

## REIVINDICACIONES

### 1. Un compuesto, que es:

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1-fenilpropil)pirrolidina-2-

carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

5-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida,

2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

5-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida,

6-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida,

2-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-

il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

6-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida,

5-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

5-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-

il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

(S)-7-((6-(4-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida,

(S)-7-((6-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida  
2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida,

5-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida,

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(3-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida,

(5S,8S,10aR)-N-Benzhidril-3-(5-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-

((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida,

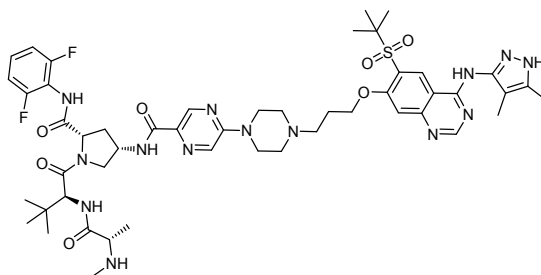
(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida,

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida,

(5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida,

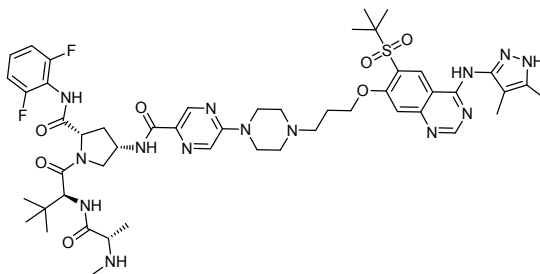
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-(4-(3-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es 5-(4-(3-(((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida:



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 444

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS PROTAC DERIVADOS DE QUINAZOLINA SUSTITUIDOS INCORPORADOS EN INHIBIDORES IAP Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".-Clase C07D 239/86.-Expediente número NC2017/0011851.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 05 de diciembre de 2018.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico correspondiente al Oficio N° **14434** en relación con el título de la presente solicitud, la claridad, el sustento y el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio de la misma, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio:

### 3. TÍTULO DE LA SOLICITUD.

En primer lugar, el señor examinador asegura que el título no es acorde al objeto de la presente invención debido a que es muy general. Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

**"COMPUESTOS PROTAC DERIVADOS DE QUINAZOLINA SUSTITUIDOS  
INCORPORADOS EN INHIBIDORES IAP Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS  
QUE LOS COMPRENDEN"**

De este modo, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, y por consiguiente, supera completamente la objeción presentada por el señor examinador a este respecto.

## 4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

### 4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio** que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **nuevo capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** Tiene como base la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual ha sido modificada para ser ahora una reivindicación independiente.
- **Nuevas reivindicaciones 2, 3 y 4:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 6, 7 y 8 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 1 a 4 y 9** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo a dichos cambios.

En este sentido, el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por **4 reivindicaciones**, las cuales cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la memoria descriptiva y se refieren de manera clara y concisa a los compuestos moduladores de la actividad de cinasa RIP2 que son objeto de la presente solicitud.

## 5. CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Frente a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el señor examinador objeta lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 a 5 no son claras ni concisas, toda vez que de la combinación del número de radicales junto con sus posibles significados, permutaciones, opciones y condiciones, involucran una elevada variabilidad estructural para la cual no existe sustento en la descripción. Es evidente que para la persona versada en la materia no es posible establecer que todos estos compuestos dan lugar a una solución al problema técnico planteado debido a que*

*las diversas y complejas modificaciones estructurales propuestas no pueden considerarse obvias o simples. En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.*

*Se aclara a la solicitante que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos, de la evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados que no representan la totalidad de las variables reivindicadas”.*

Respecto al anterior señalamiento, en primer lugar me permito amablemente mencionar que las reivindicaciones 1 a 4 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. En segundo lugar, me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 (reivindicación 5 actualmente presentada) se refiere puntualmente a los compuestos de los ejemplos desarrollados en la descripción, los cuales fueron sintetizados, caracterizados y ensayados, tal como se muestra en las páginas 86 a 104 de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, en vista de que la materia reclamada en la solicitud ha sido restringida para incluir únicamente los compuestos que están debidamente soportados, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 1 no es clara, ya que el término "opcionalmente", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*
- *"La reivindicación 9 no tiene sustento en la descripción, ya que no existe el desarrollo de un producto que incluya el compuesto de formula I y un agente terapéutico adicional. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de productos que han sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."*

Frente a las anteriores objeciones, me permito resaltar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio como se menciona en el numeral 4.1 del presente memorial, de tal manera que la objeción a este respecto se ha superado.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el señor examinador y, por lo

tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## 6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1-9 carece de Nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los siguientes documentos:

- **D1:** Buckley, D. L., & Crews, C. M. (2014). *Small-Molecule Control of Intracellular Protein Levels through Modulation of the Ubiquitin Proteasome System*. Angewandte Chemie International Edition, 53(9), 2312-2330.
- **D2:** *Quinazolines as kinase inhibitors*. Publicación internacional WO2014128622.

A este respecto, el examinador afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, pues este documento divulga moléculas PROTAC que consisten en un ligando para la E3 ligasa, como los inhibidores de IAP compuestos 11 y SM-122, un enlazador y un ligando de unión a una proteína que se quiere eliminar mediante su degradación por el proteosoma.

De acuerdo con el análisis del examinador, la diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que el ligando de unión es un compuesto inhibidor de RIP2.

Además, el examinador asegura que no existe evidencia que demuestre que todos los compuestos de la formula (I), (II) y (III) de la solicitud presentan un efecto técnico debido a que no es posible establecer que la gran variedad de compuestos reclamados den lugar a la solución del problema técnico planteado.

Con respecto a lo anterior, el señor examinador asegura que el documento D2 ya revela compuestos inhibidores de RIP2 y por lo tanto, una persona versada en la materia se vería motivada a usar como ligando de unión los inhibidores de RIP2 divulgados en el documento D2 en los compuestos PROTAC divulgados en el documento D1 para llegar a los compuestos de la reivindicación 1. Por esta razón, el señor examinador considera que la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2 a 9 carecen de nivel inventivo.

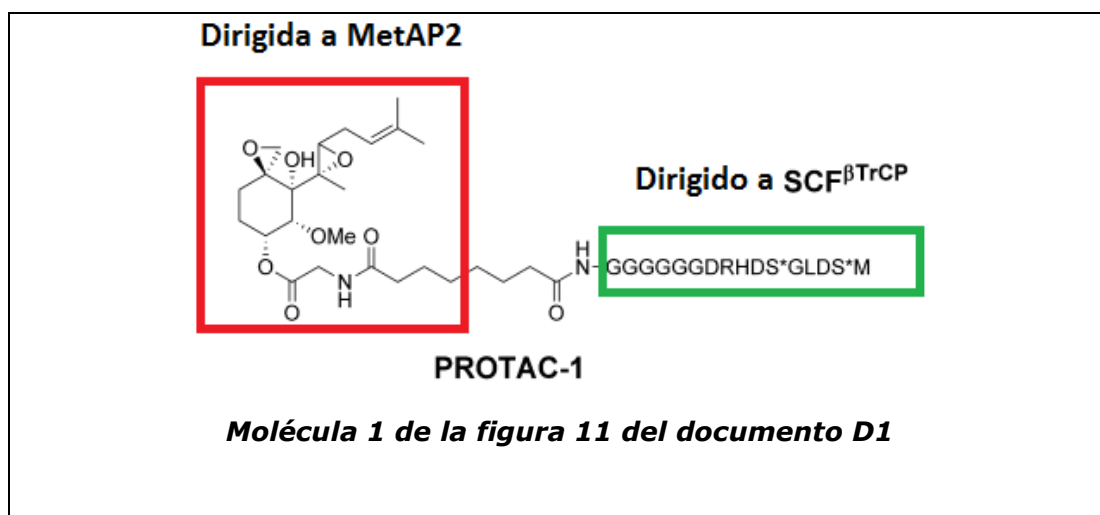
En respuesta a tales afirmaciones, me permito aclarar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera sugieren de manera obvia los compuestos PROTAC inhibidores de la actividad de la cinasa RIP2 reclamados en la presente solicitud, junto con todas y cada una de sus características técnicas

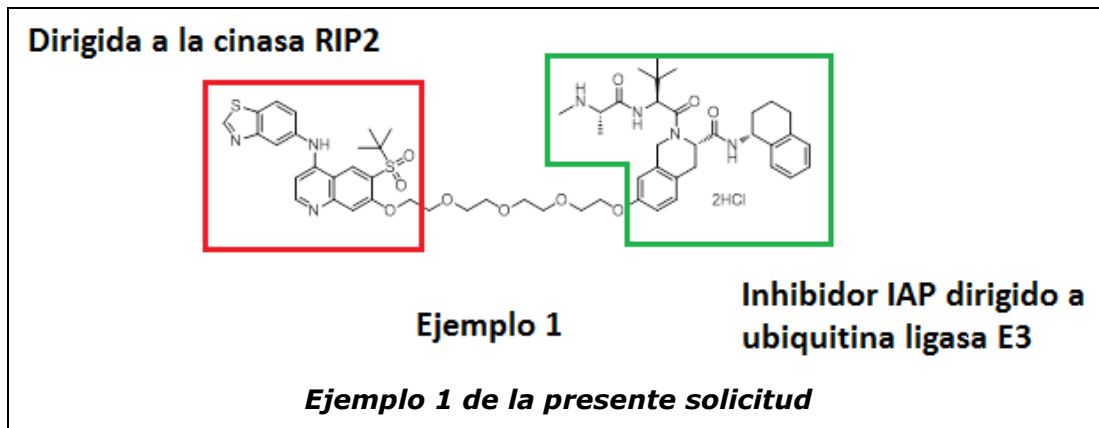
esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En primera instancia, me permito señalar a ese Despacho que **la nueva reivindicación 1 reclama únicamente** los 39 compuestos específicos que fueron sintetizados y caracterizados en el capítulo descriptivo. Asimismo, la actividad biológica de cada uno de estos compuestos ha sido demostrada por el solicitante, conforme a los resultados de la prueba de cuantificación de inmunotransferencia de tipo Western de niveles RIP2 en células THP1, contenida en la página 105 de la descripción.

En segundo lugar, me permito aclarar que los compuestos PROTAC que son objeto de la solicitud consisten en un ligando inhibidor de la cinasa RIP2, el cual está unido mediante un enlazador a un compuesto IAP que funciona como ligando que se une a una E3 ligasa. Dichos compuestos están dirigidos a tratar enfermedades autoinflamatorias mediante la modulación de la sobreexpresión de la RIP2. Por otra parte, D1 divulga compuestos PROTAC (Ver figura 11 de D1) empleados en terapia antitumoral, cuyos ligandos van dirigidos a inhibir las enzimas MetAp2, PI3K, FRS2α, CRABP, FKBp12 (F36V) y un receptor andrógeno, estos ligandos están unidos mediante un enlazador a una de 5 fracciones peptídicas dirigidas a las E3 ligasas SCF<sup>βTrc</sup> y VHL, o a una de 2 moléculas pequeñas que van dirigidas puntualmente a MDM2 y cIAP1.

En este orden de ideas, a continuación se muestra un cuadro donde se compara el PROTAC-1 de la figura 11 de D1 con el ejemplo 1 de la solicitud, en donde se observan las diferencias de los compuestos divulgados en D1 y los compuestos de la presente invención. Así, se resalta en rojo el ligando del PROTAC que va dirigido a la proteína de interés y en verde se resalta la fracción que se une a la ubiquitina ligasa:





Como se puede observar, la molécula tomada como ejemplo de la figura 11 del documento D1 consiste en un ligando que va dirigido a la enzima MetAP2 (marcado en rojo), unido mediante un enlazador a una cadena peptídica dirigida a la E3 ligasa (marcada con verde); estos ligandos son estructuralmente diferentes a los del compuesto del Ejemplo 1 de la presente solicitud, que consiste en un inhibidor de la cinasa RIP2 (marcado en rojo) unido mediante un enlazador a un compuesto IAP que corresponde a la fracción que se une a la ligasa (marcada en verde).

Con lo anterior se puede evidenciar que los PROTAC descritos en el documento D1 son sustancialmente diferentes a los compuestos reclamados en la solicitud, en vista de que:

- Las fracciones comprendidas en los ejemplos ilustrados en la figura 11 no corresponden a los ligandos incluidos en los PROTAC que reclama la solicitud.
- Los ligandos de cada ejemplo no corresponden a los empleados en la solicitud, además, están dirigidos a proteínas diferentes a la RIP2.
- Los compuestos divulgados en D1 son empleados como agentes antitumorales, mientras que los compuestos de la presente invención están dirigidos a tratar enfermedades autoinflamatorias mediadas por la cinasa RIP2.

Por otra parte, y con respecto a la afirmación del examinador según la cual el documento D1 divulga moléculas PROTAC que comprenden inhibidores de IAP como ligandos para la E3 ligasa tales como los compuestos 11 y SM-122, me permito llamar la atención a que, contrario a lo señalado por el examinador, D1 no divulga ningún PROTAC que comprenda los compuestos inhibidores IAP como lo son el compuesto 11 y el compuesto SM-122 como ligandos, así como tampoco sugiere incluir estos compuestos IAP en este tipo de moléculas químicas.

De esta forma, me permito resaltar que el documento D1 presenta al compuesto 11 y al compuesto SM-122 (Ver figura 6 de D1) como ejemplos de las moléculas que han sido empleadas como inhibidores de la E3 ligasa, (Ver numeral 2. "*Small-Molecule-Mediated Protein Stabilization: Inhibitors of Protein Degradation*"), y por lo tanto, son utilizadas para incrementar la estabilidad de las proteínas y no como ligandos (como se usan en la presente invención) surtiendo un efecto técnico contrario al obtenido en los PROTAC de la solicitud.

A este respecto, amablemente me permito señalar a ese Despacho que, si una persona versada en la materia buscara obtener una molécula pequeña para modular la sobreexpresión de una proteína específica induciendo su degradación en el proteosoma, no estaría motivada a emplear los compuestos 11 y SM-122, pues, como ya se mencionó, estos son descritos en un apartado diferente y para una función distinta, por consiguiente, la persona del oficio consideraría que el uso de dichas moléculas surtiría un efecto contrario al que se busca obtener.

Adicionalmente el examinador afirma que el documento D2 divulga compuestos inhibidores de la actividad de RIP2 cinasa para tratar enfermedades autoinflamatorias, los cuales pueden emplearse como ligandos en los PROTAC divulgados en D1 y así llegar al objeto de invención de la solicitud.

Sin embargo, las enseñanzas de D2 no contemplan la posibilidad de emplear estos compuestos como ligandos para la obtención de un compuesto PROTAC ni sugieren la degradación dirigida como un método de tratamiento opcional para mediar la sobreexpresión de la RIP2. Concretamente, la acción terapéutica de los compuestos divulgados en **D2 consiste en la inhibición de la cinasa RIP2 y no en su degradación dirigida**, planteando un mecanismo diferente al que ofrece el PROTAC de la solicitud para lidiar con la sobreexpresión de esta enzima.

Basados en lo anterior, una persona versada en la materia no encontraría evidencia que lo motive a incluir un conjunto de inhibidores específicos entre los divulgados en D2 para incluirlos en un PROTAC como los descritos en los ejemplos de D1, con el fin de obtener un compuesto que permita una degradación dirigida.

En este orden de ideas, el conocimiento comprendido en D1 en ningún momento motivaría a un investigador del área a emplear los compuestos inhibidores descritos en la figura 6 del documento D1 como un ligando de unión que se enlace en conjunto con un inhibidor de RIP2, como los descritos en D2, para formar un compuesto PROTAC que induzca la degradación dirigida de una proteína. Por todo lo anterior, los compuestos descritos en la solicitud cumplen a cabalidad el requisito de nivel inventivo.

## 7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar moduladores selectivos de cinasas RIP2 derivados de quinazolina, incorporados en inhibidores IAP para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de PROTAC que modulan la actividad de cinasa RIP2, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de los documentos del arte citados previamente, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

## 8. **SOLICITUD DE UN NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **14434**.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de:

- Las páginas **106 a 112** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **4 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

10. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

**notificacionespatentes@lloredacamacho.com**