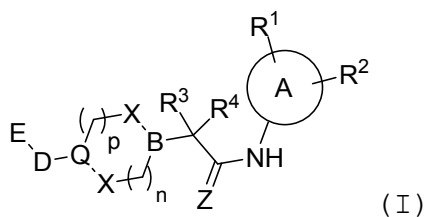


Solicitud de patente N° NC2017/0005452

REIVINDICACIONES MODIFICADAS MARZO 2019

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



10 o una sal, hidrato o solvato de los mismos
farmacéuticamente aceptables, en donde,

el subíndice n es 1 ó 0; el subíndice p es 1 ó 0;

el anillo designado como A es fenilo, heteroarilo de 5 ó
6 elementos, o cicloalquilo C₅₋₇;

15 Z es O;

B es C(OR^{5a}), o C(R^{3a});

cada X es, independientemente, NR^{5a}, O, CHR⁵, C(O), o
CH(OR^{5a});

Q es N, C(CN), o CR⁶;

20 D es un enlace, O, C(R⁵)₂, o NR^{5a};

E es un heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente
sustituido de 9 ó 10 elementos;

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno, halógeno,
25 haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆

opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6
 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-
 C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente
 5 sustituido, CN, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃,
 o CONH₂, y cuando R¹ y R² están en vértices adyacentes de un
 anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo
 cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos
 vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N
 10 y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente
 sustituido con uno a tres elementos seleccionados de fluoro y
 alquilo C₁-C₃;

R³, R^{3a} y R⁴ son, independientemente, hidrógeno, alquilo
 15 C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente
 sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido,
 haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₆-
 alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆
 opcionalmente sustituido, flúor, OH, CN, CO₂H, C(O)NH₂,
 20 N(R⁵)₂, -O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -(CR⁵R⁵)_m-
 OH, -(CR⁵R⁵)_m-CO₂H, -(CR⁵R⁵)_m-C(O)NH₂, -(CR⁵R⁵)_m-C(O)NHR⁵, -
 (CR⁵R⁵)_mN(R⁵)₂, -NH(CR⁵R⁵)_mCO₂H o -NH(CR⁵R⁵)_m-C(O)NH₂;

cada R⁵ es, independientemente, H, F, OH, o alquilo C₁-C₆
 25 opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} es, independientemente, H, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^6 es H, OH, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o $-N(R^{5a})_2$;

5 y cada m es, independientemente, 1, 2, o 3;

donde los sustituyentes opcionales para los radicales alquilo son seleccionados de halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(0)R'$, $-C(0)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(0)NR'R''$, $-NR''C(0)R'$, $-NR'-C(0)NR''R'''$, $-NR''C(0)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(0)R'$, $-S(0)_2R'$, $-S(0)_2NR'R''$, $-NR'S(0)_2R''$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que va de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' y R''' se refieren cada uno
10
15 independientemente a hidrógeno, alquilo C_{1-8} no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-8} no sustituido, alcoxi C_{1-8} o grupos tioalkoxi C_{1-8} , o grupos aril-alquilo C_{1-4} no sustituido, y;

donde los sustituyentes opcionales para los grupos arilo
20 y heteroarilo son seleccionados de -halógeno, $-OR'$, $-OC(0)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(0)R'$, $-OC(0)NR'R''$, $-NR''C(0)R'$, $-NR''C(0)_2R'$, $-NR'-C(0)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(0)R'$, $-S(0)_2R'$, $-S(0)_2NR'R''$, $-NR'S(0)_2R''$, $-N_3$, perfluoroalcoxi (C_1-C_4), y
25

perfluoroalquilo (C1-C4), en un número que va de cero a la cantidad total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₆, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈

en donde el heteroarilo tiene uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados opcionalmente, y el átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados;

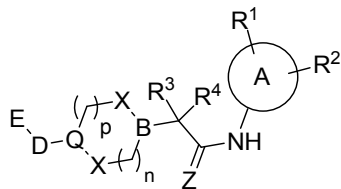
y en donde el cicloheteroalquilo tiene uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, que reemplazan de uno a cinco de los vértices de carbono, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo(s) de nitrógeno están cuaternizados opcionalmente.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque,

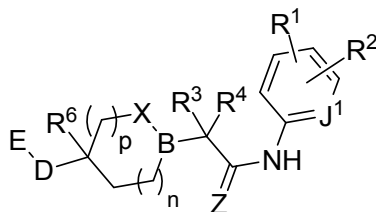
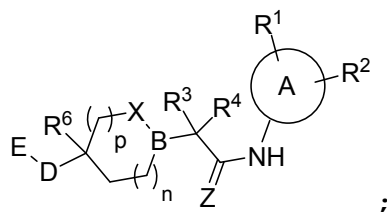
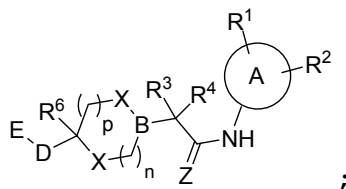
R³, R^{3a} y R⁴ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, flúor, OH, CN, CO₂H, C(O)NH₂, N(R⁵)₂, -O-alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, -(CR⁵R⁵)_m-OH, -(CR⁵R⁵)_m-CO₂H, -(CR⁵R⁵)_m-C(O)NH₂, -(CR⁵R⁵)_m-C(O)NHR⁵, -

$(\text{CR}^5\text{R}^5)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NH}(\text{CR}^5\text{R}^5)_m\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{NH}(\text{CR}^5\text{R}^5)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

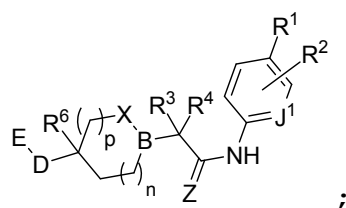
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

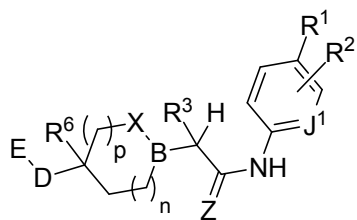


en donde Q es $\text{C}(\text{CN})$ o CR^6 ;

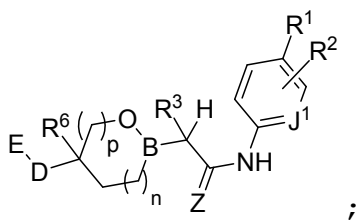


en donde J^1 es CH , N u opcionalmente $\text{C}(\text{R}^2)$ cuando R^2 está unido al vértice de anillo identificado como J^1 ;

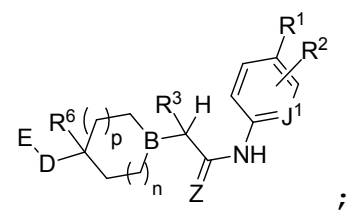




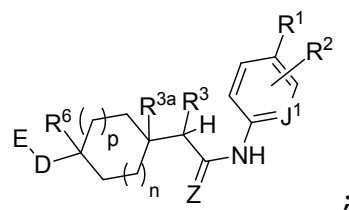
5



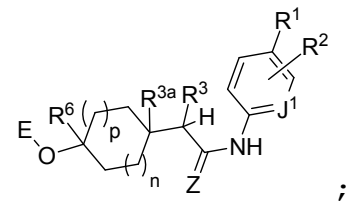
10



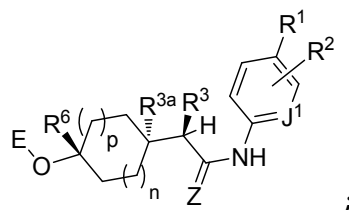
15

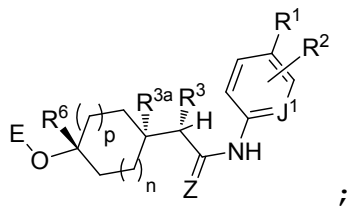


20

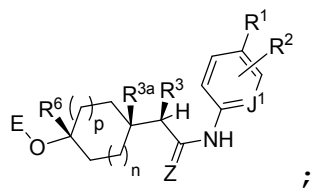


25

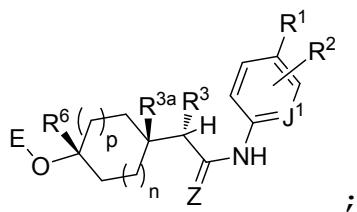




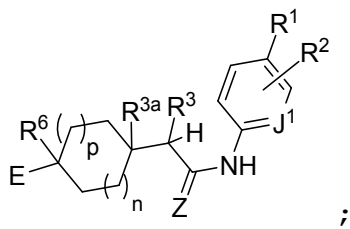
5



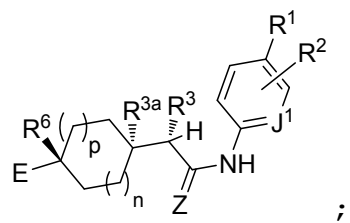
10



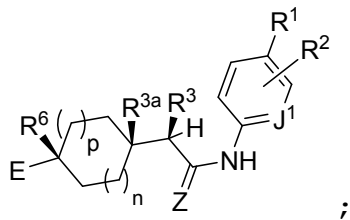
15



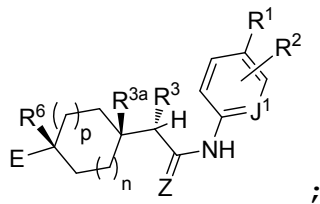
20



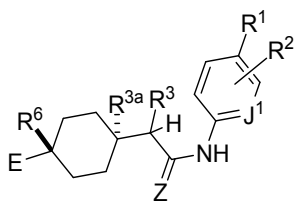
25



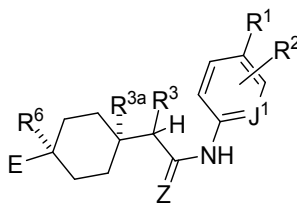
5



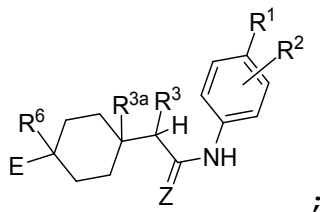
10



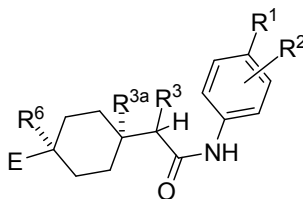
15



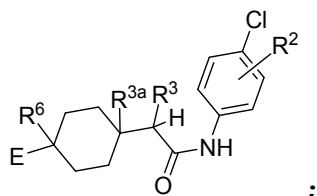
20



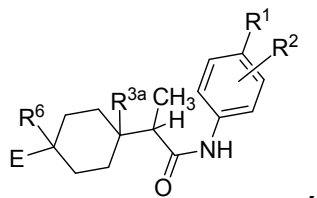
25



que está sustancialmente libre de otros isómeros en los
estereocentros del anillo de ciclohexano;

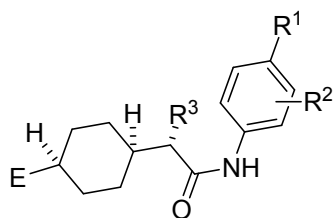


;

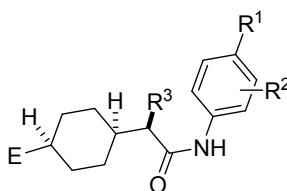


,

en donde opcionalmente R¹ es Cl, F, fenilo opcionalmente
sustituido, o CN, o en donde R¹ es Cl; y R³ es CH₃;

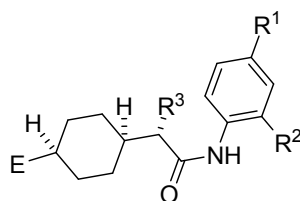


que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada
uno de los tres estereocentros mostrados;



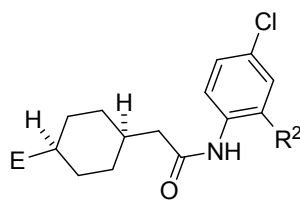
que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados;

5



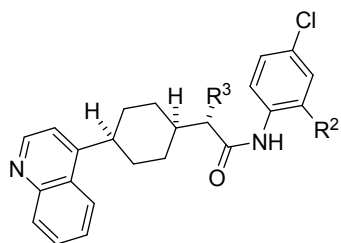
en donde R^1 es Cl, F, fenilo opcionalmente sustituido, o CN; y R^2 es H o F; y que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados;

10



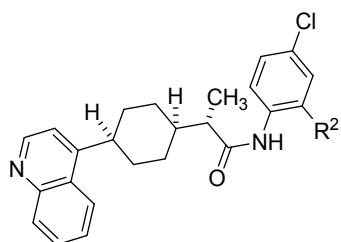
que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los dos estereocentros mostrados;

15



que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los dos estereocentros mostrados; o

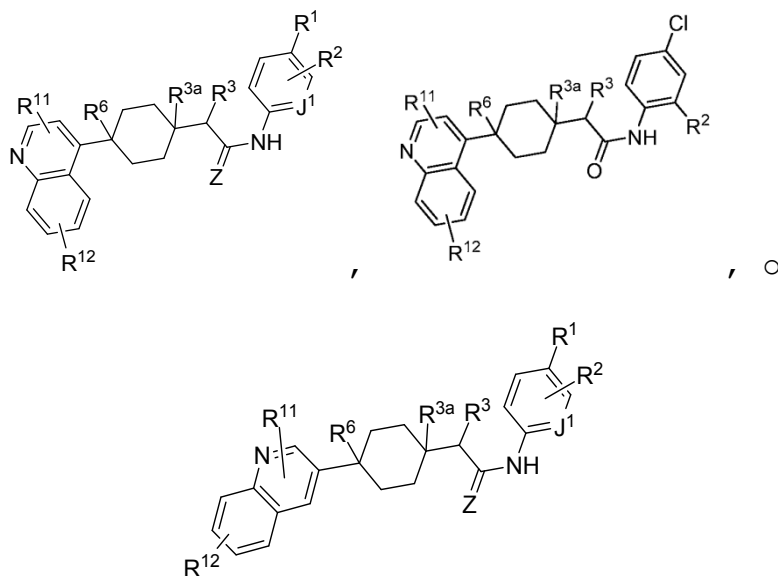
20



25

que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3,
caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde:

R^{11} y R^{12} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, CN , SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , o $CONH_2$, y cuando R^1 y R^2 están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo

cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos
vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N
y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente
sustituido con uno a tres elementos seleccionados de fluoro y
5 alquilo C₁-C₃.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4,
caracterizado porque R⁶ es H, y R¹¹ y R¹² son, cada uno
independientemente, seleccionados del grupo que consiste de
10 halógeno, CN y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque es:

15 N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- (4- (cis-quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

20 clorhidrato de N- (4-cianofenil) -2- (trans -4-
(quinolin -4- il) ciclohexil) acetamida;

clorhidrato de N- (4-cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin
-4- il) ciclohexil) acetamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

5

N- (4-fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) acetamida;

clorhidrato de N- (4-fluorofenil) -2- (trans -4-
(quinolin -3- il) ciclohexil) acetamida;

10

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) acetamida;

15

N- (4-cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-cianofenil) -2- (trans -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) acetamida;

20

2- (4- (cis-1H-Indazol -4- il) ciclohexil) -N- (4-
cianofenil) acetamida ;

2- (4- (trans-1H-Indazol -4- il) ciclohexil) -N- (4-
cianofenil) acetamida ;

25

2- (4- (1H-Indazol -4- il) ciclohexil) -N- (4-
clorofenil) acetamida;

5 N- (4-fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) propanamida;

10 N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (6-fluoroquinolin -
4- il) ciclohexil) propanamida;

(S) -N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) propanamida;

15 (R) -N- (4-cianofenil) -2- (cis -4- (7-fluoroquinolin -
4- il) ciclohexil) butanamida;

(R) -N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (7-fluoroquinolin -
4- il) ciclohexil) butanamida;

20 (R) -N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) propamida;

(R) -N- (4-cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) propamida;

(R) -N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) butanamida;

(S) -N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) butanamida;

5

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- iloxi)
ciclohexil) propanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (cis-1-hidroxi -4- (quinolin -4-
il) ciclohexil) acetamida;

10

Trifluoroacetato de N- (4-Fluorofenil) -2- (cis -4-
(isoquinolin -4- iloxi) ciclohexil) acetamida;

Trifluoroacetato de N- (4-Fluorofenil) -2- (trans -4-
(isoquinolin -4- iloxi) ciclohexil) acetamida;

15

N- (4-Cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- iloxi)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (trans-1-hidroxi -4- (quinolin -4-
il) ciclohexil) acetamida;

20

N- (4-Fluorofenil) -2- (trans-1-hidroxi -4- (quinolin -
4- il) ciclohexil) acetamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (trans-1-hidroxi -4- (quinolin -4-
il) ciclohexil) acetamida;

25

N- (4-Fluorofenil) -2- (trans-1-hidroxi -4- (quinolin -
4- il) ciclohexil) acetamida;

(R) -N- (4-Cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- iloxi)
ciclohexil) propanamida;

5

(S) -N- (4-Cianofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4- iloxi)
ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (4-Fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4-
iloxi) ciclohexil) propanamida;

10

(S) -N- (4-Fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -4-
iloxi) ciclohexil) propanamida;

(±) -N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) pent -4- enamida;

15

2- (4- (1H-pirazolo[3,4-b]piridin -4- il) ciclohexil) -
N- (4-clorofenil) acetamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (cis -4- (quinazolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

20

N- (4-Fluorofenil) -2- (4- (quinazlin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinazolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

25

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (quinazlin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- (4- (1,5-naftiridin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

5

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) propanamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (trans -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) propanamida;

10

N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- (isoquinolin-1-il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- (isoquinolin-1-il)
ciclohexil) acetamida;

15

N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- (isoquinolin-8-il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- (isoquinolin-8-il)
ciclohexil) acetamida;

20

N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- (isoquinolin -5- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (cis -4- (quinolin -3- il)
ciclohexil) propanamida;

25

(±) -N- (4-Cianofenil) -2- ((cis) -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) pent -4- enamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N-fenilpropanamida;

5

(R) -N- (4-fluoro-2-metilfenil) -2- ((cis) -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (4- (trifluorometil) fenil) propanamida;

10

(R) -N- (2,2-difluorobenzo [d] [1,3]dioxol -5- il) -2-
((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (2-etoxifenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

15

(R) -N- (3- (difluorometil) fenil) -2- ((cis) -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (4-cloro-2-metilfenil) -2- ((cis) -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

20

(R) -N- (3-clorofenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (3,4-diclorofenil) -2- ((cis) -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

25

metil 3- ((R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
ciclohexil) propanamido) benzoato;

metil 4- ((R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
ciclohexil) propanamido) benzoato;

5

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N-metil-N-fenilpropanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (3- (trifluorometil) fenil) propanamida;

10

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (4-fenoxifenil) propanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (m-tolil) propanamida;

15

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (3-fenoxifenil) propanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (2-fenoxifenil) propanamida;

20

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (piridin -4- il) propanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (tiazol-2-il) propanamida;

25

(R) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil)
-N- (piridin -3- il) propanamida;

5

(R) -N- (2-fluorofenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (4-etoxifenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

10

(R) -N- (3-cianofenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (3-cloro -4- metilfenil) -2- ((cis) -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (3-fluorofenil) -2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

15

(R) -N- (3-Ciano -4- (trifluorometil) fenil) -2- ((cis)
-4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- ((7-
(trifluorometil) quinolin -4- il) oxi) ciclohexil)

20

butanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- ((7- (trifluorometil)
quinolin -4- il) oxi) ciclohexil) -2-butanamida;

25

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- ((2-
 (trifluorometil) quinolin -4- il) oxi) ciclohexil)
 butanamida;

5 (±) -N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- (quinolin -4-
 iloxi) ciclohexil) butanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- ((trans) -4- ((8- (trifluorometil)
 quinolin -4- il) oxi) ciclohexil) butanamida;

10 ácido 2- (4- ((R) -3- ((4-Clorofenil) amino) -2- ((cis)
 -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) -3- oxopropil)
 fenil) propanoico;

15 ácido 2- (4- ((R) -3- ((4-Clorofenil) amino) -2- ((cis)
 -4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) -3- oxopropil)
 fenil) -2-propanoico;

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- ((2-
 (trifluorometil) quinolin -4- il) oxi) ciclohexil)
 butanamida;

20 N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- ((2- (trifluorometil)
 quinolin -4- il) oxi) ciclohexil) butanamida;

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- ((6-
 (trifluorometil) quinolin -4- il) oxi) ciclohexil)
 butanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- ((6- (trifluorometil)
quinolin -4- il) oxi) ciclohexil) butanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((4-cloroquinolin-6-il) oxi)
piperidin-1-il) acetamida;

5

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((4-cloroquinolin-6-il)
oxi) piperidin-1-il) propanamida;

(±) -2- (4- ((4-Cloroquinolin-6-il) oxi) piperidin-1-il)
-N- (p-tolil) propanamida;

10

N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((4-cloroquinolin-6-il) oxi)
piperidin-1-il) propanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((6-fluoroquinolin -4- il)
oxi) piperidin-1-il) acetamida;

15

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((6-fluoroquinolin -4-
il) oxi) piperidin-1-il) propanamida;

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- ((6-fluoroquinolin -4-
il) oxi) piperidin-1-il) -3- metilbutanamida;

20

N- (4-Clorofenil) -2- (1- (quinolin -4- ilmetil)
piperidin -4- il) acetamida;

N- (4-Fluorofenil) -2- (1- (quinolin -4- ilmetil)
piperidin -4- il) acetamida;

25

N- (4-Fluorofenil) -2- (1- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperidin -4- il) acetamida;

N- (4-Fluorofenil) -2- (1- (6-fluoroquinolin -4- il) -4-
metilpiperidin -4- il) acetamida;

5

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) propanamida;

(±) -N- (4-Bromofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) propanamida;

10

(±) -2- (4- (6-Fluoroquinolin -4- il) piperazin-1-il) -
N-fenilpropanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) propanamida;

15

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) butanamida;

(±) -2- (4- (6-Fluoroquinolin -4- il) piperazin-1-il) -
N-fenilbutanamida;

20

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) -3- metoxipropanamida;

(±) -N- (4-Fluorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4-
il) piperazin-1-il) -3- metoxipropanamida;

25

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) -3- metoxipropanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) -3- metoxipropanamida;

5

ácido 2- (4- ((R) -3- ((4-Clorofenil) amino) -2- ((cis)
-4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) -3- oxopropil)
fenil) propanoico;

10

ácido 2- (4- ((R) -3- ((4-clorofenil) amino) -2- ((cis)
-4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) -3- oxopropil)
fenil) propanoico;

15

ácido 2- (4- ((R) -3- ((4-Cianofenil) amino) -2- ((cis)
-4- (6-fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) -3- oxopropil)
fenil) propanoico;

(R) -N-ciclohexil-2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4-
il) ciclohexil) propanamida;

20

N-ciclohexil-2- ((cis) -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

(±) -N- (4-clorofenil) -2- (cis- y trans -4-
(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il) ciclohexil) propanamida;

(S) -N- (4-clorofenil) -2- ((cis) -4- (pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il) ciclohexil) propanamida;

25

(R) -N- (4-clorofenil) -2- ((cis) -4- (pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il) ciclohexil) propanamida;

(S) -N- (4-clorofenil) -2- ((trans) -4- (pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il) ciclohexil) propanamida;

5

(R) -N- (4-clorofenil) -2- ((trans) -4- (pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il) ciclohexil) propanamida;

(±) -2- (Cis- y trans -4- (1,8-naftiridin -4- il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

10

(S) -2- ((cis) -4- (1,8-Naftiridin -4- il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

(R) -2- ((cis) -4- (1,8-naftiridin -4- il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

15

(S) -2- ((trans) -4- (1,8-naftiridin -4- il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

(R) -2- ((trans) -4- (1,8-naftiridin -4- il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

20

(±) -2- (Cis- y trans -4- (1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

(S) -2- ((cis) -4- (1H-Pirazolo[4,3-b]piridin-7-il) ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

25

(R) -2- ((cis) -4- (1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)
ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

(S) -2- ((trans) -4- (1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)
ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

5

(R) -2- ((trans) -4- (1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)
ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

(±) -N- (Cis- y trans -4- clorofenil) -2- (4- (6-
iodoquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

10

(S) -N- (4-Clorofenil) -2- ((cis) -4- (6-iodoquinolin -
4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) - N - (4-clorofenil) -2- ((cis) -4- (6-iodoquinolin
-4- il) ciclohexil) propanamida;

15

(S) - N - (4-clorofenil) -2- ((trans) -4- (6-
iodoquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) - N - (4-clorofenil) -2- ((trans) -4- (6-
iodoquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

20

(±) -2- ((trans) -4- ((1,8-Naftiridin -4- il) oxi)
ciclohexil) -N- (4-clorofenil) propanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
ciclohexil) butanamida;

25

(R) -N- (4-clorofenil) -4- hidroxil-2- ((cis) -4-
(quinolin -4- il) ciclohexil) butanamida;

5 N- (4-clorofenil) -2- ((cis) -4- ciano -4- (quinolin -4-
il) ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- ((trans) -4- ciano -4- (quinolin -
4- il) ciclohexil) acetamida;

10 (R) -N- (4-clorofenil) -5- hidroxil-2- ((cis) -4-
(quinolin -4- il) ciclohexil) pentanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (1-metoxi -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-fluorofenil) -2- (4-hidroxil -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

15 N- (4-clorofenil) -2- (4-hidroxil -4- (quinolin -4- il)
ciclohexil) acetamida;

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (6-fluoroquinolin -4-
il) -1- hidroxilciclohexil) propanamida;

20 N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (6-fluoroquinolin -4-
il) -1-hidroxilciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
-1-hidroxilciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
-1-hidroxiciclohexil) propanamida;

5

(+/-) -N- (4-clorofenil) -2- (trans-1-fluoro -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (6-fluoroquinolin -4-
il) -4- hidroxiciclohexil) propanamida;

10

N- (4-clorofenil) -2- (trans -4- (6-fluoroquinolin -4-
il) -4- hidroxiciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
-4- hidroxiciclohexil) propanamida;

N- (4-clorofenil) -2- (cis -4- (6-fluoroquinolin -4- il)
-4- hidroxiciclohexil) propanamida;

15

(R) -N- (4-cloro-2-hidroxifenil) -2- (cis -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (4-cloro -3- hidroxifenil) -2- (cis -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) propanamida;

20

(2R) -N- ((2S) -biciclo[2.2.1]heptan-2-il) -2- (cis -4-
(6-fluoroquinolin-4il) ciclohexil) propanamida;

(R) -N- (2-amino -4- clorofenil) -2- (cis -4- (6-
fluoroquinolin -4- il) ciclohexil) pent -4- enamida;

25

2- (1- (6-Fluoroquinolin -4- il) -4- metilpiperidin -4-
il) -N- (1-metilciclohexil) acetamida;

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (1- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperidin -4- il) butanamida;

5

(±) -N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) pentanamida;

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) pentanamida;

10

N- (4-Clorofenil) -2- (4- (6-fluoroquinolin -4- il)
piperazin-1-il) pentanamida;

(±) -2- (4- (6-Fluoroquinolin -4- il) piperazin-1-il) -
N- (1-metilciclohexil) pentanamida;

15

2- (4- (6-Fluoroquinolin -4- il) piperazin-1-il) -N- (1-
metilciclohexil) pentanamida;

2- (4- (6-Fluoroquinolin -4- il) piperazin-1-il) -N- (1-
metilciclohexil) pentanamida;

20

(+/-) -Cis y trans-N- (4-clorofenil) -2- (4- (3-metil -
3H- imidazo [4,5-b] piridin-7-il) ciclohexil) propanamida;

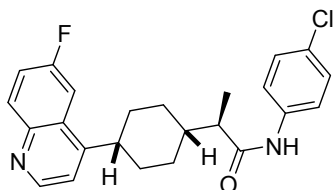
N- (4-clorofenil) -2- (4- (3-metil -3H- imidazo [4,5-b]
piridin-7-il) ciclohexil) propanamida;

25

o una sal farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque es (R)-N-(4-clorofenil)-2-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)propanamida

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque es (R)-N-(4-clorofenil)-2-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)propanamida o un esteroisomero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

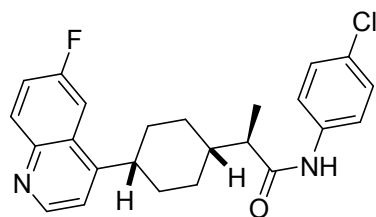
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8 caracterizada porque es una sal farmacéuticamente aceptable de (R)-N-(4-clorofenil)-2-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)propanamida.

20

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto es (R)-N-(4-clorofenil)-2-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)propanamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de (R)-N-(4-clorofenil)-2-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)propanamida.

13. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque 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
5 de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente inmunooncológico es
10 ipilimumab.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente inmunooncológico es nivolumab.

15 17. La composición de conformidad con la reivindicación 15 o 16, que comprende adicionalmente al menos un agente quimioterapéutico.

20 18. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS-986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS-986156.

25 19. La composición de conformidad con la reivindicación 13,

caracterizada porque el agente inmunooncológico es
tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab,
MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF-
05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888,
5 lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271.

10

15

20

25

Doctora María José Lamus

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0005452**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Compuestos de fenil-quinolin-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. 15310. 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 legal:

1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio:

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y con el fin de atender a las objeciones presentadas por este Despacho en su oficio N° 15310, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 19 reivindicaciones en donde se limita y se precisa mejor la invención.

El nuevo pliego reivindicatorio está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

2. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de las reivindicaciones

El examinador afirma con respecto a la reivindicación 1 que: *"(...) se mantiene en el sentido de que no es concisa, porque se encuentran definiciones demasiado generales que no permiten entender la invención. Específicamente, nos referimos a los siguientes términos o expresiones: "heteroarilo de 5 o 6 elementos", "heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido de 9 o 10 elementos", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido", con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones que no tienen sustento en la descripción. Por lo tanto, es necesario que se mencione el tipo de heteroátomos y la cantidad de cada uno de ellos en cada definición."*

Frente a esta objeción, mi representada ha decidido incluir dentro de la nueva reivindicación 1 la cantidad y tipo de heteroátomos requeridos en el heteroarilo y cicloheteroarilo opcionalmente sustituido. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las páginas 22 y 25 de la memoria descriptiva originalmente presentada.

Por lo tanto, se supera completamente la anterior objeción.

El examinador además afirma que: *"Las reivindicación 13, 14, 17, 18 y 19 no son claras ni concisas cuando mencionan: "y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico", "caracterizada porque el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD1, 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", , , "en combinación adicional con al menos un agente quimioterapéutico", "caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS- 986156", "caracterizada porque el agente inmunooncológico es tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF05082566, TRX-518,*

MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271”, respectivamente, 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. Se requiere delimitar la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.”

En relación con esta objeción, el solicitante quiere respetuosamente hacer notar al examinador que tal como se menciona en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad: *“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 composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales.”*

Adicional a esto el solicitante desea aclarar que las "referencias" que el examinador menciona corresponden a posibles agentes terapéuticos adicionales, los cuales se mencionan en reivindicaciones dependientes, y agregan una o más características que limitan el objeto a ser protegido.

Es por esto que al ser los nuevos compuestos la característica esencial de la composición, los agentes terapéuticos adicionales utilizados no deben ser ningún problema ni foco de limitación por parte del solicitante en su capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto solicitamos al examinador tenga en cuenta los anteriores argumentos y elimine la objeción al respecto.

Adicionalmente el examinador afirma que: *“las reivindicaciones 13 a 19 no son claras cuando en el preámbulo se menciona la palabra “combinación”, el cual corresponde al resultado de juntar dos moléculas o principios activos, pero no es un producto tangible, entendible como producto susceptible de reproducción. Se requiere realizar las*

correcciones necesarias y redefinir la materia de dichas reivindicaciones."

Frente a lo anterior hacemos notar al examinador que la palabra "combinación" fue modificada por "composición" en la reivindicaciones. De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.2 Nivel Inventivo

Considera su Despacho que el nivel inventivo de la presente invención se encuentra afectada por los documentos **D4** (WO2007095050) y **D5** (WO2014150677).

Particularmente menciona su despacho que D4 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

Asimismo, menciona que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D4, consiste en el enlazador de amida donde Z es O seguido de una fracción alquilo CH₂ y en el carbono como átomo de la opción B. No se observa un efecto técnico asociado a esta diferencia.

Por otra parte su Despacho afirma que D5 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para tratar trastornos proliferativos, tales como cáncer, infecciones virales y / o enfermedades autoinmunes que utilizan los compuestos de la invención. En el documento D5 se enseña un enlazador tipo amida unido a una fracción CH₂ y el sustituyente R9 puede ser un cicloalquilarilo, que tiene un átomo de carbono enlazando la fracción CH₂.

En consecuencia, su Despacho concluye que cualquier persona normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas relacionadas con el enlazador de alquilamida, y el cicloalquilo de R9 de D5, habría podido "adicionarlo" en los compuestos de D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente en respuesta a los argumentos de nivel inventivo dados por el solicitante, el examinador afirma que: (...) *esta Oficina reitera que lo que se está evaluando precisamente es el requisito de nivel inventivo, no de novedad. El requisito de nivel inventivo se evalúa revisando tanto los ejemplos y ensayos presentados en la descripción, así como observando la diferencia entre la descripción y el estado del arte cercano. Así las cosas, en este punto es necesario aclararle al solicitante, que los compuestos de D4, se consideran muy cercanos a la presente invención, porque además de presentar actividad similar, tienen estructuralmente gran cantidad de similitudes y la diferencia encontrada es subsanada con las sustituciones propuestas con el documento D5. No se evidencia un efecto técnico sorprendente, superior o inesperado de los compuestos de la presente invención, sobre los compuestos del estado del arte, porque no hay una comparación que evidencie que este tipo de agentes antiproliferativos presentan datos de actividad que no se conocía en el estado del arte".*

1.3 A continuación me permito presentar los argumentos que sustentan el nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos D4 y D5.

La reivindicación 1 y demás reivindicaciones de esta invención son inventivas frente al estado del arte disponible al momento de realización de los nuevos compuestos reclamados por las siguientes razones:

Los compuestos actualmente reivindicados como mínimo difieren de los compuestos de D4 en que las presentes reivindicaciones requieren que Z sea un O, mientras que para D4 se requiere que B forme el grupo de núcleo CN(OH) de una hidroxiguanadina. Como se argumentó anteriormente, D4 no ofrece ninguna sugerencia o enseñanza de que el CN (OH) del grupo hidroxiguanadina como un sustituyente que pueda modificarse o reemplazarse fácilmente, ***cada uno de los compuestos reclamados y ejemplificados*** en D4 contiene, como mínimo, una hidroxiguanadina con un grupo CN(OH) (ver, por ejemplo, la reivindicación 1 y los ejemplos 1-19). En ninguna parte del documento D4 se sugiere que las modificaciones al grupo CN(OH) serían deseables o efectivas.

Además, aunque D4 describe varios ensayos (ver Ejemplos A-E), D4 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. 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.

El Examinador alega que D4 es "muy cercano" a los compuestos actualmente reivindicados y que no hay comparación que evidencie que los agentes antiproliferativos reclamados presenten datos de actividad que no se conocían en el estado de la técnica.

Frente a esta afirmación, no estamos de acuerdo con que el Solicitante deba tener la carga de presentar dicha evidencia. Consideramos de manera respetuosa, que es responsabilidad del examinador expresar cómo un experto en la técnica hubiera llegado a cualquier compuesto reivindicado, sin tener el beneficio de lo divulgado por el solicitante en su invención. Creemos que el Examinador no ha cumplido con esa carga.

Más importante aún, no hay evidencia de que un experto en la técnica haya buscado modificar la hidroxiguanadina de cualquiera de los compuestos de D4. En ausencia de cualquier motivación para modificar la hidroxiguanadina de D4, cualquier divulgación de un enlazador de alquilamida en D5 es inútil. Por lo tanto, las reivindicaciones son inventivas con respecto a la combinación del estado del arte citado.

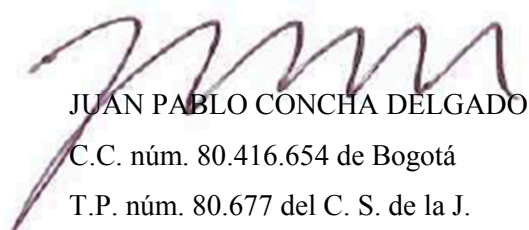
A pesar de lo anterior, el solicitante llama la atención de este Despacho al hecho de que la presente divulgación reporta datos de actividad *in vitro* que respaldan el género reivindicado. Por ejemplo, la Tabla X en el Ejemplo 252 de la Descripción demuestra que los compuestos reivindicados tienen actividad *in vitro* contra HEK humana IDO-1.

De manera similar, el Ejemplo 251 y las Figuras 1A-1P demuestran que los compuestos reivindicados tienen actividad inhibitoria *in vitro* en un ensayo IDO basado en células HeLa. (Ver Ejemplo 251, paginas 375-378 de la Descripción).

De conformidad con las limitaciones que se presentan en el pliego reivindicatorio que se anexa con este escrito, y de acuerdo a los argumentos arriba mencionados, es claro que la presente solicitud no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

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 19 reivindicaciones
 - Pago de examen de patentabilidad.