R² y R⁴ son -CH₂-ciclopropilo.

29. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 27,
CARACTERIZADO PORQUE:

R^2 junto con $R^{2'}$ y R^4 junto con $R^{4'}$ son C27:

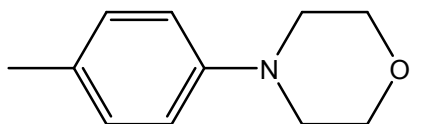


30. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las
reivindicaciones 27 a 29, CARACTERIZADO PORQUE:

Cy^1 y Cy^2 son fenilo sustituido con morfolino.

31. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 30,
CARACTERIZADO PORQUE:

Cy^1 y Cy^2 son:

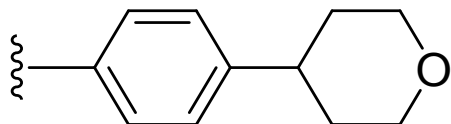


32. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las
reivindicaciones 27 a 29, CARACTERIZADO PORQUE:

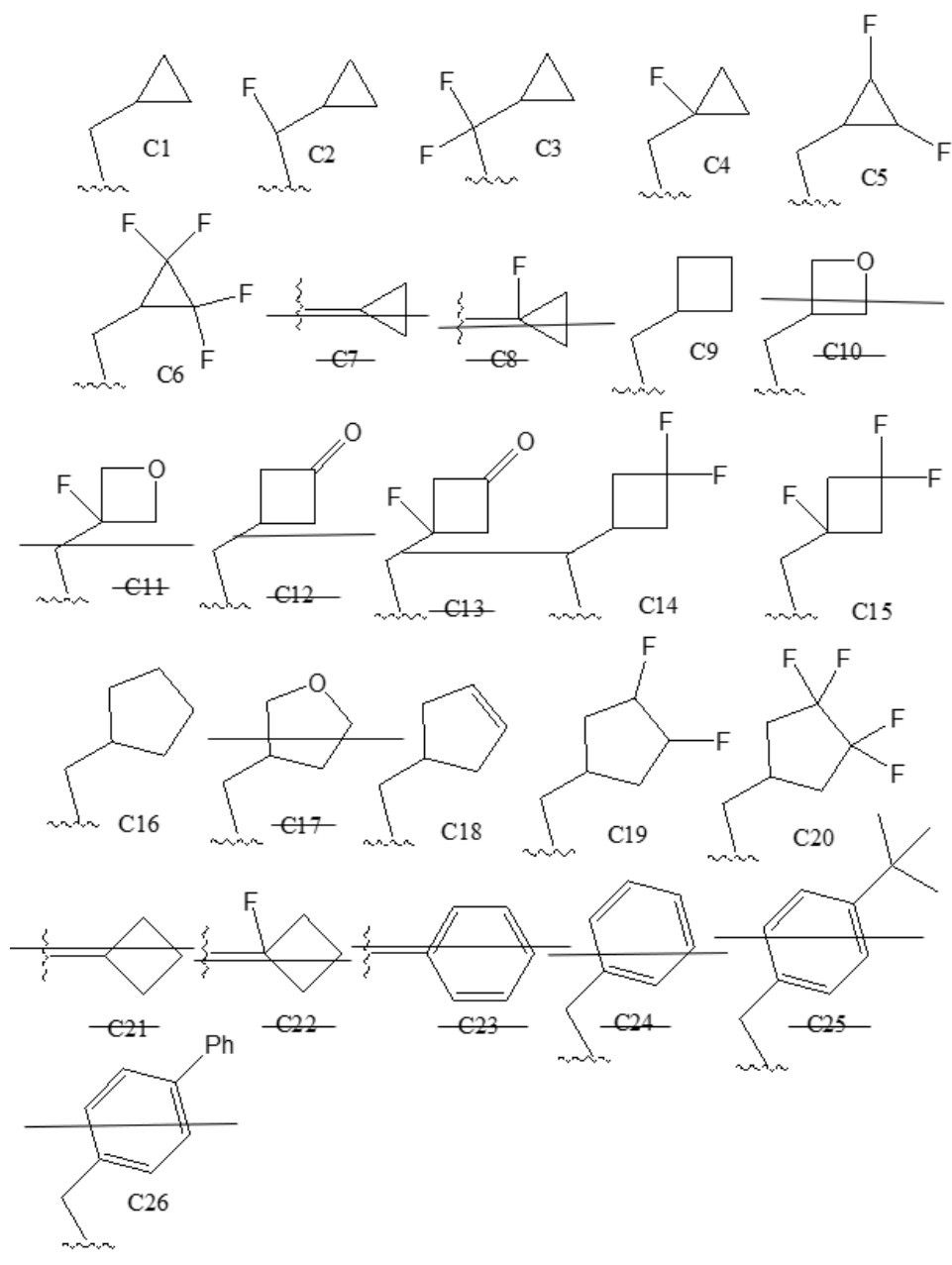
Cy^1 y Cy^2 son fenilo sustituido con tetrahidropiranilo.

33. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 32,
CARACTERIZADO PORQUE:

Cy¹ y Cy² son:



34. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE uno, dos, tres o cuatro de R¹, R², R³ y R⁴ son en forma independiente C1 a C6, C9, C14 a C16 o C18 a C20:



y los otros de R¹, R², R³ y R⁴ son en forma independiente alquilo C₁-C₃, o alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más halógenos.

35. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE uno, dos, tres o los cuatro de R¹ a R⁴ son en forma

independiente entre sí uno de C1 a C6, C9, C14 a C16 o C18 a C20; y los otros de R¹ a R⁴ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo, sustituido con uno o más halógenos.

36. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE R¹ y R³ son en forma independiente entre sí uno de C1 a C6, C9, C14 a C16 o C18 a C20; y R² y R⁴ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo, sustituido con uno o más halógenos.

37. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE R² y R⁴ son en forma independiente entre sí uno de C1 a C6, C9, C14 a C16 o C18 a C20; y R¹ y R³ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo, sustituido con uno o más halógenos.

38. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE R² y R⁴ son en forma independiente entre sí C1, C3 o C9; y R¹ y R³ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo, sustituido con uno o más fluoros.

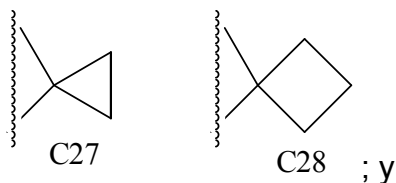
39. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE R¹ y R³ son en forma independiente entre sí C1, C9, C10, o C23; y R² y R⁴ son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo, sustituido con uno o más fluoros; y Cy¹ y Cy² son en forma independiente entre sí fenilo sustituido con fluoro, *terc*-butilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con fluoro, piperidinilo, piperidinilo sustituido con

fluoro, tetrahidropiraniilo o morfolinilo.

40. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE R^1 y R^3 son C1; y R^2 y R^4 son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo sustituido con uno o más fluoros.

41. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^4 son C1; y R^1 y R^3 son en forma independiente 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo sustituido con uno o más fluoros.

42. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE uno, dos, tres o cuatro de R^1 junto con $R^{1'}$ y/o R^2 junto con $R^{2'}$ y/o R^3 junto con $R^{3'}$ y/o R^4 junto con $R^{4'}$ son en forma independiente C27 o C28:



los otros de R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 y $R^{4'}$ son en forma independiente hidrógeno, 2,2-dimetilpropilo o 2-metilpropilo sustituido con uno o más fluoros.

43. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38 o 40 a 42, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente naftilo opcionalmente sustituido con halógeno, haloalcoxi C_1 - C_3 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_3 , $R^5R^6NC(O)-$, cicloalquilo C_3 - C_8 , o heterociclilo de 3 a 7 miembros conteniendo 1 a 3 -átomos de oxígeno, nitrógeno o

azufre, donde cada sustituyente cicloalquilo o heterociclilo está no-sustituido o puede estar sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₃, o haloalquilo C₁-C₃;

y R⁵ y R⁶ son de forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃, o R⁵ y R⁶ juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cíclico C₃-C₆.

44. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38 o 40 a 42, CARACTERIZADO PORQUE Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más halógenos, haloalcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, R⁵R⁶NC(O)-, cicloalquilo C₃-C₈, o heterociclilo de 3 a 7 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde cada cicloalquilo o heterociclilo está no-sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; y R⁵ y R⁶ son de forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃, o R⁵ y R⁶ juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cíclico C₃-C₆.

45. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo, sustituido en forma independiente con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, y heterociclilo de 6 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

46. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con heterociclilo de 6 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano.

47. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, o piridinilo sustituido con morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrazolilo.

48. El depsipéptido cíclico antihelmíntico de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido en forma independiente con $R^5R^6NC(O)-$, donde R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman juntos una amina cíclica C_3-C_6 .

49. Una composición farmacéutica o veterinaria antihelmíntica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0006527

Asunto: Solicitud de patente para: *"COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS
CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA MEJORADA"*

Solicitante: Merial, INC

Fecha de solicitud: 25 de junio de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **15499**, notificado por fijación en lista el 20 de diciembre de 2018, para el cual solicité prórroga el 14 de marzo de 2019.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **49** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se ha modificado el pliego reivindicatorio limitando el alcance de los compuestos de fórmula (I) de manera tal que ahora se requiere que al menos uno de R¹ a R⁴ es alquilo C₁-C₃ sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de 3 a 8 miembros. La definición

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

de carbocíclico explícitamente incluye anillos aromáticos y no-aromáticos carbocíclicos. Como se indica claramente en la descripción, los grupos carbocíclicos son grupos cíclicos compuestos exclusivamente de carbono e incluye anillos aromáticos, así como también anillos no-aromáticos como el ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo es un subgrupo de un anillo carbocíclico no-aromático.

2. Se han modificado el pliego reivindicatorio de manera que ha sido limitada la definición de los sustituyentes Cy¹ y Cy² en donde se reduce el alcance del compuesto de fórmula (I).

3. El nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que se ha especificado el número de átomos de carbono en los grupos funcionales mencionados y se ha especificado el tamaño del anillo “heterociclil”.

4. Se han eliminado las reivindicaciones 10, 11, 14, 15, 17, 18, 23, 26, 29, 51-55 y 57-60 con el fin de darle mayor claridad al nuevo pliego reivindicatorio.

5. Se han introducido las nuevas reivindicaciones 23 y 25 a 31, las cuales representan modalidades específicas de la invención. Dicha nueva materia se encuentra plenamente soportada en la descripción de la presente solicitud.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se

reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA FUSIÓN DE SOLICITUDES EN TRÁMITE

Con respecto a la sugerencia del Examinador de fusionar la presente solicitud en trámite con la solicitud NC2017/0011738 dado que supuestamente las dos solicitudes guardan el mismo concepto común inventivo, se desea poner de presente nuestro desacuerdo puesto que, si bien ambas están dirigidas a compuestos cíclicos depsipéptidos novedosos, la solicitud NC2017/0011738 requiere que al menos uno de R^1 a R^4 sea alquilo C_1-C_8 sustituido con halógeno y los otros R^1 a R^4 sean alquilo C_1-C_8 . En contraste, las reivindicaciones de la presente solicitud han sido modificadas de manera que requieren que al menos uno de R^1 a R^4 sea alquilo C_1-C_3 sustituido con un anillo carbocíclico no-aromático de 3 a 8 miembros. Ésta característica esencial no está incluida ni mencionada en la solicitud NC2017/0011738. Por lo tanto, considerando lo anterior, las dos solicitudes se refieren a materia completamente diferente.

III. EN CUANTO A LA EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 58 dado que no es patentable puesto que se refiere a un método de tratamiento animal, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio de manera que esta objeción debe tenerse por superada.

IV. EN CUANTO A REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO

Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 59 y 60 dado que no son patentables puesto que reclaman el uso que se pueda hacer con los compuestos de

fórmula (I), se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio de manera que esta objeción debe tenerse por superada.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DEL TITULO

Con respecto a la objeción frente al título de la presente solicitud puesto que es general, y no está ajustado acorde con la materia objeto de la invención, se desea poner de presente que el título de la presente invención se ha modificado de la siguiente manera *“COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA MEJORADA”*. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción se debe tener por superada.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 1 a 4, 9, 11, 13 a 15, 26, 27, 33 a 35, 44, 46 a 48 y 51 a 53 puesto que supuestamente las definiciones de Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 involucran una elevada variabilidad estructural, manifestamos nuestro desacuerdo toda vez que una persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de entender el significado de las reivindicaciones en trámite independientemente de su alcance. Sin embargo, también se desea poner de presente que, junto a este documento, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio con un alcance más limitado y corresponde a una extrapolación razonable de los compuestos hechos y probados. De esta manera, por ejemplo, los grupos Cy^1 y Cy^2 han sido limitados a fenilo, naftilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclo de 3 a 7 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo y heterociclo pueden estar sustituidos con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 . Lo anterior corresponde a una generalización razonable

con base en los ejemplos y es consistente con los grupos presentados en la tabla en la página 12 de la Acción Oficial 15499. Por otra parte, las definiciones de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 han sido limitadas a alquilo C_1-C_3 o a un grupo haloalquilo C_1-C_3 sustituido por un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros no-aromático, o en donde los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y los correspondientes grupos R^1 , R^2 , R^3 y el R^4 forman una cadena de carbonos de 2 a 6 miembros para formar un anillo. Los faltantes grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o alquilo C_1-C_8 sustituidos con halógeno. Estos grupos están completamente soportados en la descripción original. Considerando lo anteriormente expuesto y las modificaciones realizadas, esta objeción debe tenerse por superada.

2. Con respecto a la objeción frente al pliego reivindicatorio por contener los términos funcionales como *“arilo”*, *“carbociclo”*, *“heteroarilo”*, *“heterociclo”*, *“alcoxi”*, *“haloalcoxi”*, *“alquilamino”*, se desea poner de presente en primer lugar que éstos corresponden a términos comúnmente utilizados en el campo de la química orgánica y podría claramente ser entendidos por una persona normalmente versada en la materia. Adicionalmente, las reivindicaciones han sido modificadas incluyendo de manera apropiada la longitud de la cadena de carbonos y especificando el tamaño del anillo en conjunto con el tipo de heteroátomo incluido en los anillos. Considerando lo anterior y las modificaciones realizadas, esta objeción se debe tener por superada.

3. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 1 a 7, 9 a 17, 21 a 44 y 46 a 51 dado que no son claras porque incluyen las expresiones *“opcionalmente”*, *“sustituido con uno o más”*, *“uno o más sustituyentes”*, *“preferiblemente”* y *“puede estar sustituido”* precediendo una característica, se desea poner de presente en primer lugar que las expresiones *“opcionalmente”* y *“preferiblemente”* han sido eliminadas de todo el nuevo pliego reivindicatorio. Por otra parte, como respecto a las expresiones *“sustituido con uno o más sustituyentes”* y *“puede estar además independientemente sustituido por uno o más*

sustituyentes” corresponden a expresiones muy claras para una persona normalmente versada. De hecho, una persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de entender que el significado de esas expresiones es que el grupo funcional en particular puede estar sustituido con uno o múltiples grupos. Por ejemplo, el grupo “3,4,5-fluorofenil” incluye tres sustituyentes fluoruro en el anillo fenilo, mientras que “*p*-fluorofenil” solo contiene un sustituyente fluoruro. La expresión “*sustituido con uno o más sustituyentes*” deja muy en claro que el grupo puede incluir uno o más de los sustituyentes mencionados y, por ejemplo, abarcaría ambos “3,4,5-fluorofenil” y “*p*-fluorofenil”. Considerando lo anteriormente expuesto y además que el objeto de la invención corresponde a una fórmula Markush, esta objeción debe tenerse por superada.

4. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 1 dado que no es clara porque indica que R^1 y $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$, R^3 y $R^{3'}$ y R^4 y $R^{4'}$ juntos forman una cadena carbonada de 2 miembros para formar un anillo, sin embargo, no es posible formar anillos con solo dos carbonos, se desea poner de presente que, una persona normalmente versada en la materia entendería que desde que las dos variables (por ejemplo R^1 y $R^{1'}$) estén unidos al mismo átomo de carbono y formando entre ellos una cadena de carbonos de 2 miembros, se podría formar un anillo de 3 miembros junto con el átomo de carbono al cual están unidos. Teniendo en cuenta las aclaraciones anteriores, esta objeción debe tenerse por superada.

5. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 2, 4, 11 y 12 puesto que no proporcionan información adicional de la invención con respecto a la reivindicación 1 de la cual son dependientes, se desea poner de presente en primer lugar que la reivindicación 11 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio. Con respecto a las reivindicaciones 2 y 4, éstas limitan el alcance del compuesto de la reivindicación 1 a ciertas modalidades en donde 2 de las variables son grupos alquilo sustituidos con un grupo heterocíclico o un

halógeno. La reivindicación 12 limita R^2 y R^4 a alquilo sustituidos por un grupo heterocíclico. Estas reivindicaciones claramente recortan el alcance de la reivindicación 1 a modalidades específicas más limitadas. Por ejemplo, la reivindicación 2 limita el patrón de sustitución de una combinación de dos variables específicas de R^1 a R^4 , a alquilo C_1-C_3 sustituido por un anillo carbocíclico no-aromático de 3 a 8 miembros mientras que la reivindicación 1 incluye modalidades más amplias en donde uno a todos los cuatro de R^1 a R^4 pueden estar sustituidos. De manera similar, las reivindicaciones 4 y 12 recortan las modalidades amplias de la reivindicación 1 a unas modalidades más limitadas. Considerando que todas éstas son reivindicaciones dependientes, las reivindicaciones 2, 4 y 12 incluyen todas las limitaciones de la reivindicación 1 pero además incluyen limitantes adicionales al alcance de la reivindicación. Teniendo en cuenta las aclaraciones anteriores, estas objeciones deben tenerse por superadas.

6. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 7 a 32, 44 y 46 puesto que supuestamente no son claras dado que la expresión “*cualquiera de las reivindicaciones*” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención, se desea poner de presente nuestro desacuerdo toda vez que las múltiples dependencias son permitidas en la práctica en Colombia y en el presente caso, no da lugar a confusiones de ningún tipo ya que está claro que materia se desea limitar con dichas reivindicaciones dependientes. De hecho, de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD “*La reivindicación dependiente puede referirse a una o más reivindicaciones independientes o dependientes o a reivindicaciones de los dos tipos simultáneamente, siempre que la dependencia sea clara y no haya contradicciones*”, las dependencias múltiples tienen toda validez y como es en este caso, son dependencias completamente claras para una persona normalmente versada en la materia. Considerando lo anteriormente expuesto, esta objeción debe tenerse por superada.

7. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 26, 27, 33, 34, 44, 46, 47, 51 y 52 dado que incluyen el grupo “*halotio*” pero éste no se encuentra contenido en la reivindicación 1 de la cual son dependientes, se desea poner de presente que este posible sustituyente para los radicales Cy^1 y Cy^2 ha sido eliminado de dichas reivindicaciones, razón por la cual esta objeción se debe tener por superada.

8. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 27 (actual reivindicación 19) puesto que contiene la expresión en inglés “*arilo Group*”, se desea poner de presente dicha reivindicación ha sido modificada de manera que ahora la reivindicación completa se encuentra completamente en castellano. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción debe tenerse por superada.

9. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 40 (nueva reivindicación 39) dado que no es clara porque depende de la reivindicación 45 y ésta es posterior, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido modificada de manera que ahora depende de la reivindicación 34. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción debe tenerse por superada.

10. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 44 y 46 dado que incluyen como sustituyente los grupos “*halotio*”, “*tioamido*” y “ $R^5R^6NC(O)NR^5$ ” pero éstos no se encuentran contenidos en la reivindicación 1 de la cual son dependientes, se desea poner de presente que éstos posibles sustituyentes para los radicales Cy^1 y Cy^2 han sido eliminados de dichas reivindicaciones, razón por la cual esta objeción se debe tener por superada.

11. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 56 y 57 por falta de concisión dado que presentan la función química “*dis péptido cíclico*” como característica esencial, se desea poner de presente que dicha expresión ha sido modificada por “compuesto de fórmula (I)” en la reivindicación 56 (nueva reivindicación 49) con el fin de darle mayor claridad. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción debe tenerse por superada.

12. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 29 y 30 dado que supuestamente indican el uso como “*antihelmíntico*” que puede darse al producto reivindicado, ponemos de presente nuestro desacuerdo toda vez que dicha parte se encuentra incluida en el preámbulo de dichas reivindicaciones y sólo pretende dar contexto a los compuestos reivindicados y no está relacionado de manera directa con ninguna de las características técnicas de los mismos. Considerando las aclaraciones anteriores, esta objeción se debe tener por superada.

13. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 57 porque el grupo farmacoterapéutico “*parasitocida*” comprende una indefinida cantidad de principios activos que no limitan el alcance de la reivindicación y que no está sustentado en la descripción, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, razón por la cual esta objeción debe tenerse por superada.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó cuatro documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US6369028 titulado “*Octacyclodepsipeptides having an endoparasitocidal action*” que divulga compuestos octaciclodepsipéptidos con actividad

endoparasitica, sus procesos de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

2. D2, referido al documento académico titulado “*A novel anthelmintic cyclooctadepsipetide. Modification and exchange of the N-methyl lucine residues*” que divulga compuestos ciclooctadepsipéptidos con actividad antihelmíntica y composiciones que los contienen.

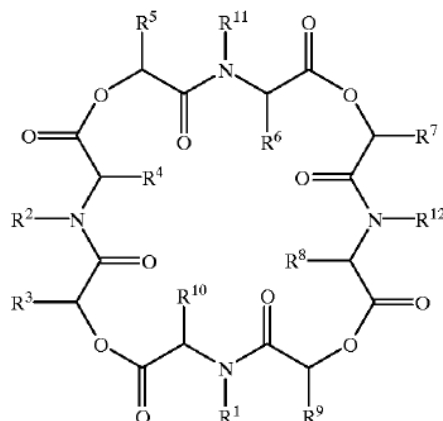
3. D3, referido al documento académico titulado “*Anthelmintic cyclooctadepsipeptides: complex in structure and mode of action*” que divulga compuestos ciclooctadepsipéptidos con actividad antihelmíntica y su modo de acción.

4. D4, referido al documento EP0634408 titulado “*Depsipeptide derivative, production thereof and use thereof*” que divulga compuestos ciclooctadepsipéptidos y sus sales farmacéuticas los cuales poseen actividad antihelmíntica y su modo de acción.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

1. En primer lugar, se desea señalar que el nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado y limitado en algunos de los sustituyentes del compuesto antihelmíntico reivindicado. Así pues, aparte de darle mayor claridad a la materia a proteger, también permite alejarlo completamente del arte previo citado por el examinador. Entre las principales modificaciones, se incluye que ha sido limitada la definición de los sustituyentes Cy¹ y Cy² en donde se reduce el alcance del compuesto de fórmula (I).

2. Con respecto al documento D1, éste describe compuestos depsipéptidos cíclicos de fórmula (I), como se muestra a continuación:



Las variables R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} en el compuesto de D1 corresponden a las variables R^1 a R^4 en el depsipeptido de fórmula (I) de la presente invención. Estas variables son grupos isobutilos en la forma natural PF1022A, los cuales son las cadenas laterales de los residuos de N-metil leucina. Las variables R^3 , R^5 , R^7 y R^9 en el compuesto de D2 corresponden a los grupos Cy^1 , R^a , Cy^2 , y R^b , respectivamente. Esos grupos corresponden a fenil-lactato y fracciones lactato en forma natural en la molécula PF1022A. Con respecto a las variables correspondientes a la cadena lateral de N-metil leucina en el compuesto (por ejemplo, R^1 a R^4 en los compuestos reivindicados), D1 establece que:

*“ R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} representan los mismos o diferentes radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, cadena lineal alquilo C_1-C_5 y representa isopropilo, sec-butilo, t-butilo, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , en donde puede opcionalmente estar sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxilo, carboxamida, imidazolil, indolil, guanidina, SH o alquiltio C_1-C_4 y representa arilo, **aralquilo o heteroarilmetilo**, el cual puede estar sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , y alcoxi C_1-C_4 ” (ver columna 1, líneas 58-66 de D1).*

La descripción de esas variables indica que los grupos correspondientes a R^1 a R^4 del compuesto de fórmula (I) puede ser un grupo cicloalquilo C_3-C_7 directamente unido al anillo del depsipeptido cíclico o puede ser un grupo arilo o un grupo heteroarilo unido al anillo a través de un grupo alquilo (por ejemplo, aralquilo o heteroarilmetilo). Sin embargo, los compuestos de D1 no abarcarían los compuestos de las reivindicaciones

como han sido modificadas porque las variables R^4 , R^6 , R^8 , y R^{10} no pueden ser un alquilo C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3 que está sustituido por un grupo carbocíclico no-aromático. Por lo tanto, D1 no afecta la novedad de las reivindicaciones modificadas.

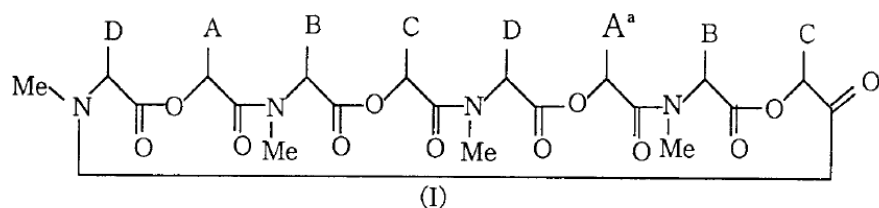
3. D2 describe análogos de PF1022 en donde los residuos de N-metil leucina en el compuesto han sido modificados. En la tabla 1, en la página 1038 de los compuestos de D2 se muestran en cual de los grupos metilo están unido el átomo de nitrógeno de los residuos de leucina están reemplazados por grupos etilo, propilo e isopropilo con la intención de incrementar la lipofilicidad de los compuestos en comparación con PF1022A. Las cadenas laterales de leucina no están modificadas en estos compuestos.

En la página 1039, D2 describe análogos adicionales de PF1022A, en los cuales los aminoácidos de la cadena lateral de N-metilo leucina en la molécula han sido modificados. Los residuos modificados de los análogos de PF1022A se muestran en la tabla 2 (R^1 y R^2) e incluyen los grupos sec-butilo, iso-propilo, n-propilo, metilo, benzilo y mezclas de combinaciones de iso-butilo y metilo e iso-butilo y n-propilo. Los compuestos 5, 6, 7, 8, 10 y 11 contienen grupos alquilo no-sustituídos en las posiciones correspondientes a las variables R^1 , R^2 , R^3 y R^4 . El compuesto 9, en el cual R^1 y R^2 son ambos benzilo corresponde a un depsipéptido cíclico de Fórmula (I) mencionado en las reivindicaciones en las cuales los cuatro R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son grupos metilo sustituídos con un grupo fenilo.

En contraste, las reivindicaciones, tal cual fueron modificadas, mencionan depsipéptidos cíclicos de fórmula (I) en los cuales al menos uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 que está sustituido por un anillo carbocíclico no-aromático C_3-C_8 . Ninguno de los compuestos descritos en D2 están abarcados por las modificaciones modificadas porque ninguno de los compuestos incluye un sustituyente carbocíclico no-aromático sustituido en uno de los grupos correspondientes a los residuos de N-metilo

leucina de la molécula (R^1 y R^2 en D2). Los compuestos descritos en la página 1038 y en la tabla 1 de D2 contienen la forma natural grupo iso-butilo y los compuestos 5, 6, 7, 8, 10, 11 de la página 1039 y la tabla 2 contienen todos grupos alquilo que no están sustituidos. Por otra parte, el compuesto 9 de la página 1039 tampoco está incluida en las reivindicaciones porque éstas incluyen un metileno sustituido por un grupo fenilo, no un grupo no-aromático. De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones modificadas son novedosas sobre D2.

4. El documento D4 (EP 0634408) describe compuestos depsipéptidos cíclicos de la fórmula general (I) que se muestra a continuación:



en donde los grupos B y D corresponden a la cadena lateral de la N-metilo leucina de PF1022A que son grupos alquilo menores (ver página 2, líneas 15 a 29 de D4). D4 también describe el proceso de preparación de compuestos de fórmula (I). Grupos alquilo menores están definidos en la página 8, líneas 22-23 como cadena recta o ramificada de C_1 - C_8 átomos de carbono, pero no incluyen ninguna sustitución. Por lo tanto, D4 tampoco sugiere los compuestos incluidos en las reivindicaciones modificadas en donde al menos uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 deben estar sustituidos con un grupo carbocíclico no-aromático. Por lo tanto, las reivindicaciones son novedosas sobre D4.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En primer lugar, se desea resaltar que la objeción frente a la falta de nivel inventivo de la reivindicación 30 (nueva reivindicación 21), ha de estar referida a los documentos D1 y D3

dadas las referencias bibliográficas aportadas por el Examinador. Como se indicó anteriormente, D1 se relaciona con diferentes compuestos depsipéptidos cíclicos de fórmula (I). Los compuestos descritos en D1 cubren un amplio rango de compuestos, pero no incluyen o sugieren compuestos en los cuales los grupos correspondientes a las cadenas laterales de la N-metil leucina equivalentes a los grupos R^1 a R^4 en los presentes compuestos de fórmula (I) son un grupo C_1-C_8 alquilo que está sustituido con un halógeno. D1 no provee ninguna sugerencia para una persona normalmente versada en la materia a realizar dicha modificación en los compuestos descritos. Por lo tanto, D1 no podría proveer ninguna motivación o sugerencia para una persona versada en la materia para obtener los compuestos reclamados.

El documento D3 describe compuestos ciclo octadepsipéptidos antihelmínticos de forma natural de PF1022, incluyendo PF1022A, y derivados semisintéticos de emodepsida. Emodepsida es un análogo semisintético de PF1022 en donde los grupos fenilo lactatos de PF1022A han sido modificados para incluir un sustituyente morfolino en la posición para-del anillo de fenilo (ver la figura 1 de D3). Sin embargo, D3 no describe o sugiere compuestos en donde la cadena lateral de la N-metil leucina correspondientes a R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están modificados de ninguna manera, y mucho menos, ellos están sustituidos con un grupo carbocíclico no-aromático C_3-C_8 . Adicionalmente, D3 no provee ninguna sugerencia o motivación para una persona normalmente versada en la materia para realizar esa modificación, mucho menos que esos compuestos puedan exhibir una actividad superior sorprendente contra *Haemonchus contortus* y *Dirofilaria immitis*. Por lo tanto, dado que ni D1 ni D3 sugieren las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos reivindicados en las reivindicaciones como han sido modificadas, la presente invención es inventiva sobre D1.

Por otra parte, se desea resaltar que en el Método A, los compuestos que exhiben actividad en el mismo rango que emodepsida (compuestos 228-34A y 969-34A) incluyen el

grupo C27 para las variables R^2 y R^4 . Estos compuestos están excluidos de las reivindicaciones actuales. Los compuestos restantes probados en el método A exhiben actividad sorprendentemente mejorada contra este parásito comparado con *Haemonchus contortus*.

Con respecto a la actividad de emodepsida contra *Dirofilaria immitis* siendo similar a algunos compuestos de la invención, se desea resaltar que es irrelevante dado que la combinación de D1 y D3 aún no sugiere los compuestos reivindicados de ninguna manera. Adicionalmente, el hecho que los compuestos incluidos en las reivindicaciones modificadas muestren que son superiores contra *Haemonchus contortus* es suficiente para demostrar el efecto inesperado.

Finalmente, el Examinador ha realizado una construcción errada del problema técnico objetivo de la presente invención, dado que lo ha definido como “¿cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para conseguir compuestos endoparasiticidas alternativos?”. Sin embargo, de acuerdo con la descripción de la presente solicitud, el problema técnico objetivo que se busca solucionar es la necesidad de proveer compuestos depsipeptídicos cíclicos con una actividad antihelmíntica mejorada y posiblemente también una actividad superior contra ectoparásitos y composiciones que los comprenden. Por lo tanto, los efectos alcanzados por la invención tal cual está establecido en las reivindicaciones modificadas no fueron tenidos en cuenta en el análisis del método “problema-solución”.

Por consiguiente, no es obvio ni claro cómo una persona normalmente versada en la materia pueda llegar a la invención aquí reclamada desde la combinación de D1 con D3 y, consecuentemente, la presente invención tiene nivel inventivo a la luz de los documentos citados como arte previo.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su despacho considere que la modificación introducida al pliego amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por **49** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

COLO-21839-0841-0015-7
DPG\DPG\ID-304389\WPC21839
No. M-2019-304389\DPG