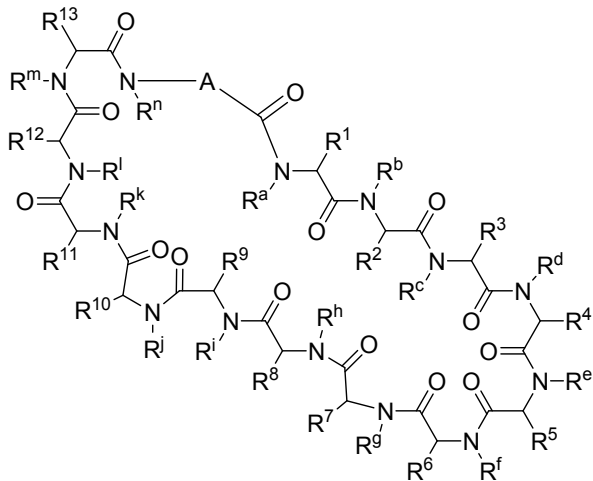


REIVINDICACIONES	MODIFICADAS	RESPUESTA	FORMA

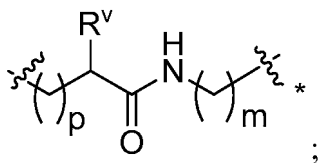
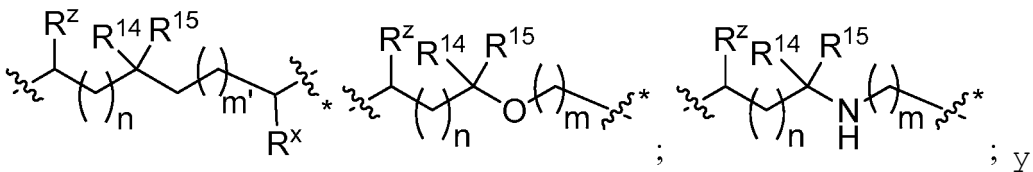
1. Un compuesto caracterizado porque tiene la Fórmula (I)



(I) ,

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

A se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;



en donde:

* indica el punto de unión al grupo carbonilo y 

indica el punto de unión al átomo de nitrógeno;

n es 0, 1 ó 2;

m es 1 ó 2;

m' es 0 ó 1;

z es 1 ó 2;

cuando z es 1, w es 2;

cuando z es 2, w es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo;

R^x se selecciona de hidrógeno, amino, hidroxil y metilo; y

R^z se selecciona de hidrógeno y -C(O)NHR¹⁶; en donde R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, -CHR¹⁷C(O)NH₂, -CHR¹⁷C(O)NHCHR¹⁸C(O)NH₂ y -CHR¹⁷C(O)NHCHR¹⁸C(O)NHCH₂C(O)NH₂; en donde R¹⁷ se selecciona de hidrógeno y -CH₂OH, y en donde R¹⁸ se selecciona de hidrógeno y metilo;

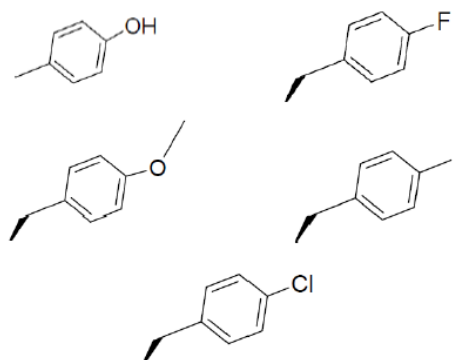
R^v es hidrógeno, metilo o una cadena lateral de aminoácido natural;

R^c, R^f, R^h, Rⁱ y R^m son hidrógeno;

Rⁿ es hidrógeno o metilo, o R^v y Rⁿ forman un anillo de pirrolidina;

R^a, R^e, R^j y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo;

R^1 se selecciona de benzilo no sustituido o benzilo sustituido por los grupos



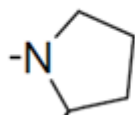
R^2 , se selecciona de



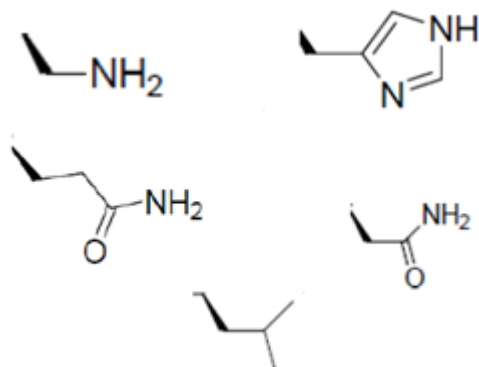
R^3 , se selecciona de



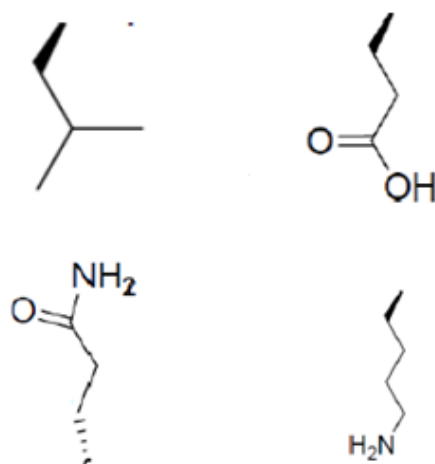
R^4 se seleccionan de



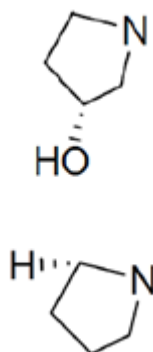
R⁵ se selecciona de (CH₂)₂CONH₂ e hidrógeno;



R⁶ se selecciona de CH₂CO₂H;



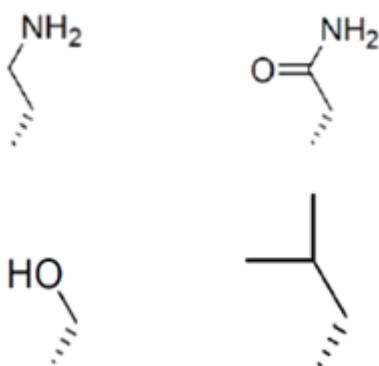
R⁷ , se seleccionan de



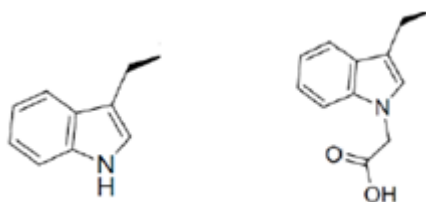
R⁸ se seleccionan de



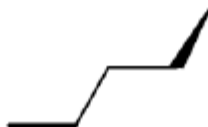
R⁹ se selecciona de hidrógeno y metilo;



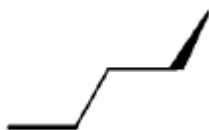
R¹⁰ se selecciona de -(CH₂)₂NH₂;



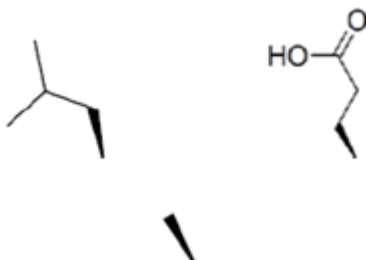
R¹¹ se seleccionan de



R¹² se seleccionan de



R¹³ se selecciona de CH₂OH.



R^e y R^k pueden formar, cada uno, un anillo con el grupo R próximo correspondiente y los átomos a los que están unidos, seleccionado de azetidina, pirolidina, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrotiazol; en donde cada anillo está sustituido o no sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de amino, ciano, metilo, halo e hidroxí;

R^b es metilo, o R^b y $R^{2'}$ junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado de azetidina, pirolidina, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrotiazol; en donde cada anillo está sustituido o no sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de amino, ciano, metilo, halo e hidroxí;

R^d es hidrógeno o metilo, o R^d y $R^{4'}$ junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo seleccionado de azetidina, pirolidina, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrotiazol; en donde cada anillo está sustituido o no sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de amino, ciano, metilo, halo, hidroxí y fenilo;

R^g es hidrógeno o metilo, o R^g y $R^{7'}$ junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo seleccionado de azetidina, pirolidina, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrotiazol; en donde cada anillo está sustituido o no sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de amino,

bencilo sustituido o no sustituido con un grupo halo, benciloxi, ciano, ciclohexilo, metilo, halo, hidroxilo, isoquinoliniloxi sustituido o no sustituido con un grupo metoxi, quinoliniloxi sustituido o no sustituido con un grupo halo, y tetrazolilo; y en donde los anillos de pirrolidina y piperidina están fusionados o no fusionados con un grupo ciclohexilo, fenilo o indol; y

R^L es metilo, o R^L y R^{12} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado de azetidina y pirolidina, en donde cada anillo está sustituido o no sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de amino, ciano, metilo, halo e hidroxilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizado porque

R^d y R^4 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de pirolidina;

R^g y R^7 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de pirolidina, en donde el anillo está sustituido o no sustituido con un grupo hidroxilo; y

R^k es metilo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, o una sal de este terapéuticamente aceptable, caracterizado porque:

R^a , R^e y R^j , son hidrógeno;

R^b y R^2 son, cada uno, metilo, o R^b y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de piperidina;

R^L es metilo;

R^n es hidrógeno, metilo, o R^n y R^v forman un anillo de pirrolidina;

R^1 es fenilmetilo, en donde fenilo se sustituye con un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, metoxi o metilo;

R^3 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2(\text{imidazolilo})$ y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^6 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ y $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

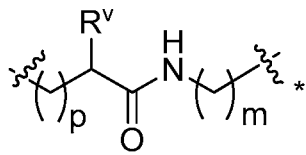
R^8 y R^{10} son $-\text{CH}_2(\text{indolilo})$, en donde indolilo está sustituido o no sustituido con $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^9 se selecciona de hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

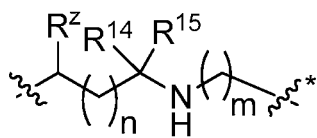
R^{11} y R^{12} son $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; y

R^{13} se selecciona de metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$.

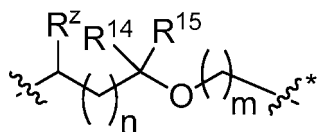
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal de este terapéuticamente aceptable, caracterizado porque A es



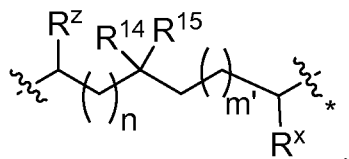
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista terapéutico, caracterizado porque A es



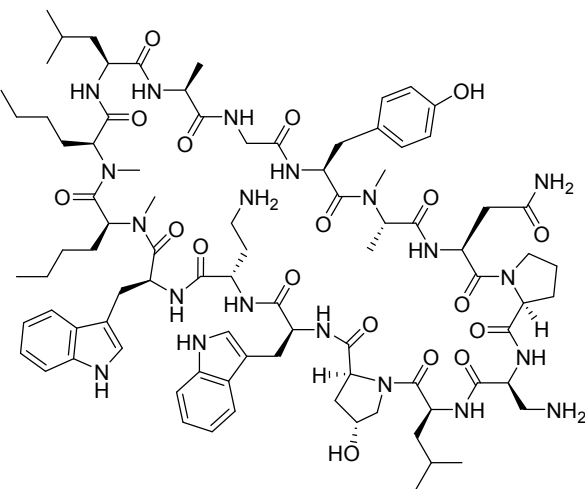
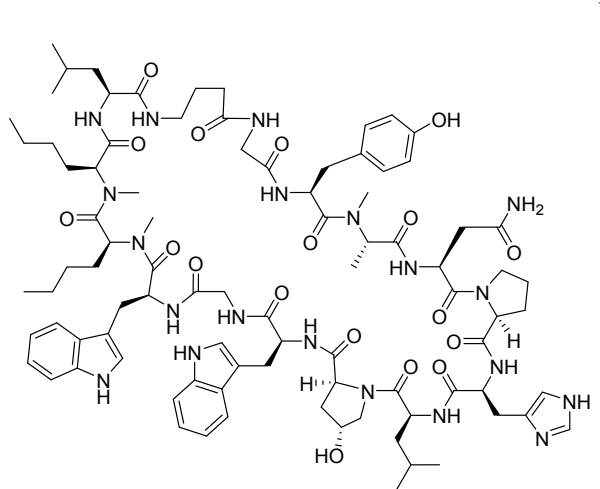
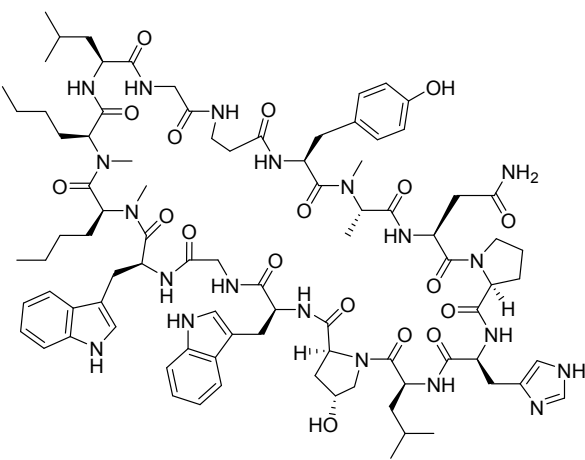
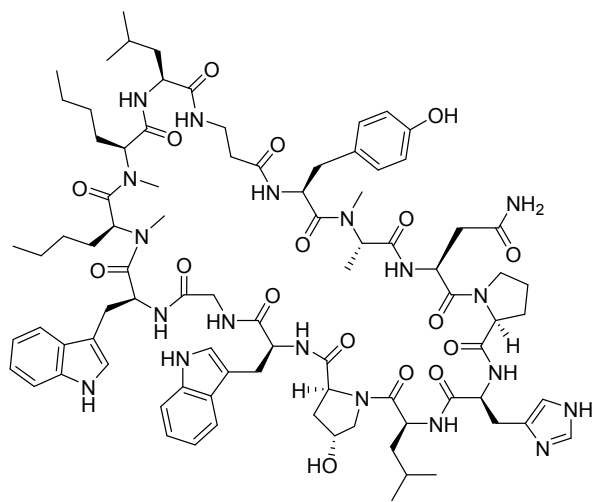
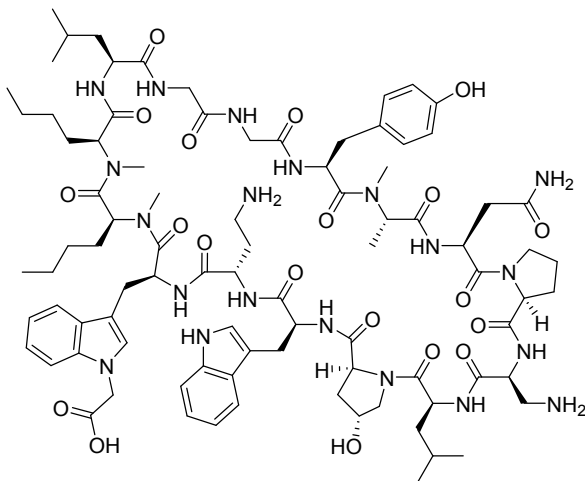
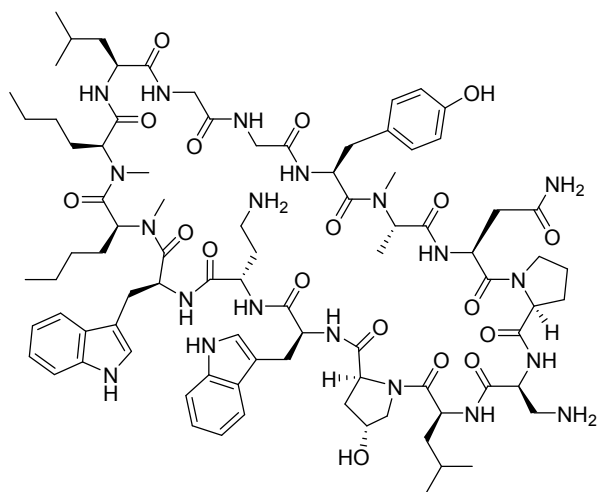
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista terapéutico, caracterizado porque A es

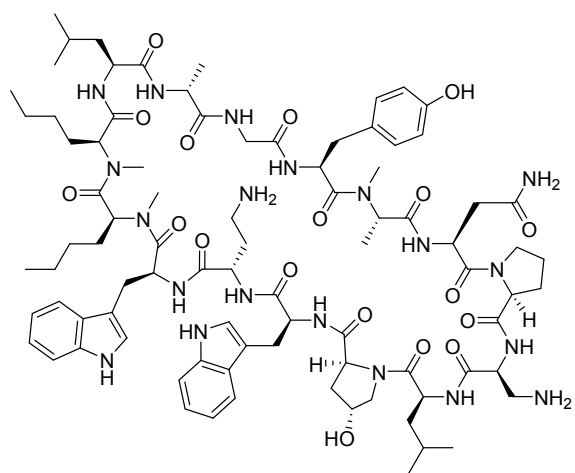


7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista terapéutico, caracterizado porque A es

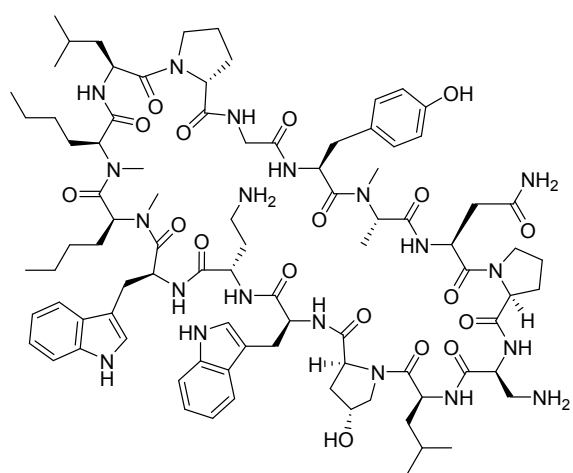


8. Un compuesto caracterizado porque se selecciona de:

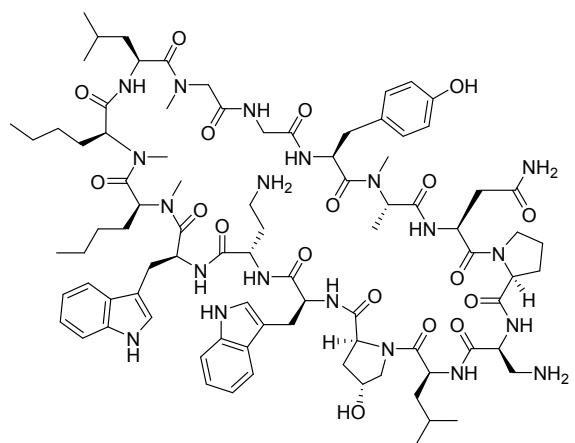




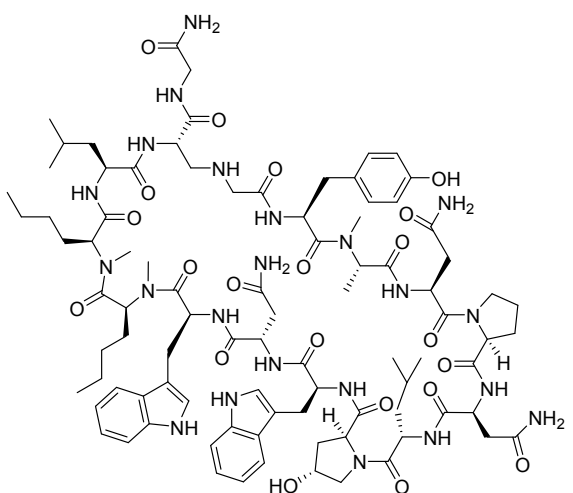
,



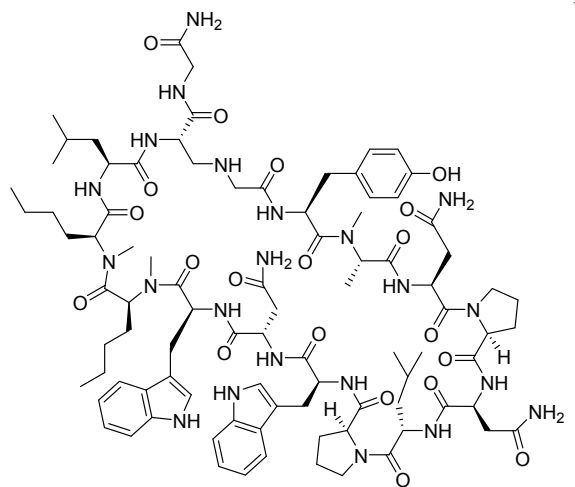
,



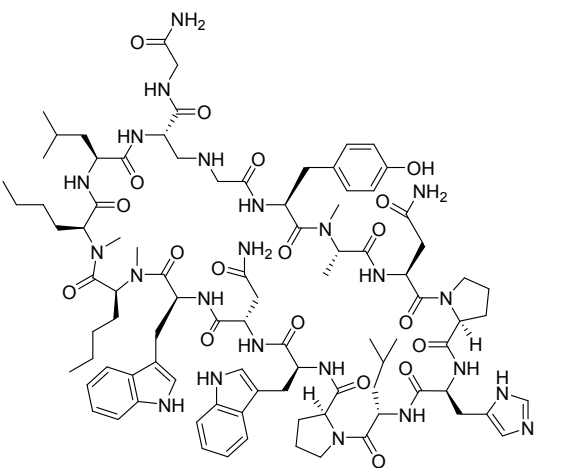
,



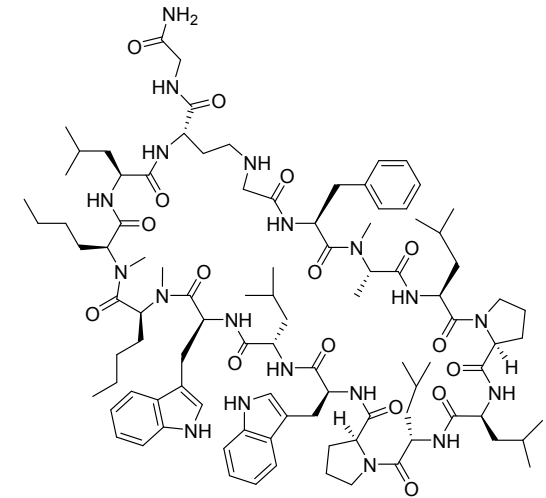
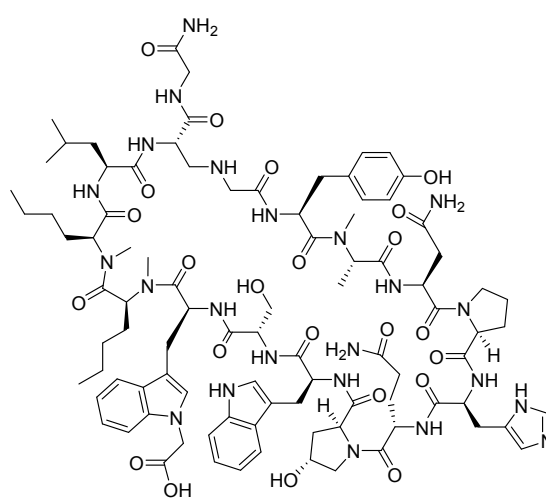
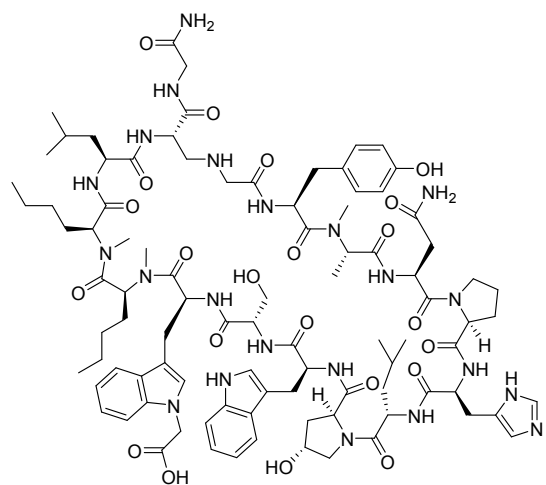
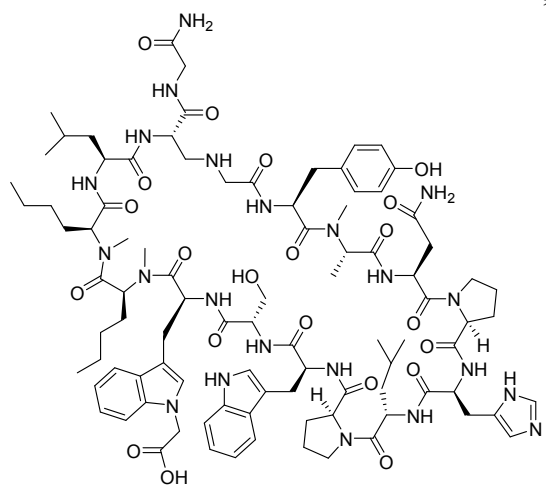
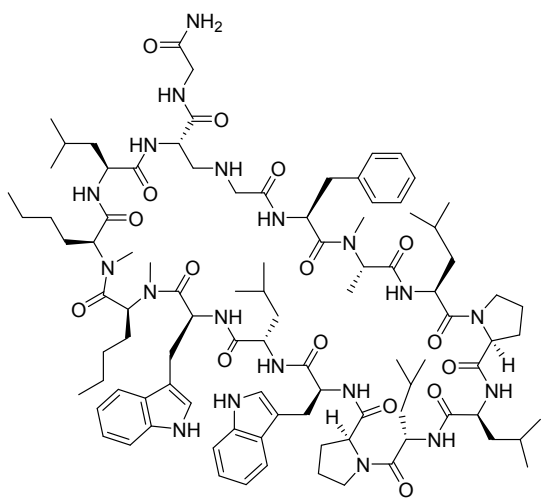
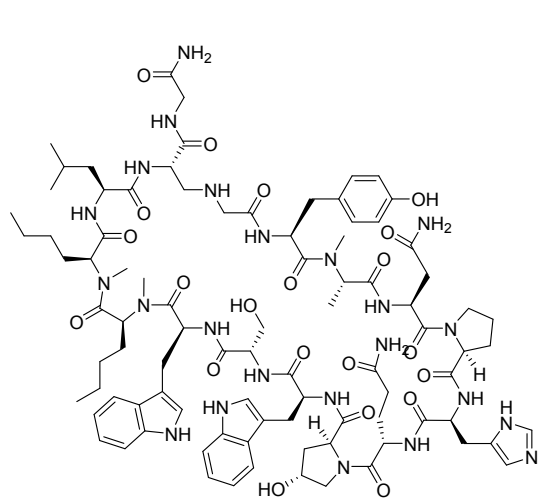
,

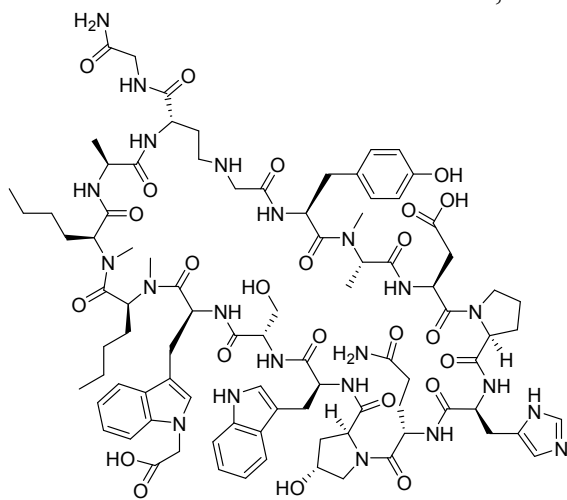
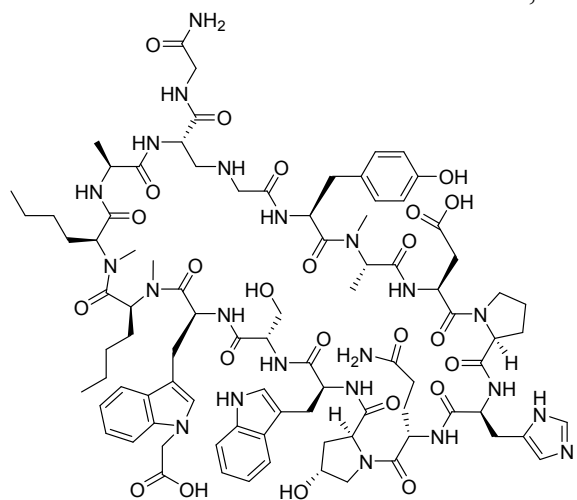
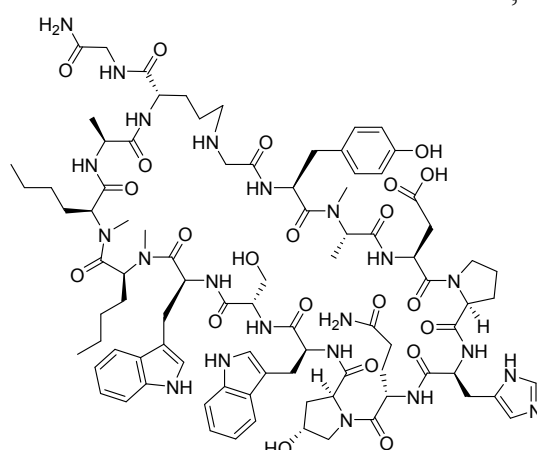
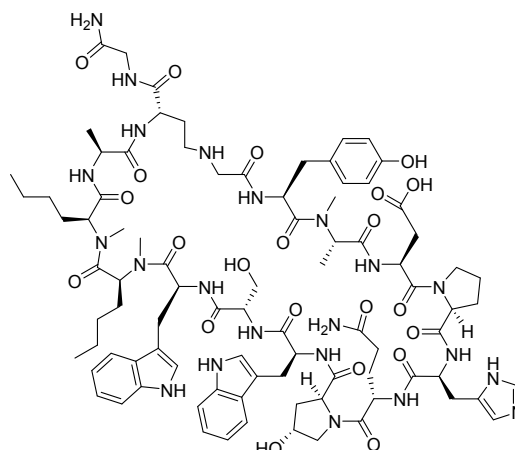
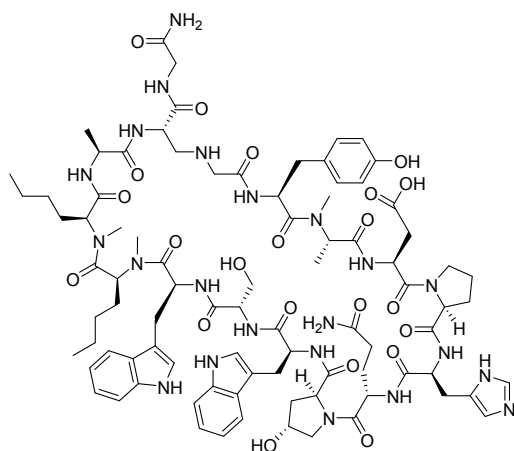
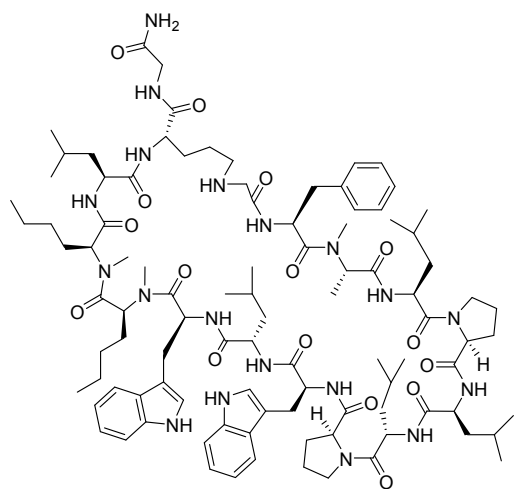


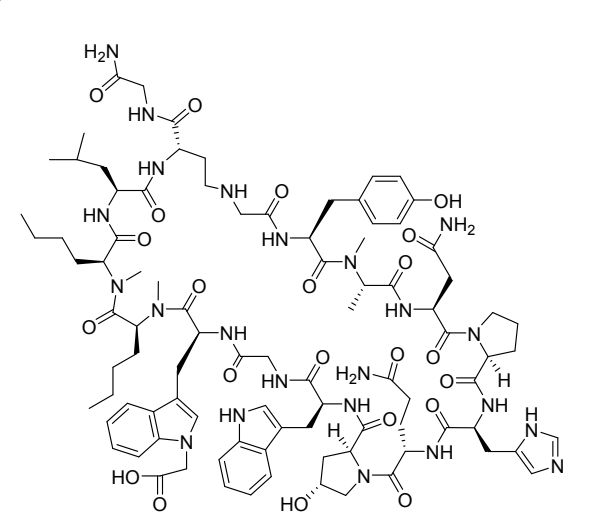
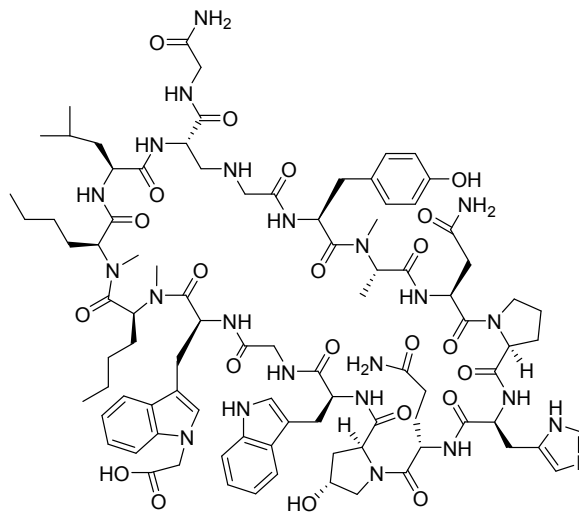
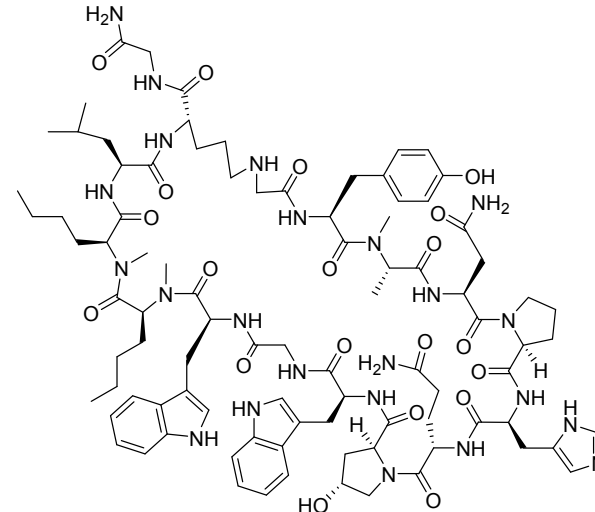
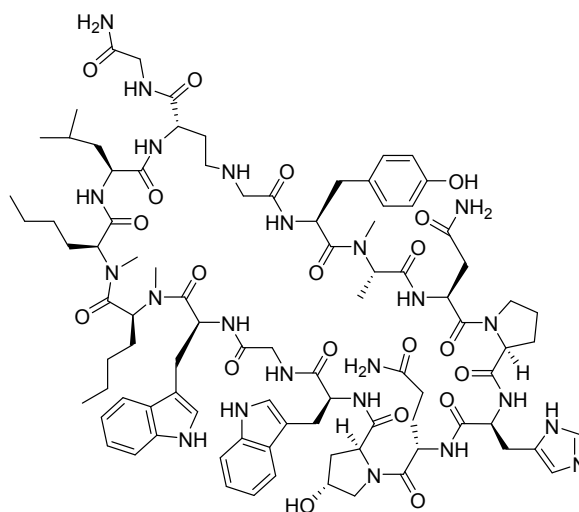
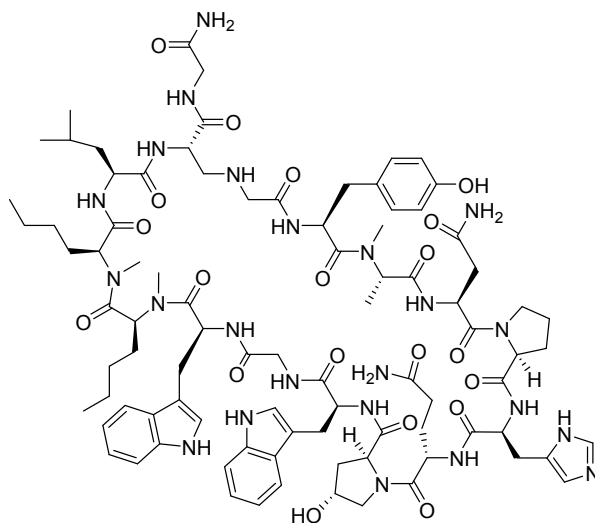
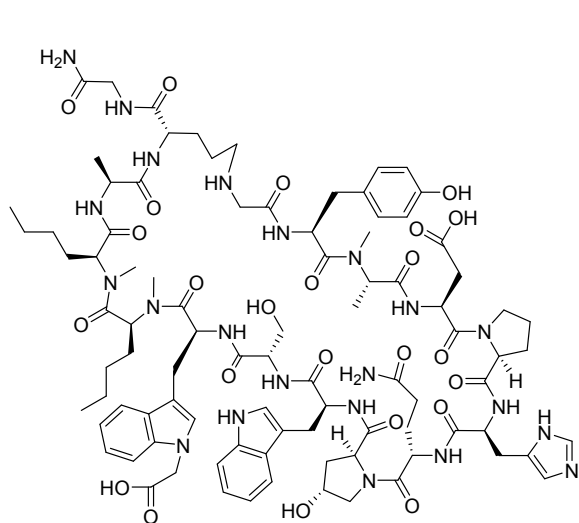
,

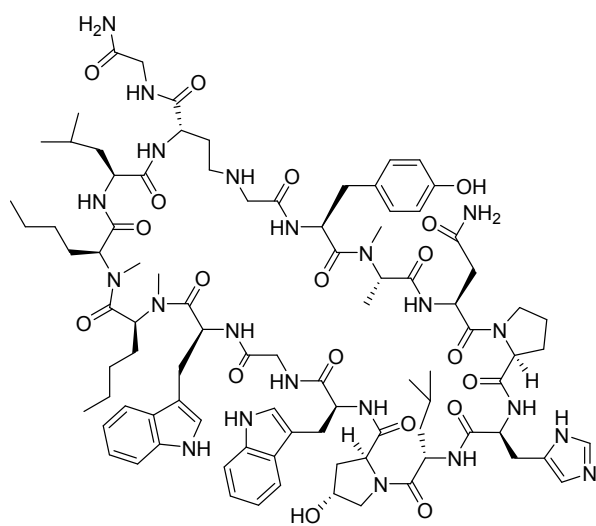
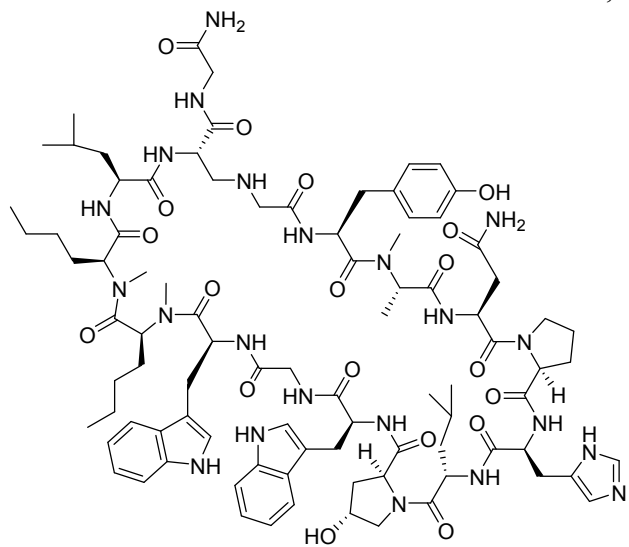
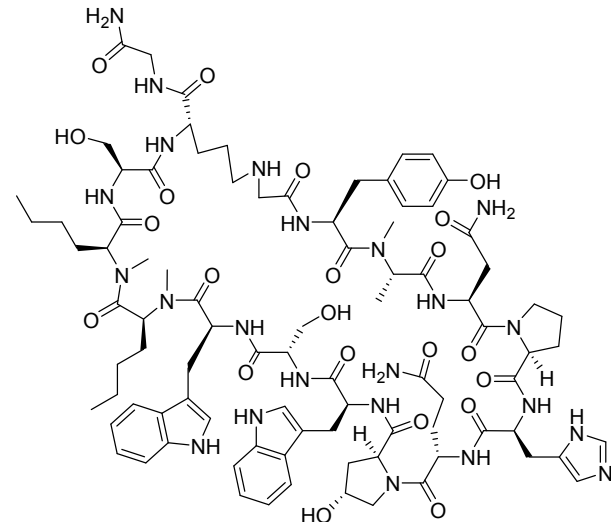
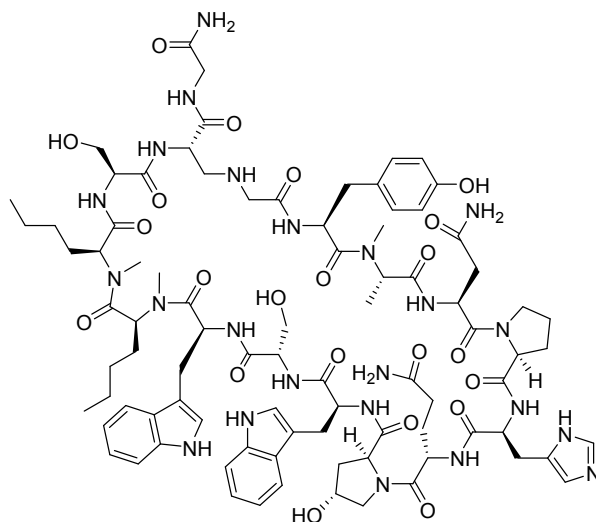
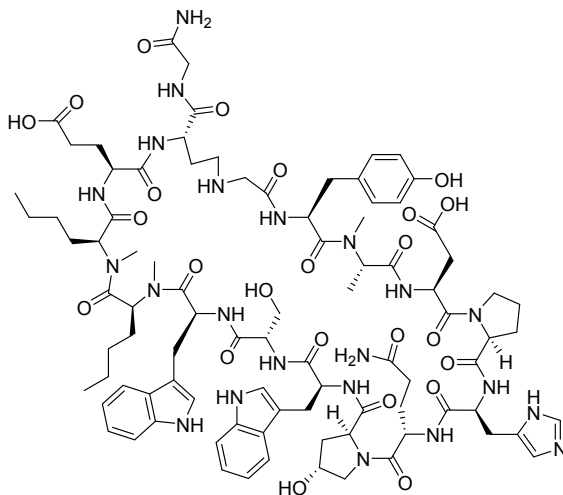
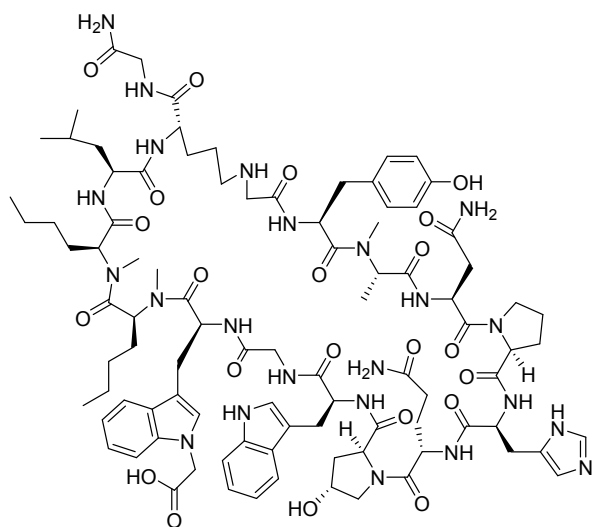


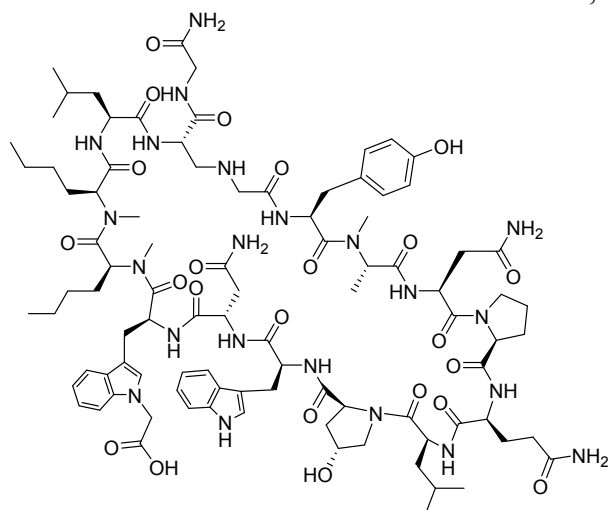
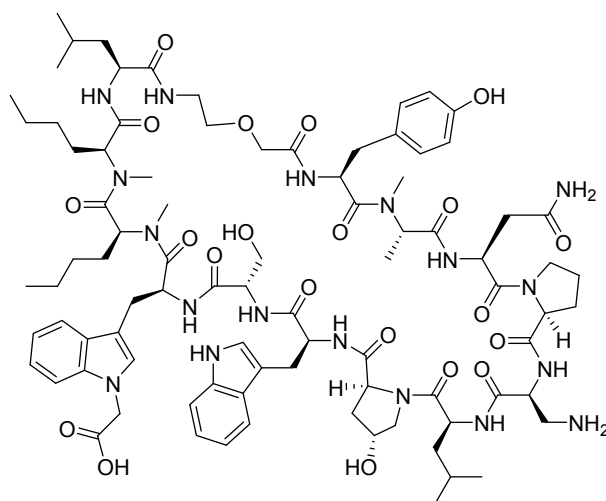
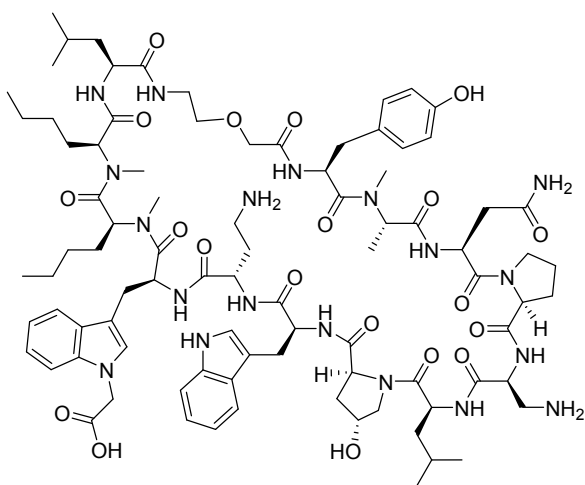
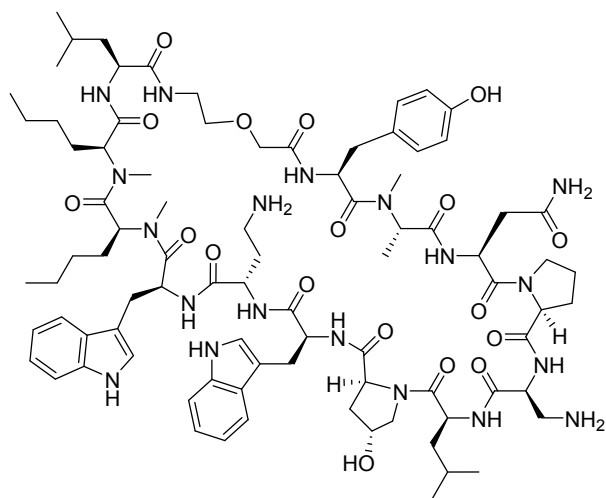
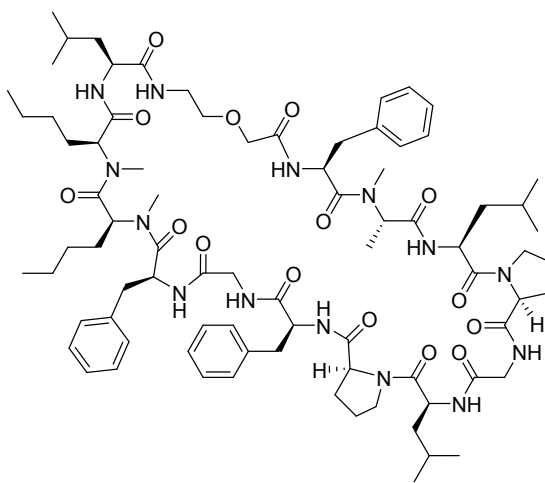
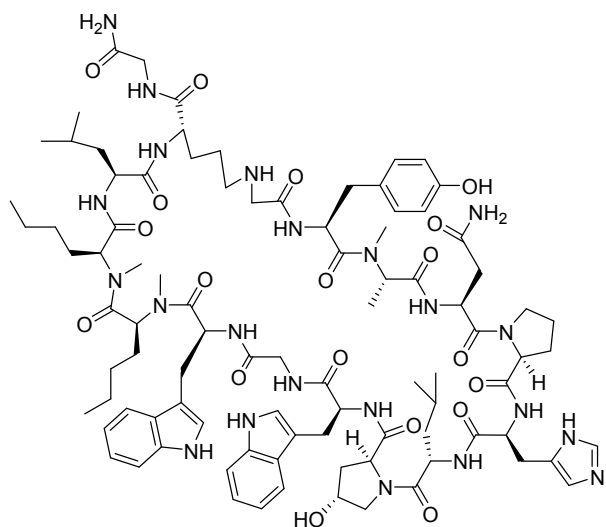
,

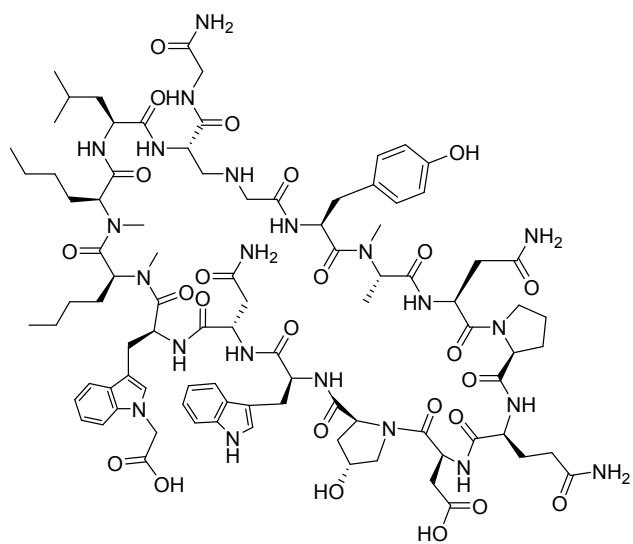




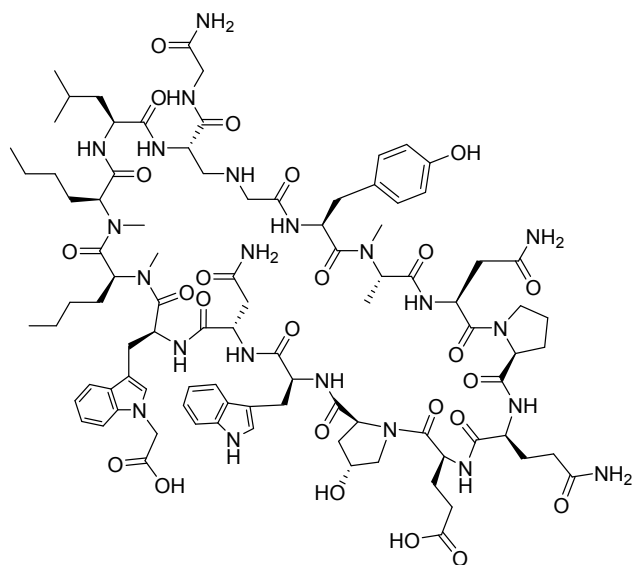
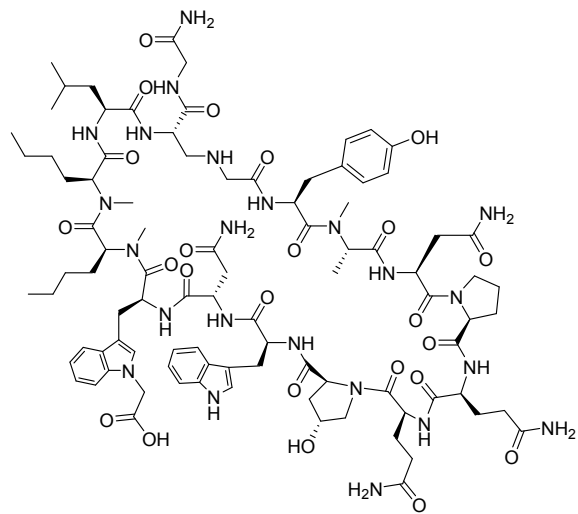




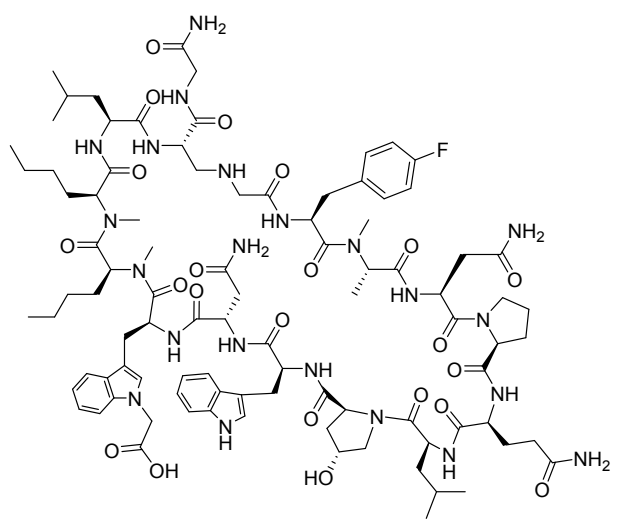
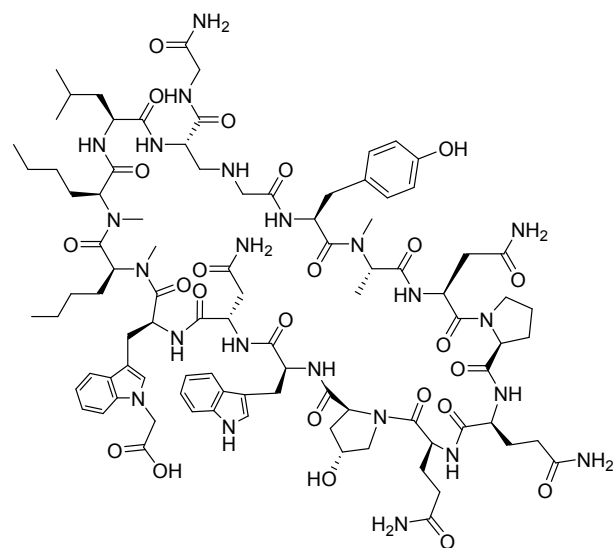




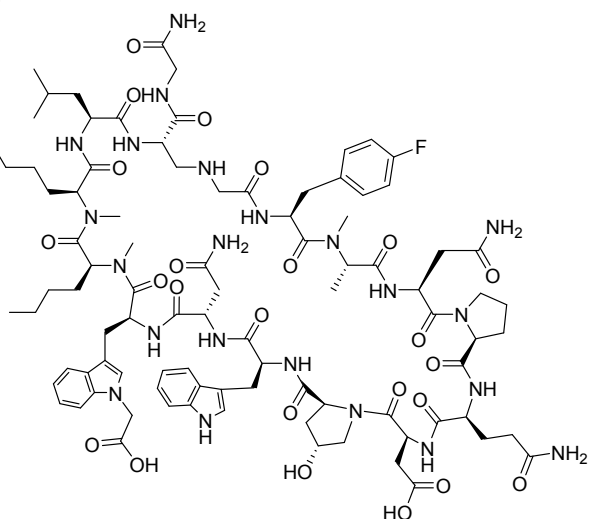
,



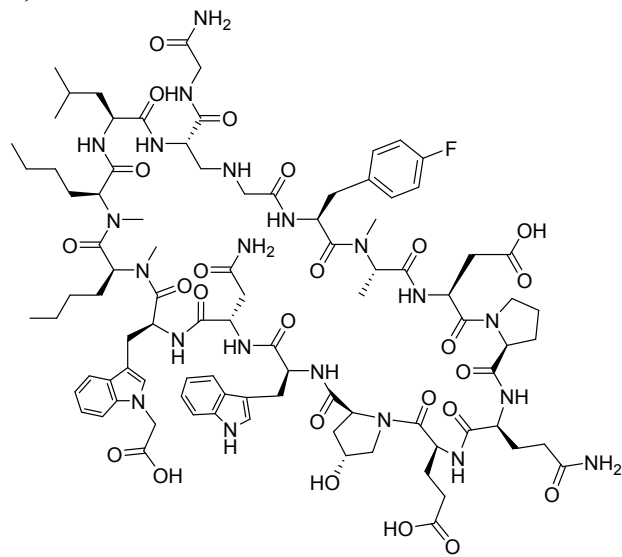
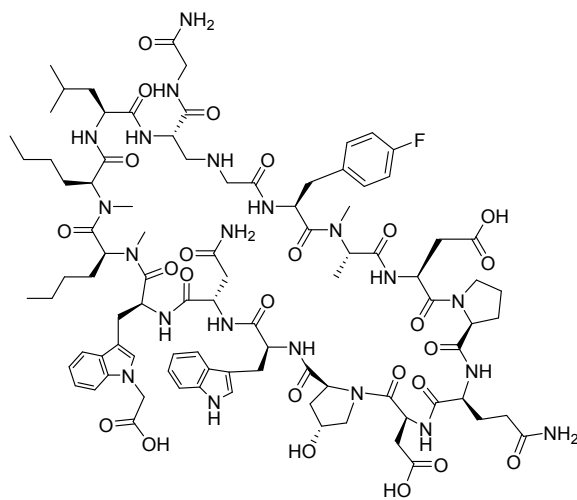
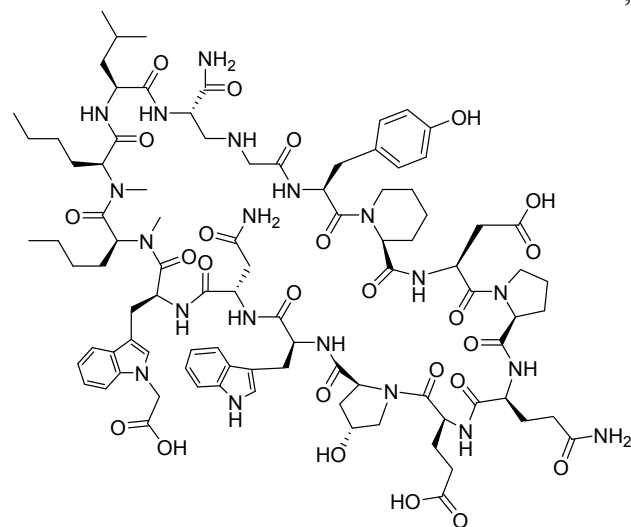
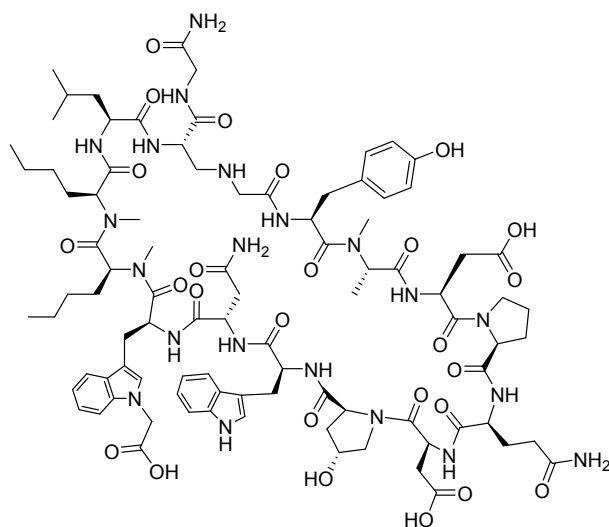
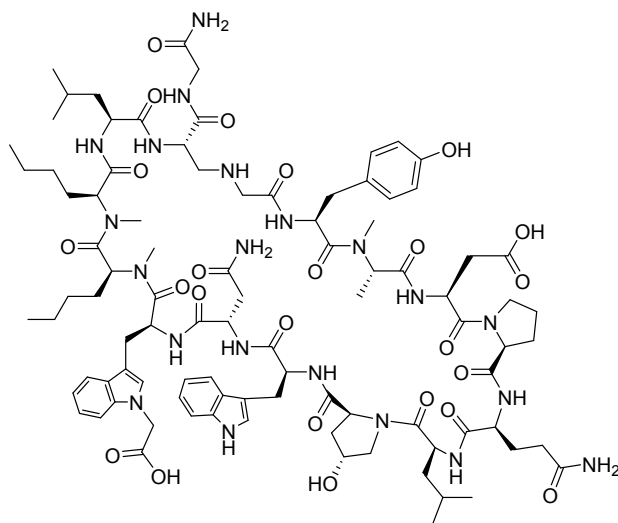
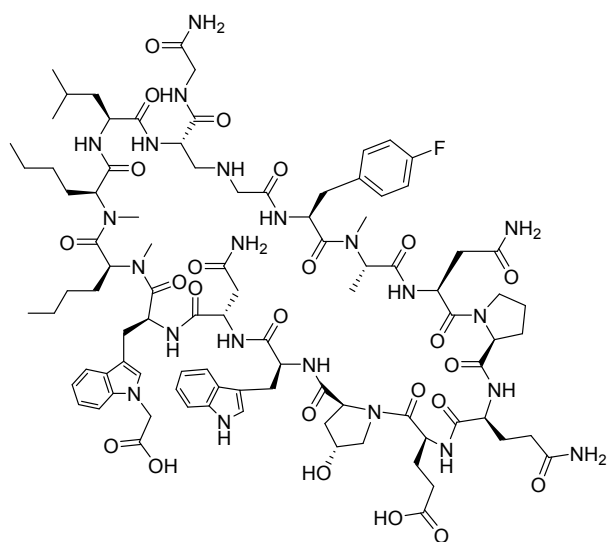
,

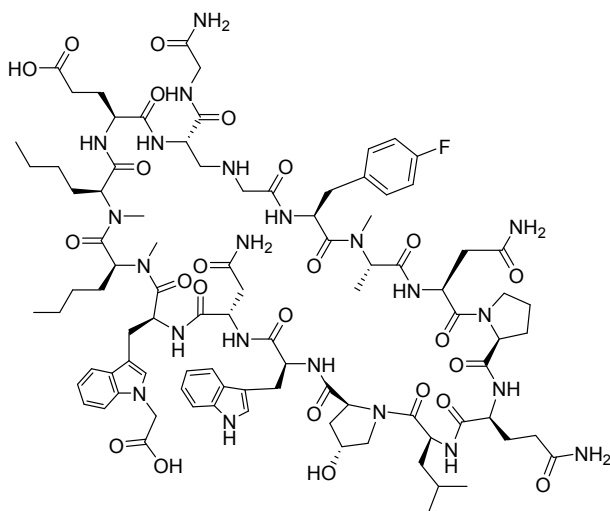
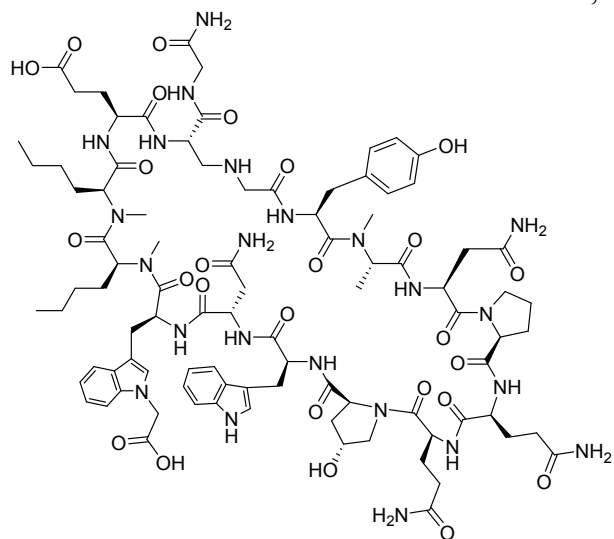
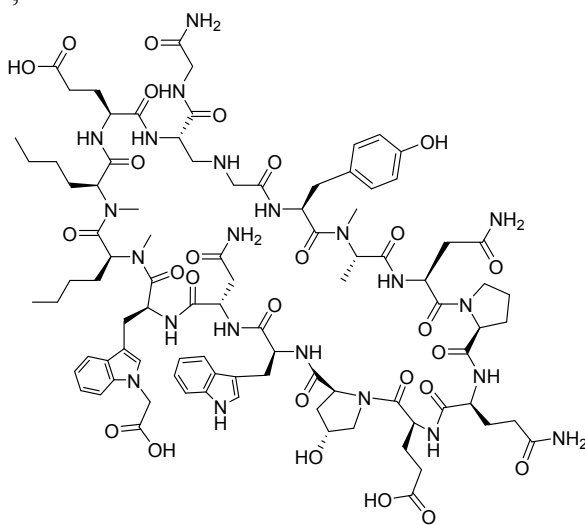
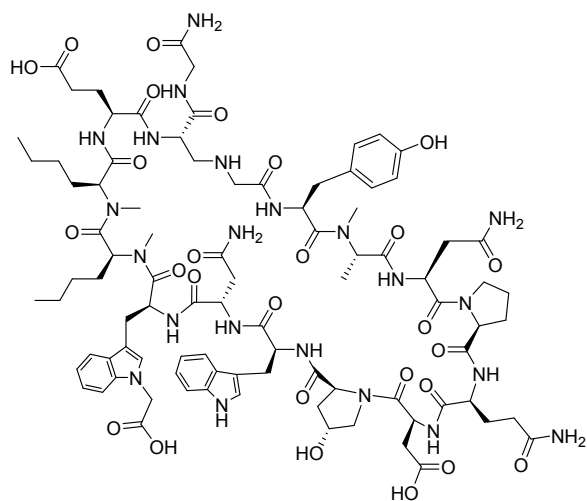
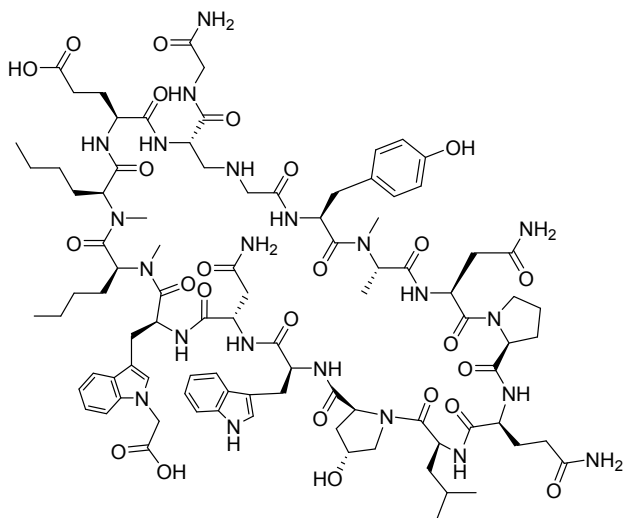
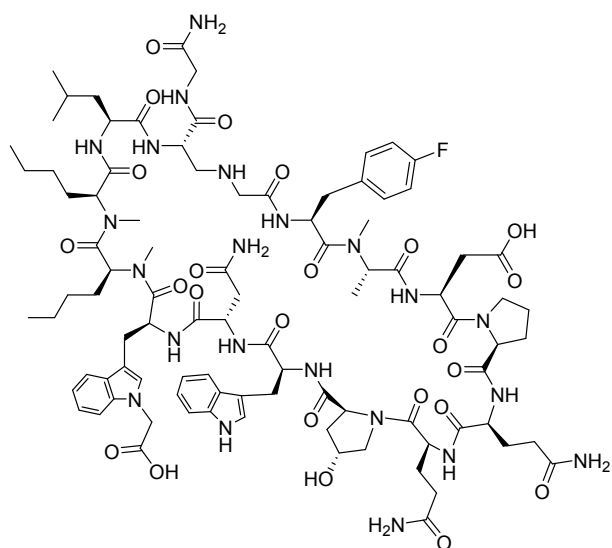


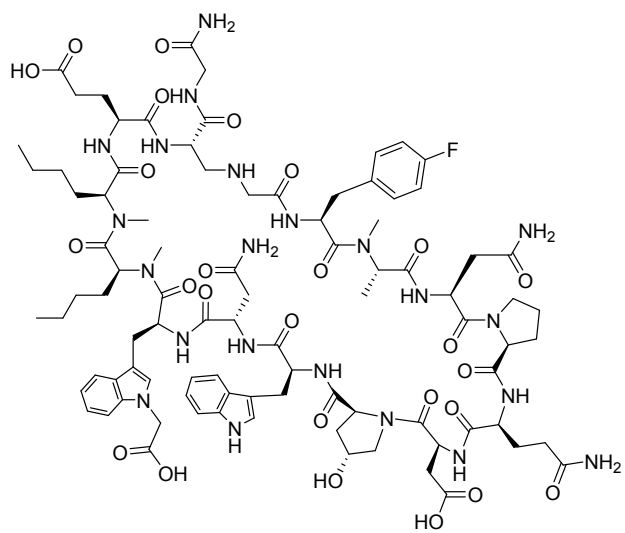
,



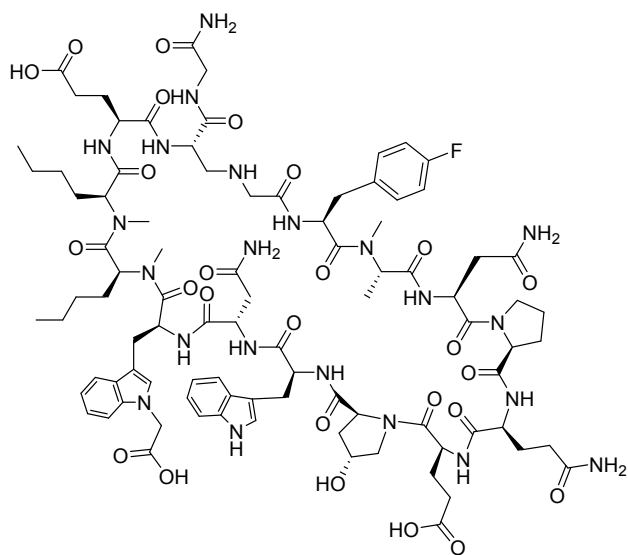
,



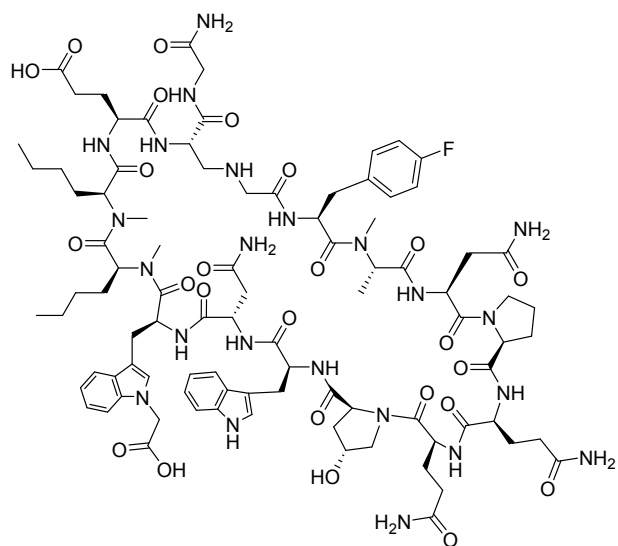




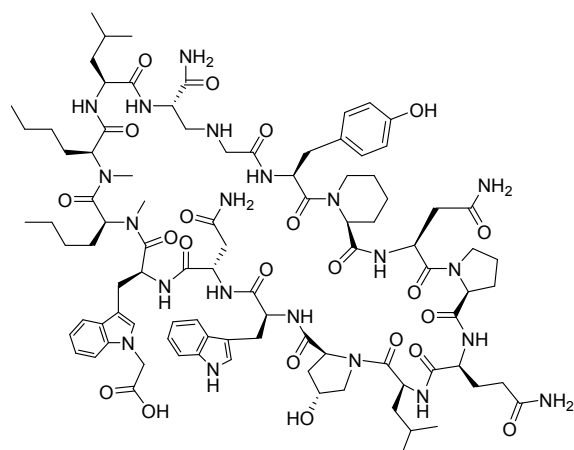
,



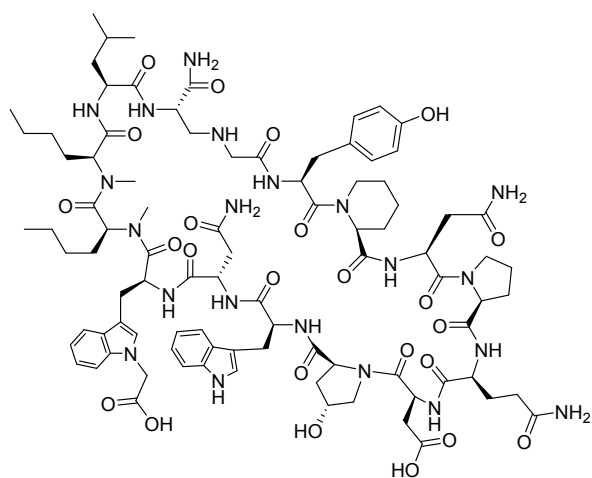
,



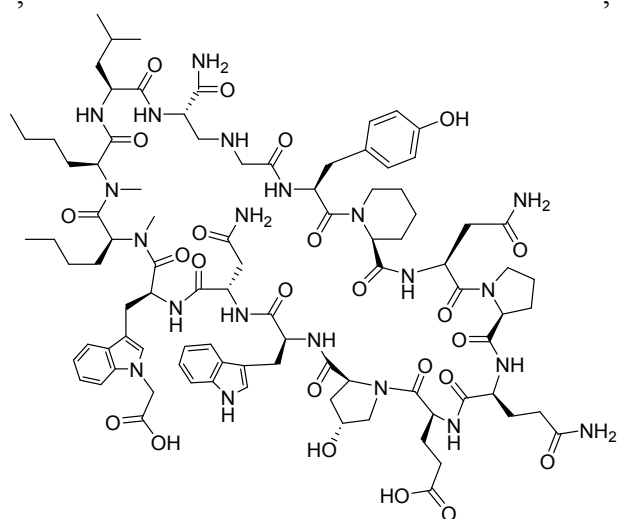
,



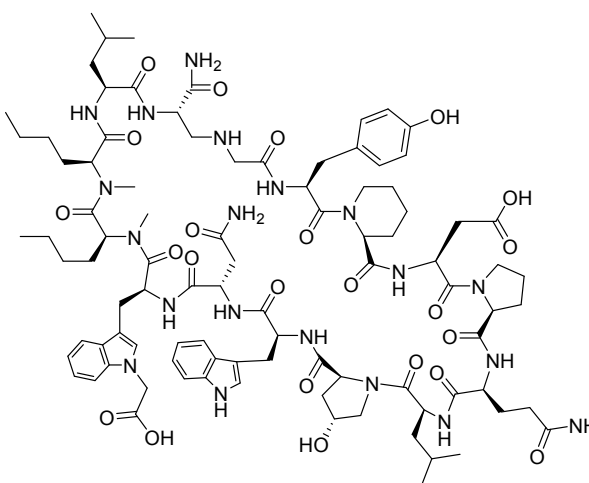
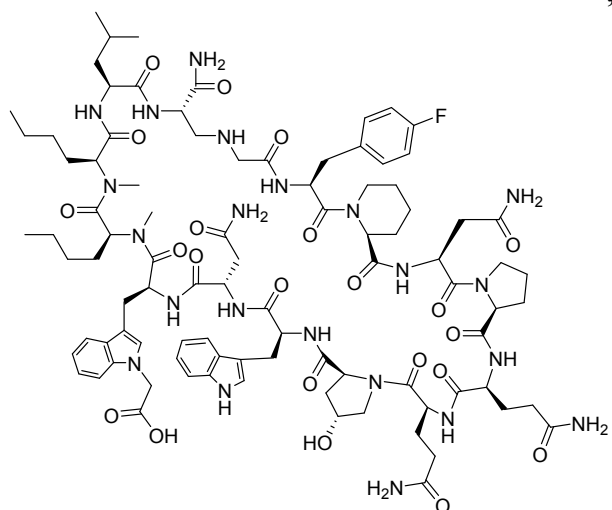
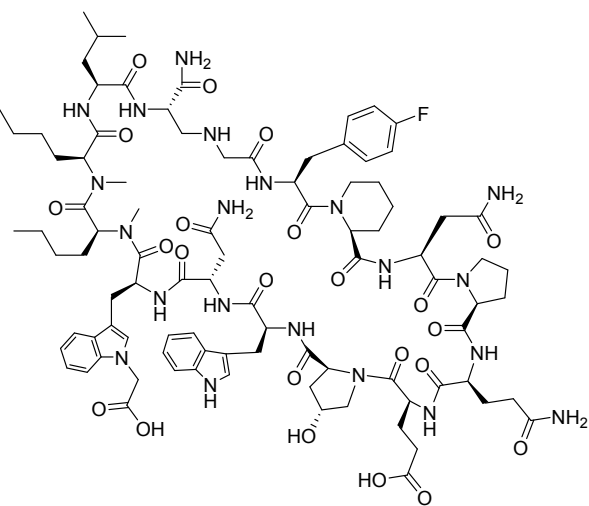
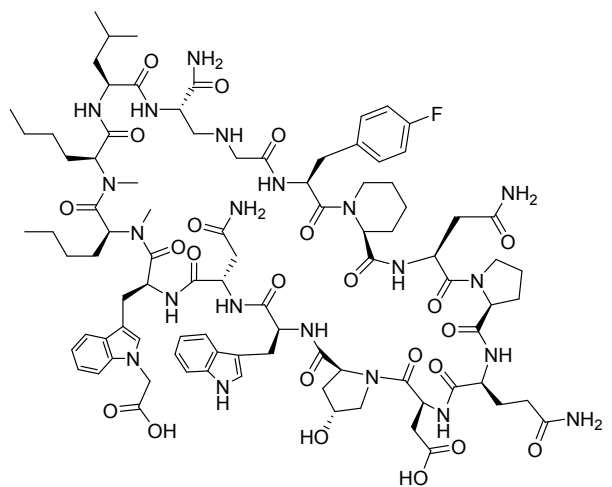
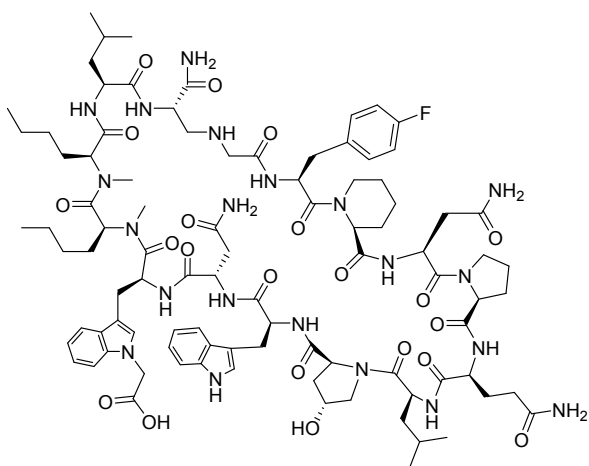
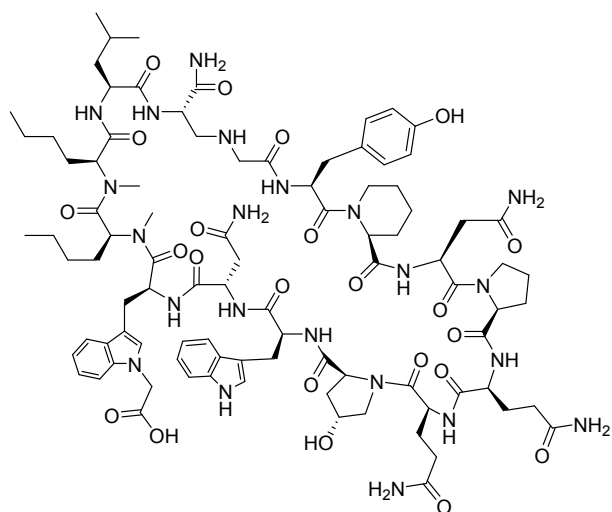
,

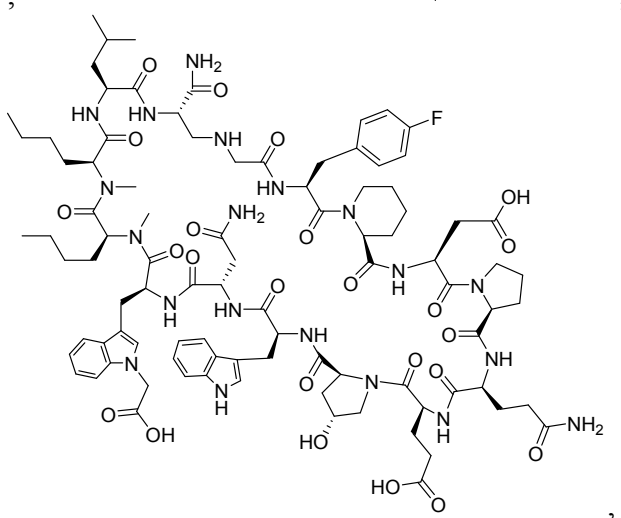
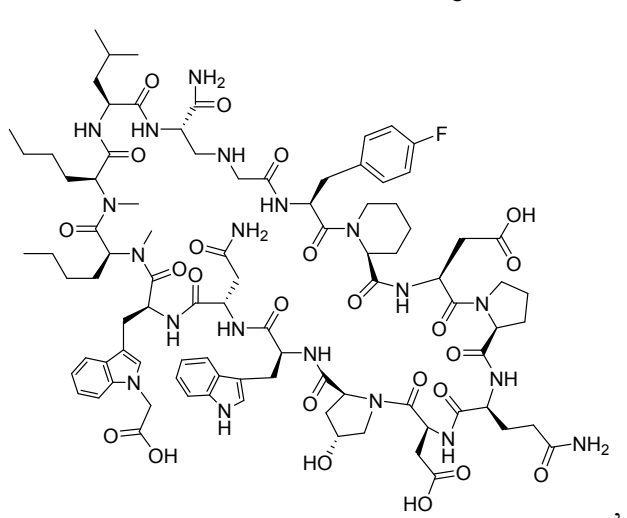
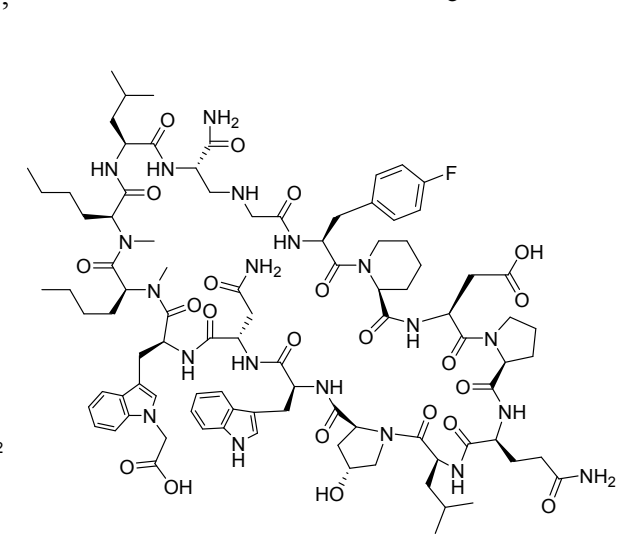
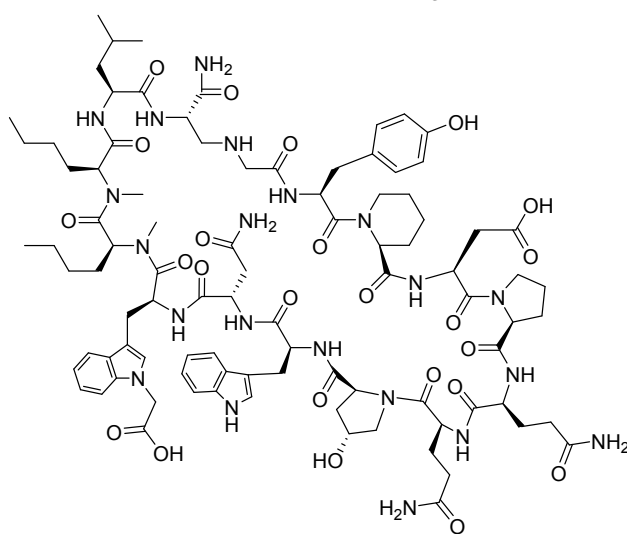
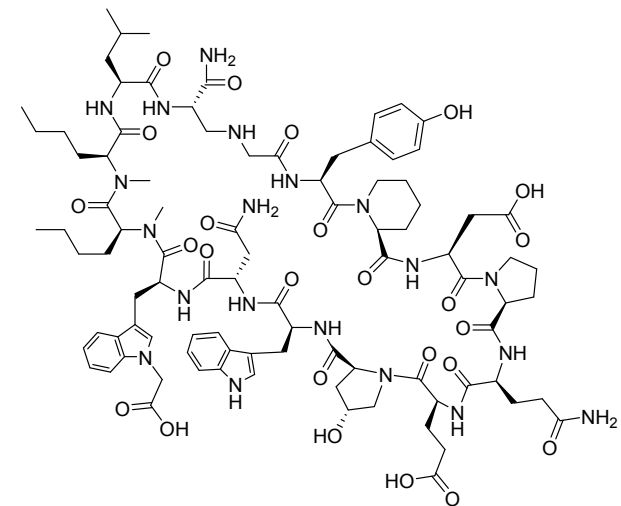
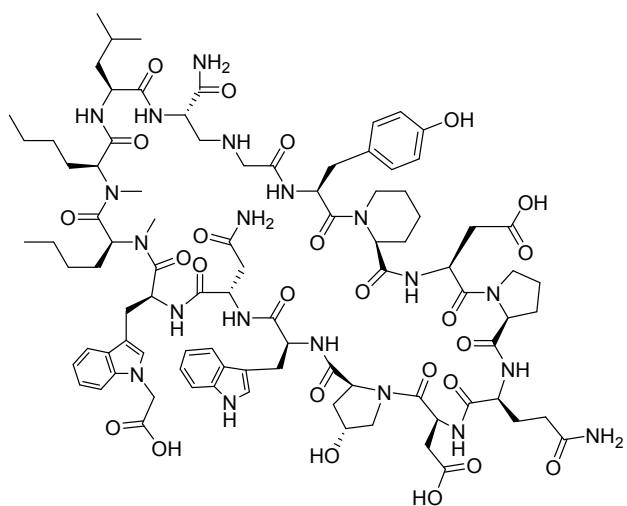


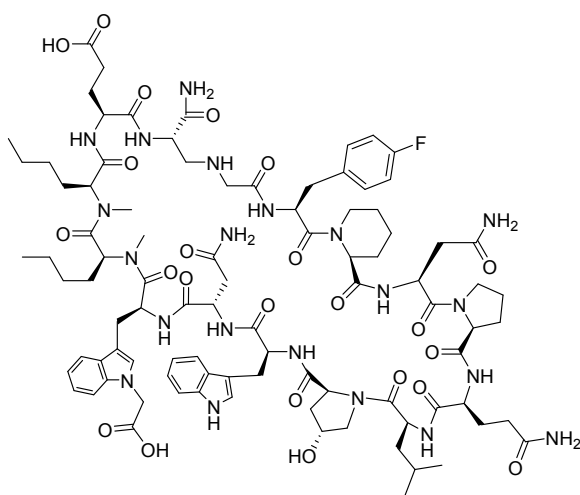
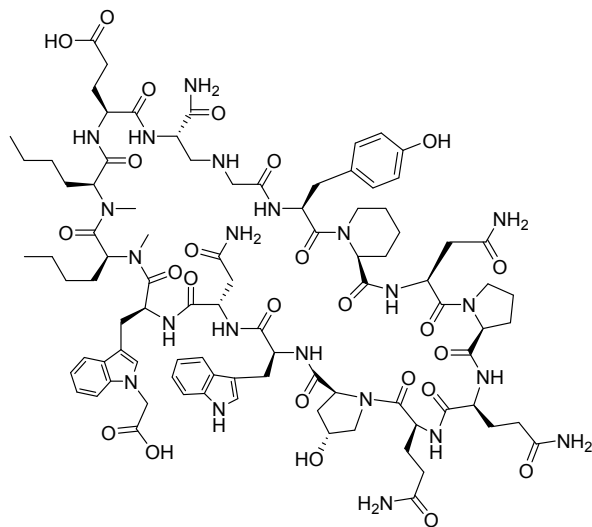
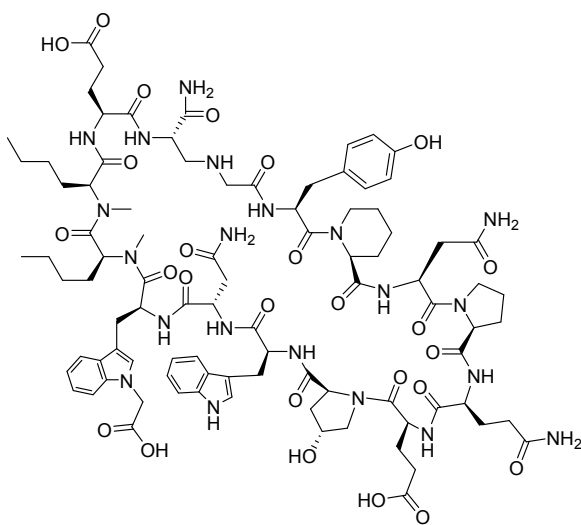
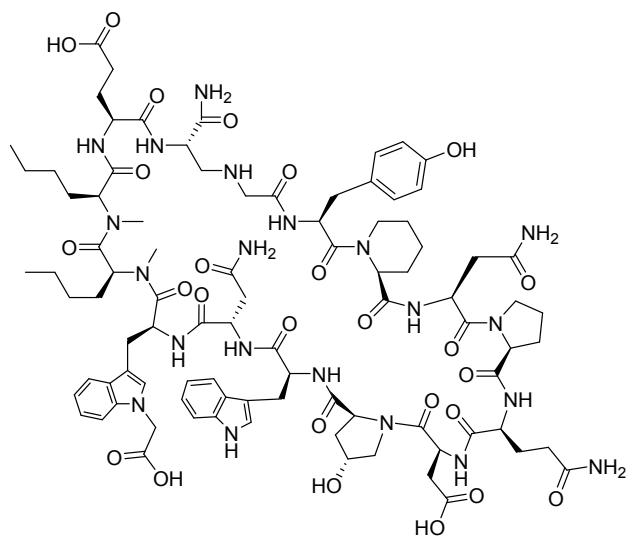
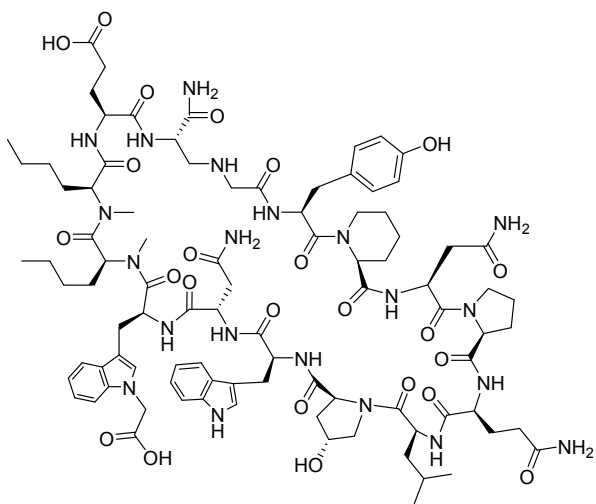
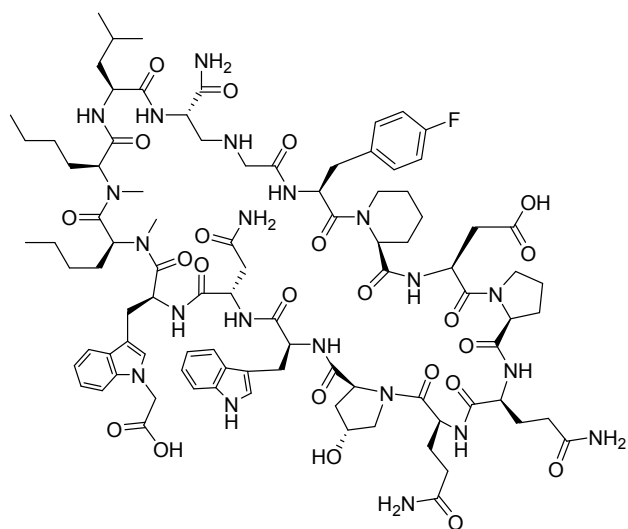
,

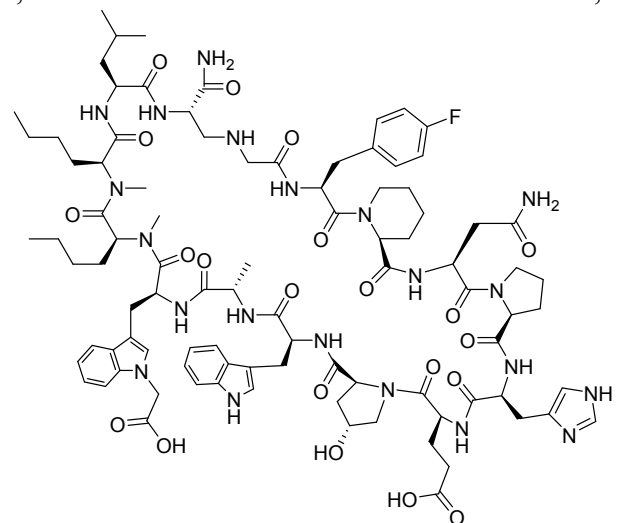
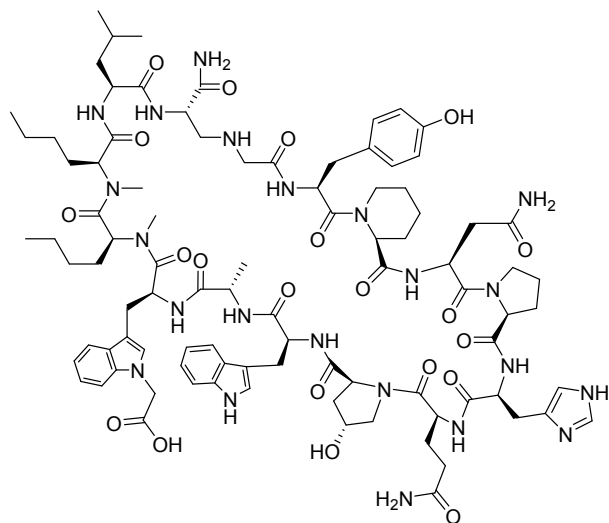
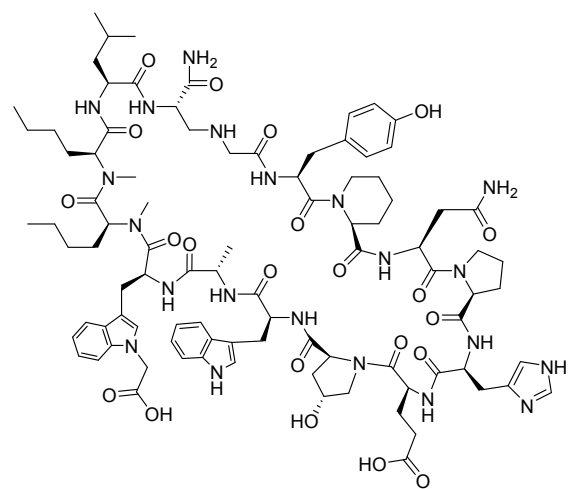
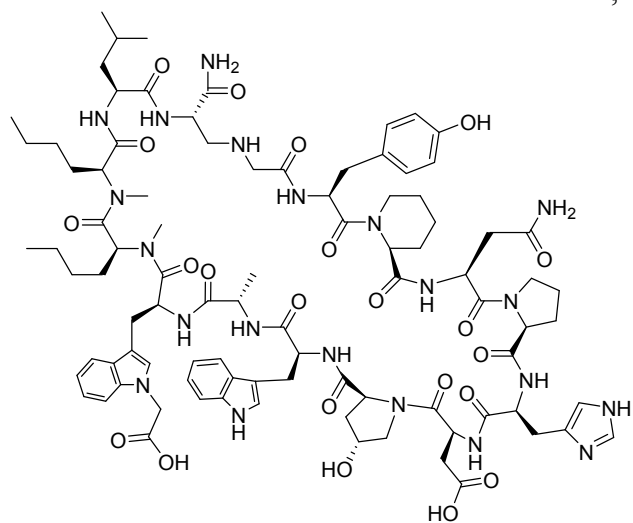
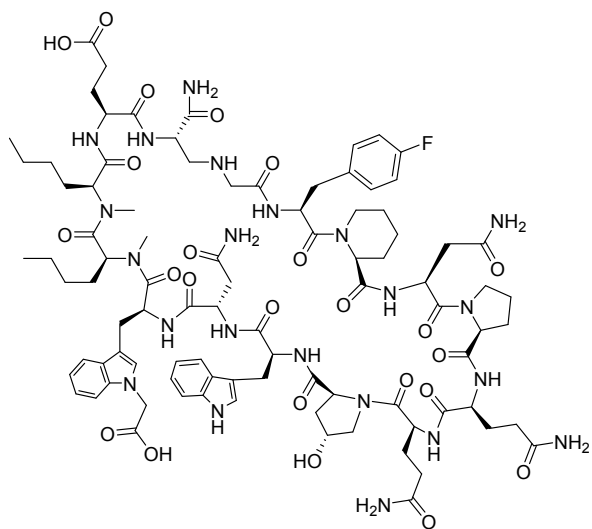
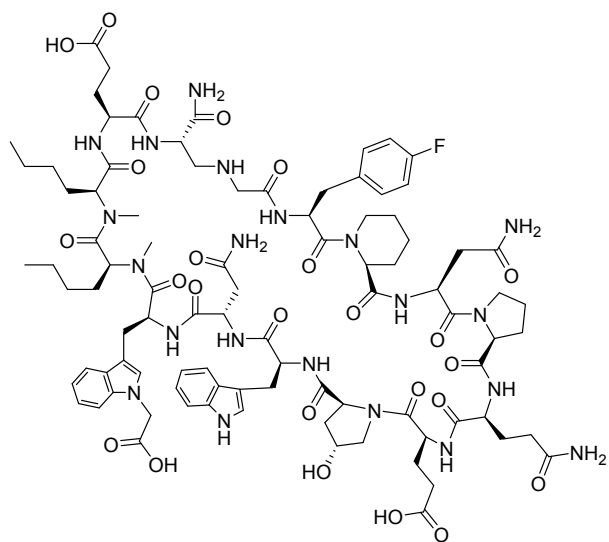


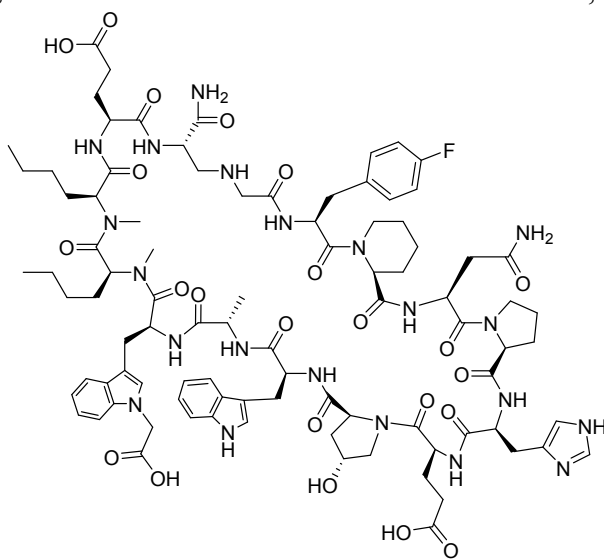
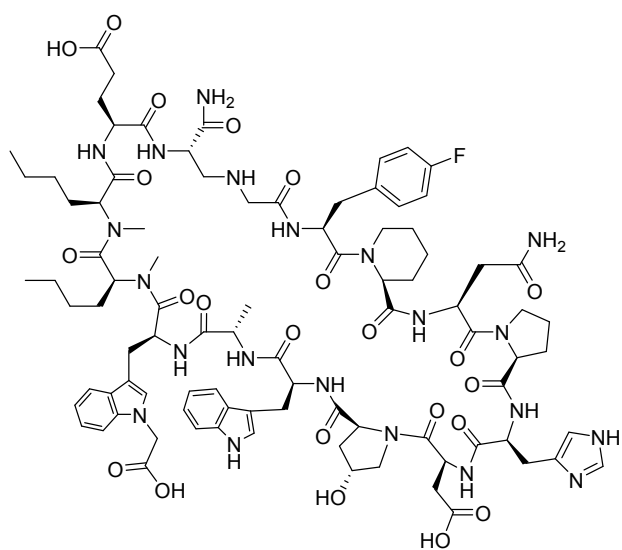
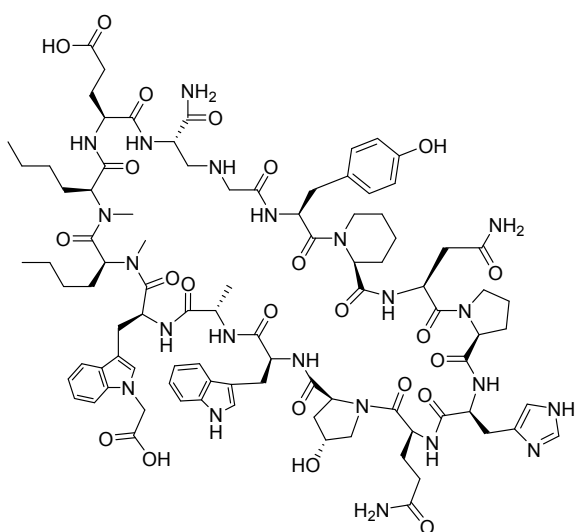
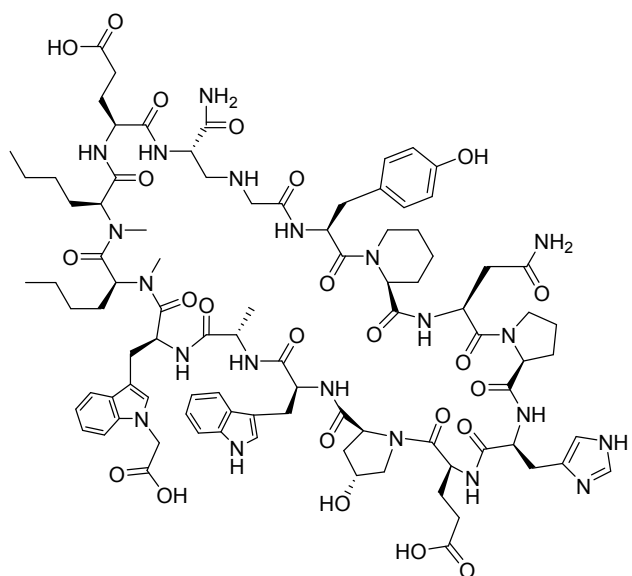
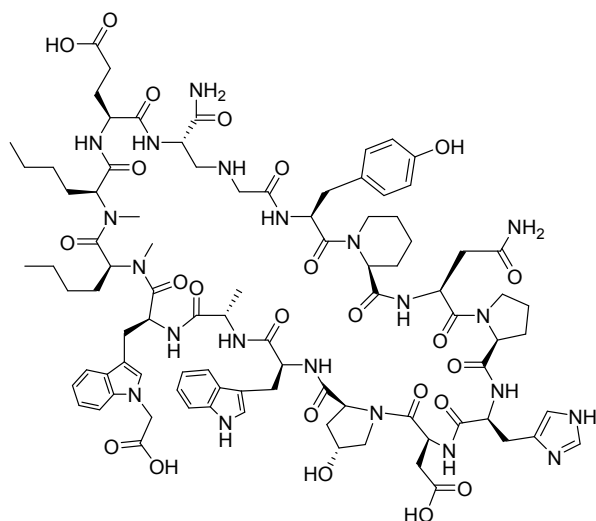
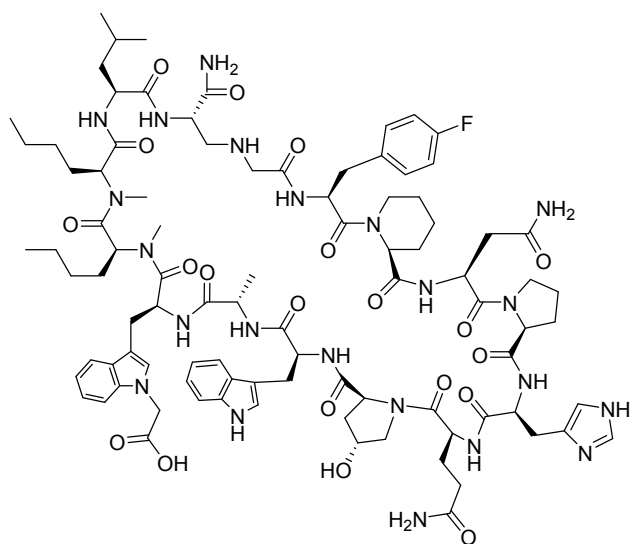
,

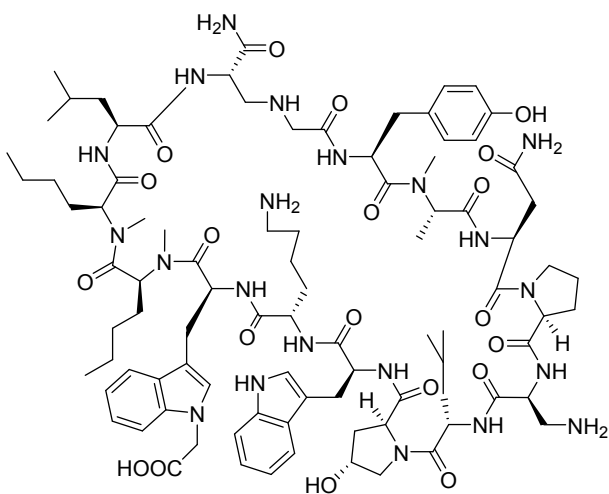
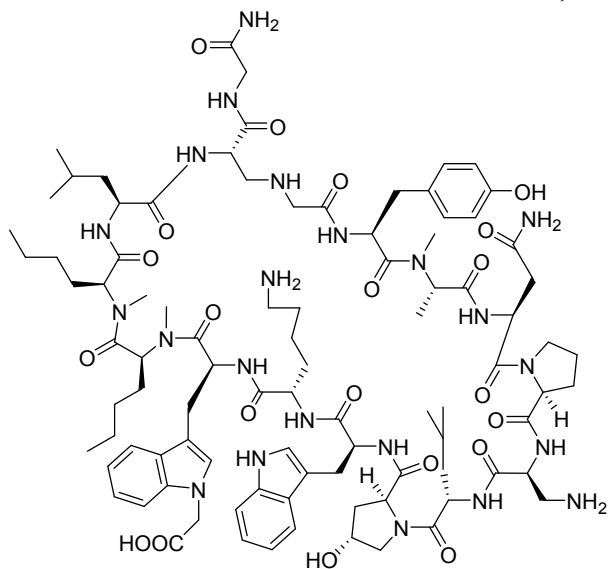
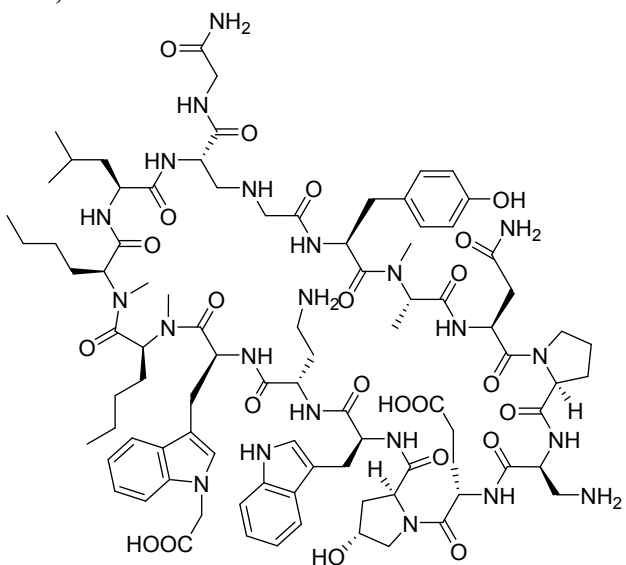
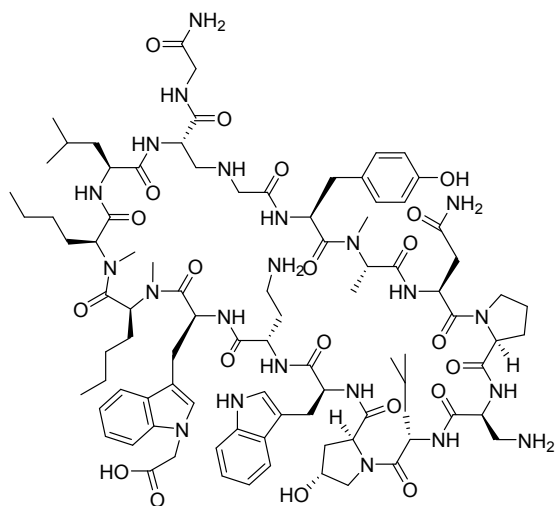
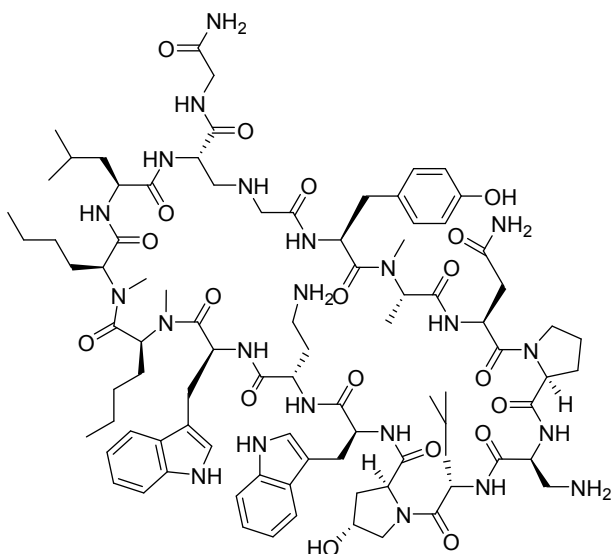
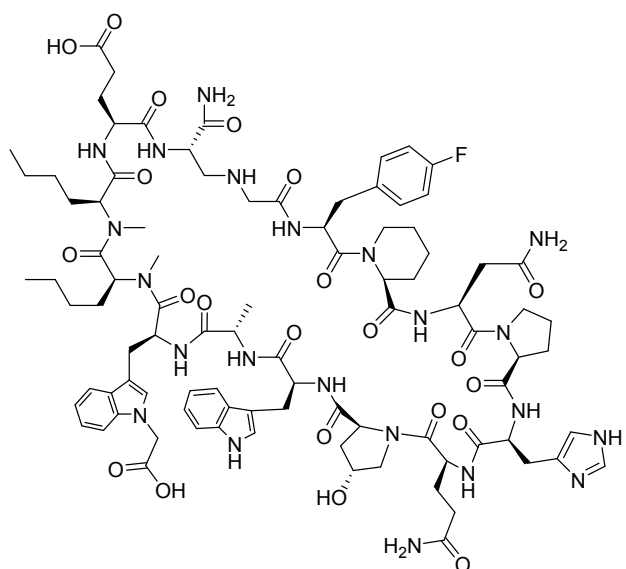


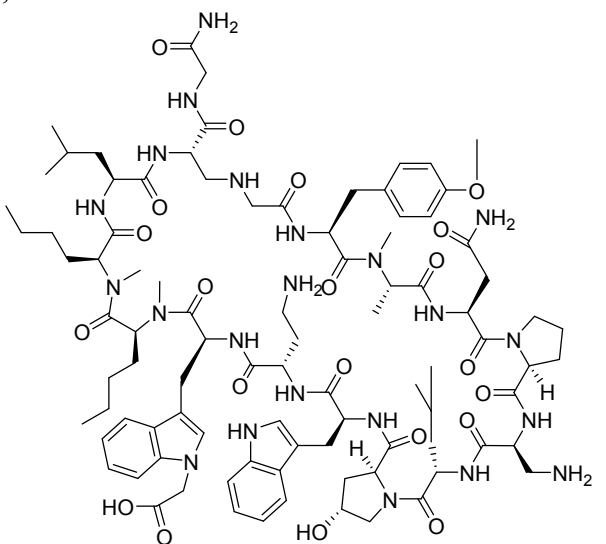
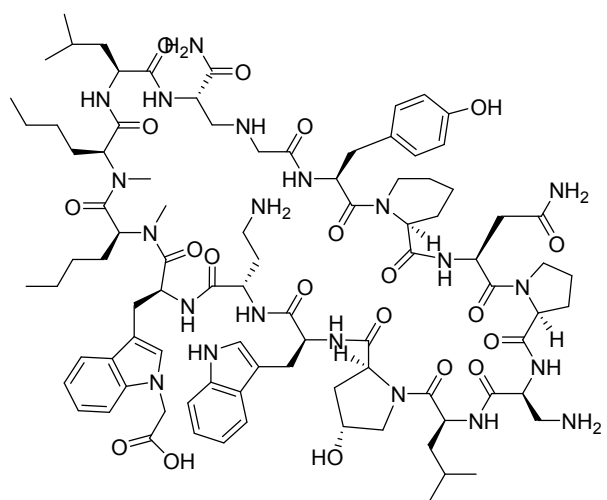
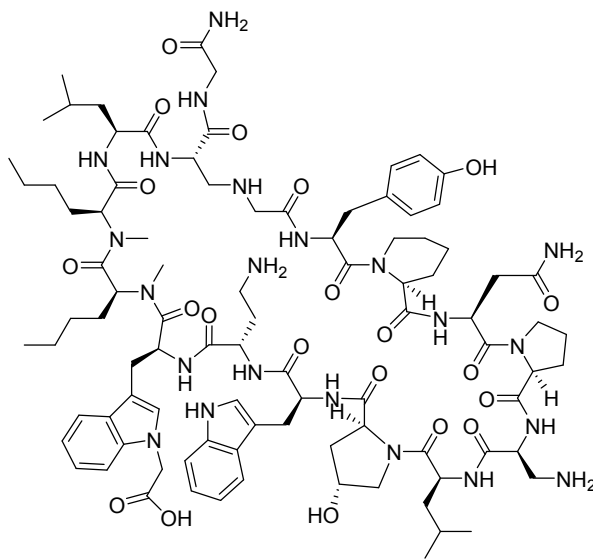
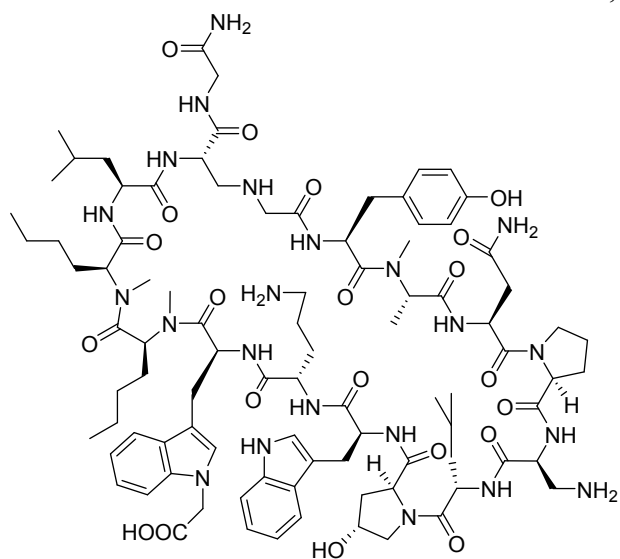
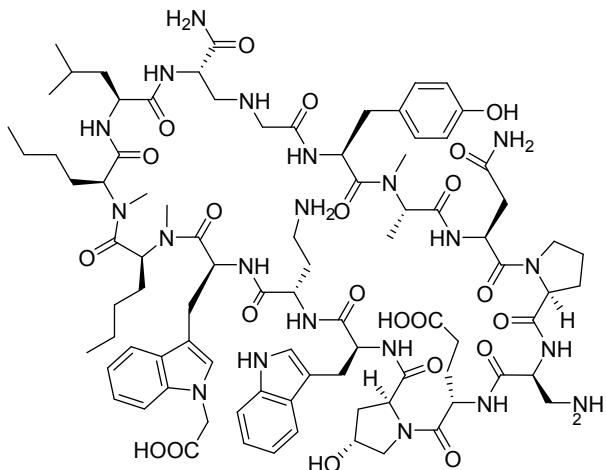
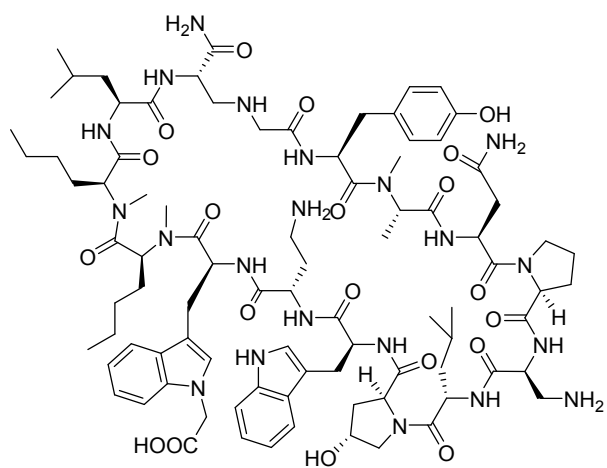


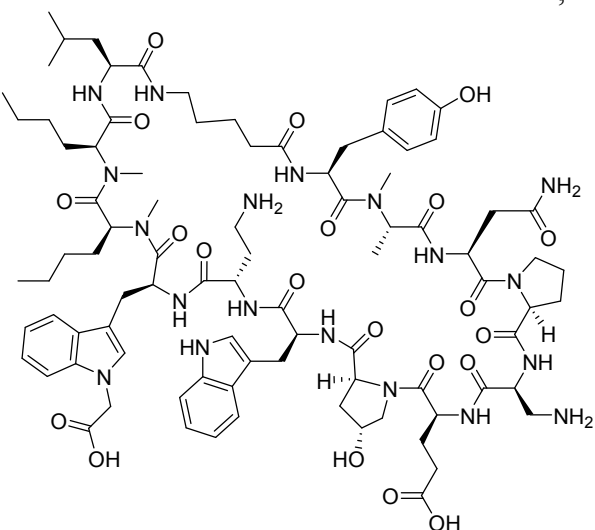
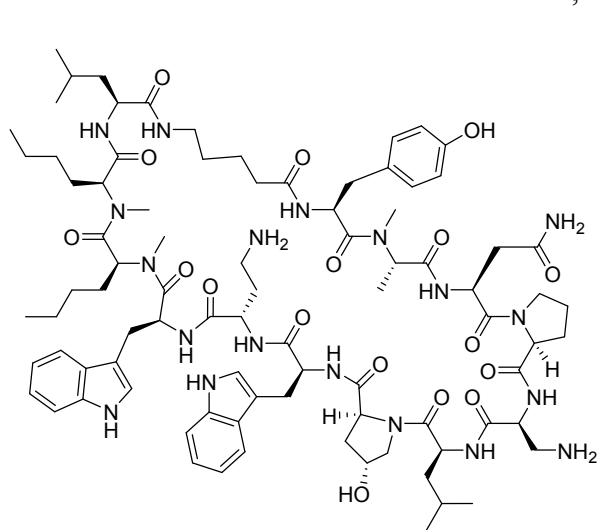
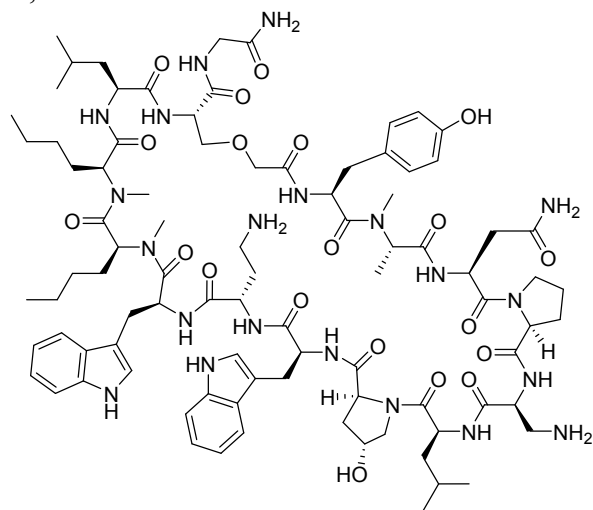
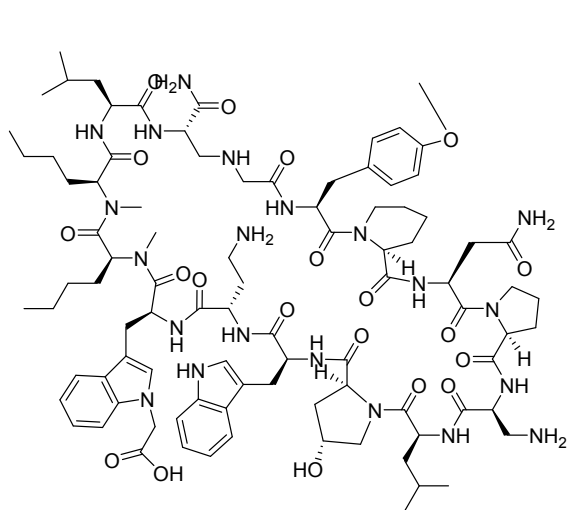
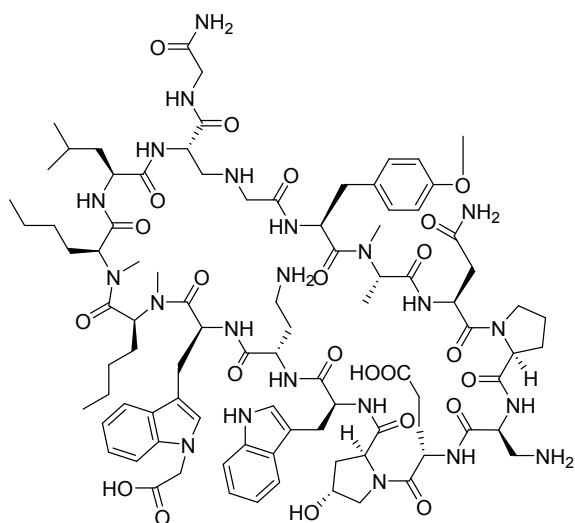
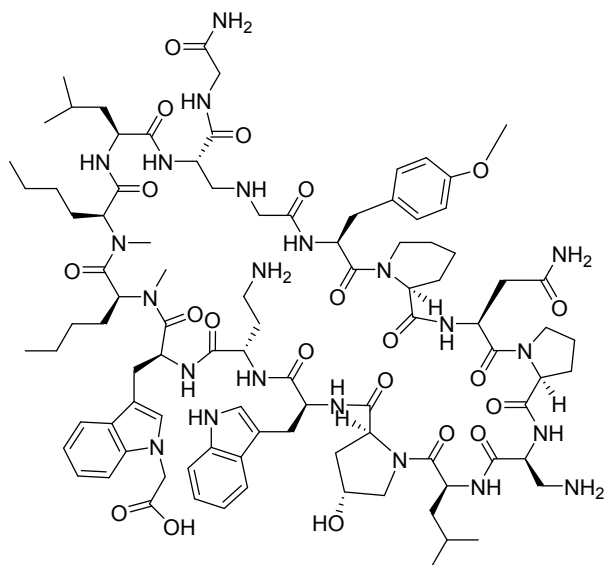


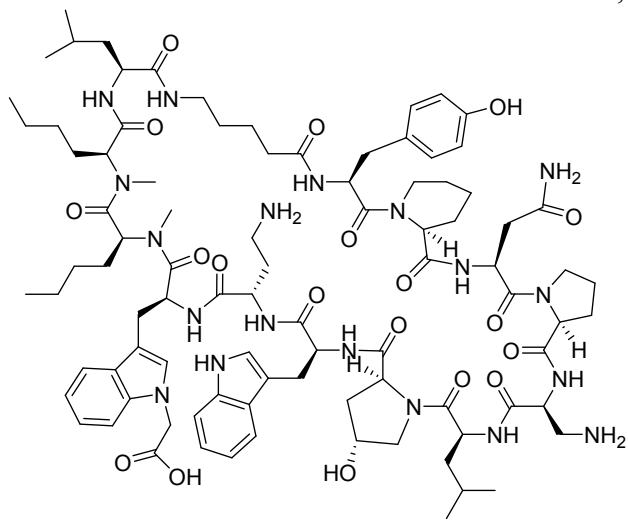
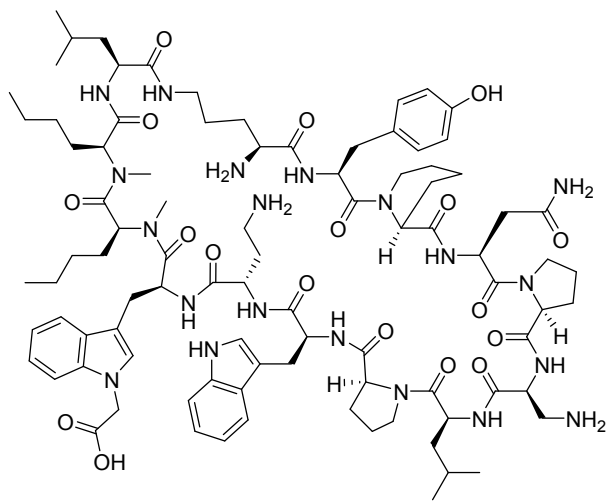
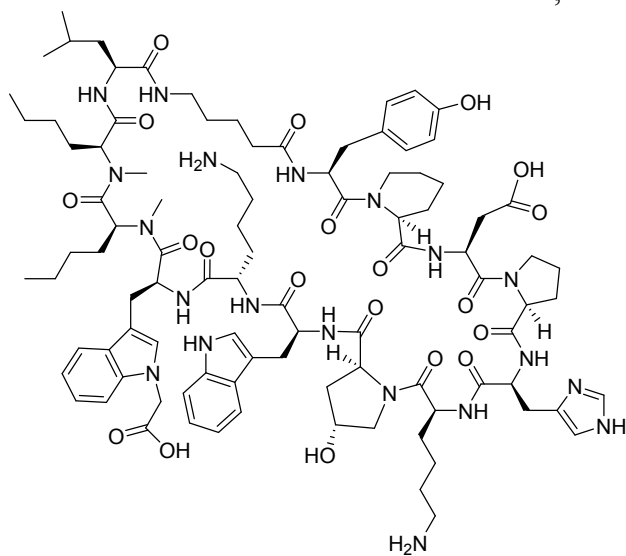
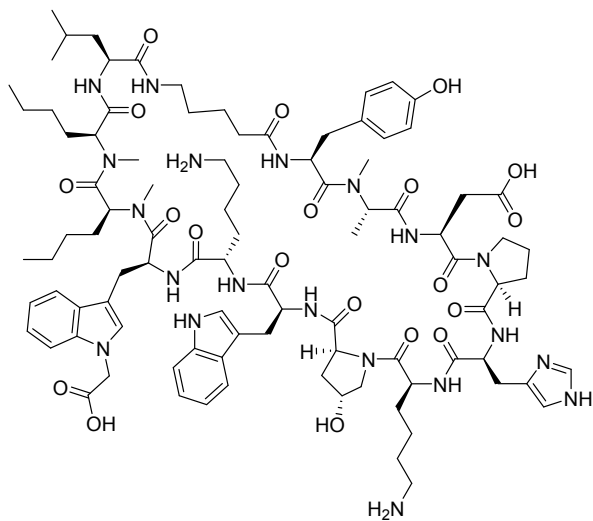
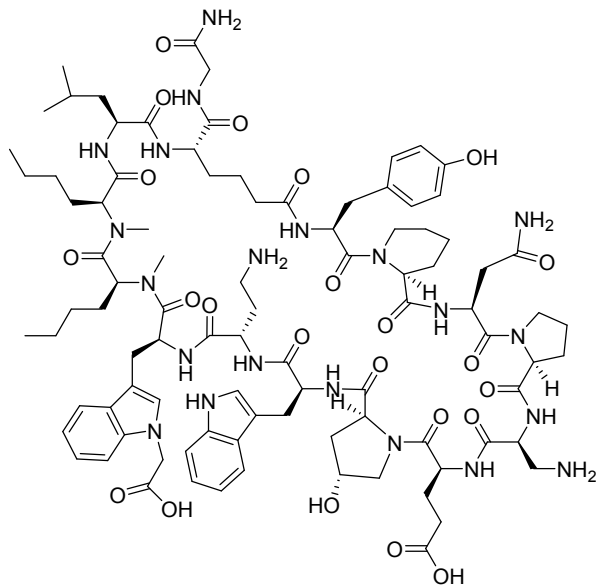
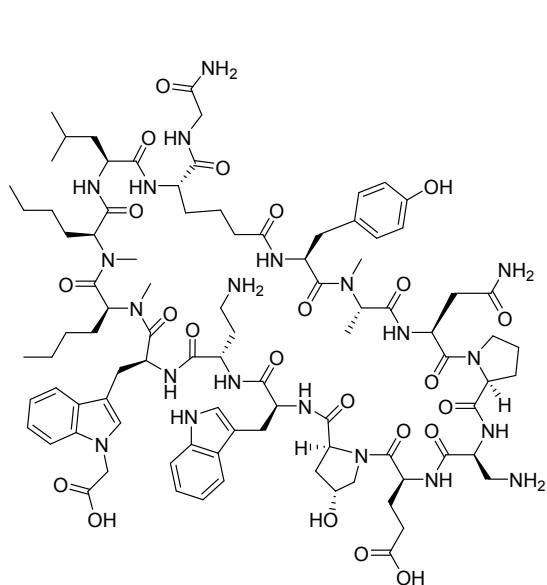


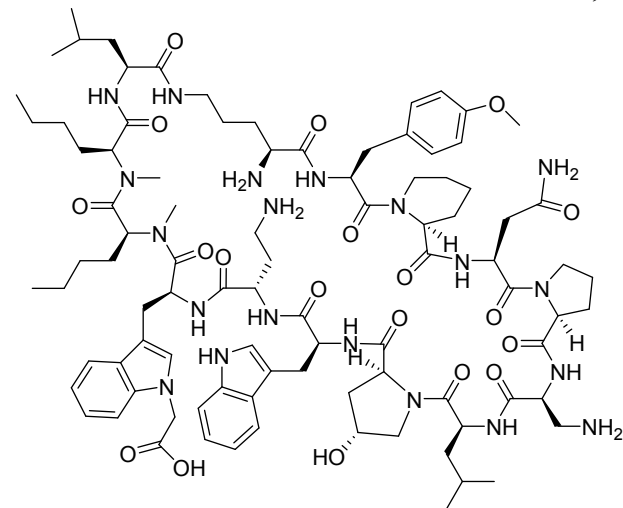
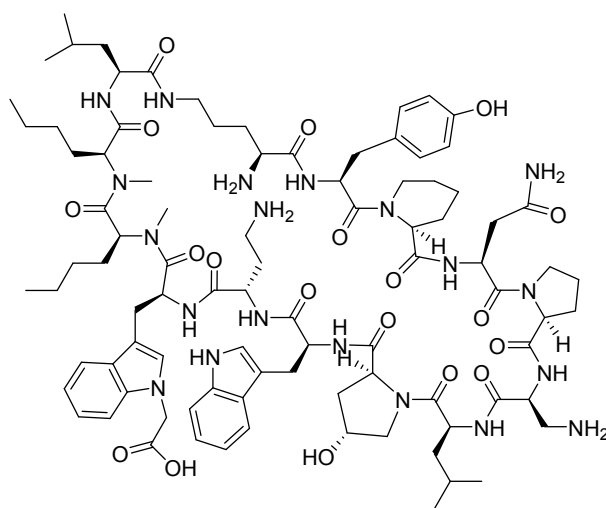
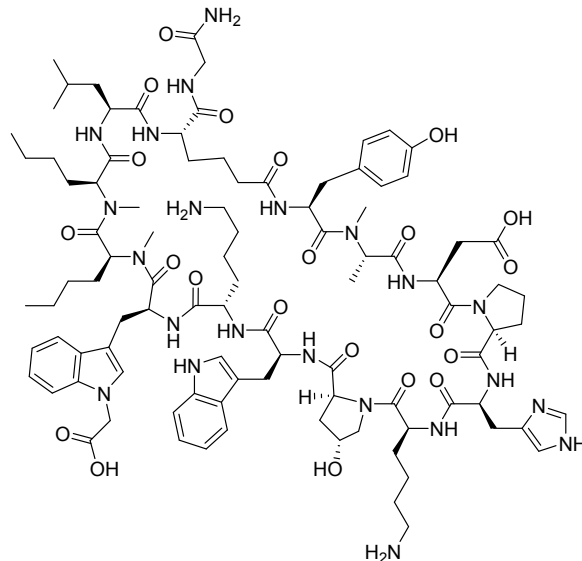
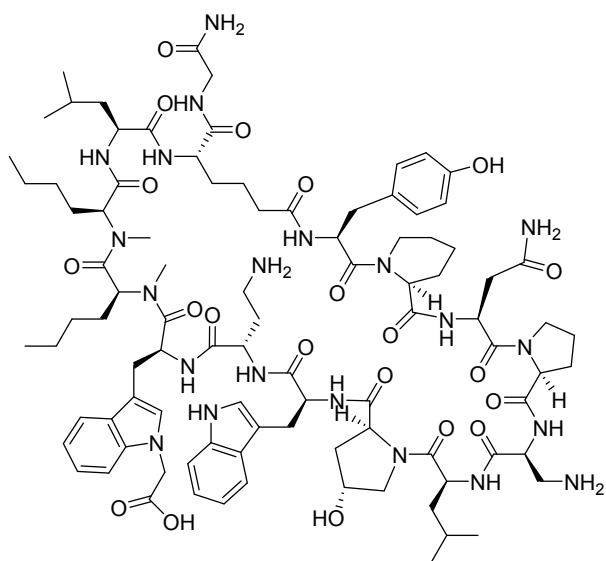
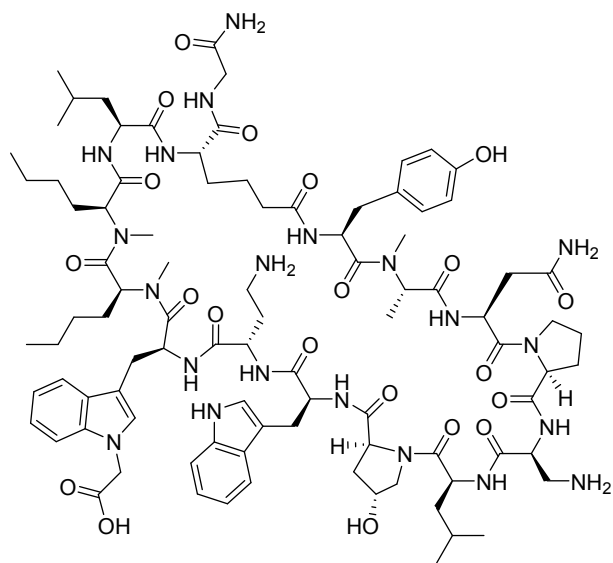
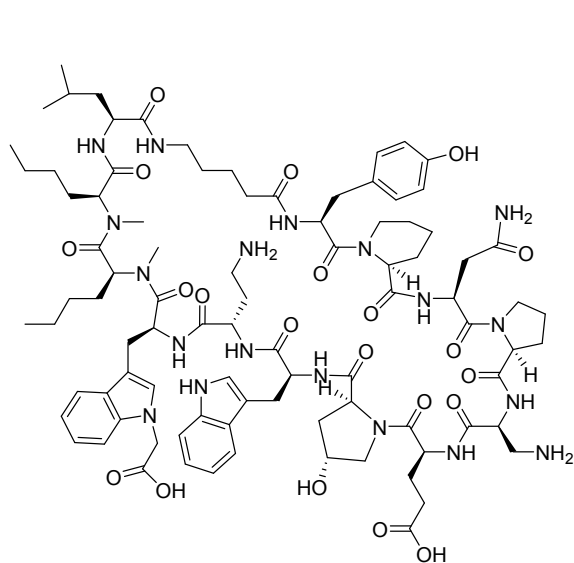


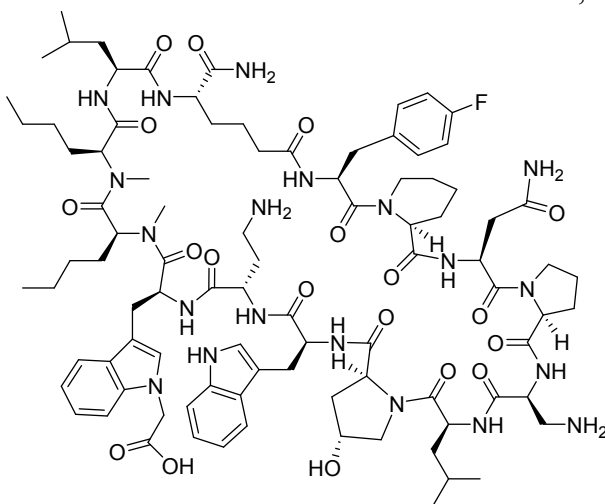
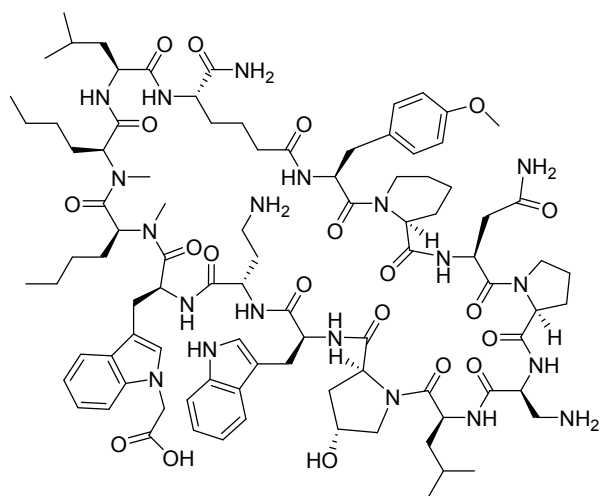
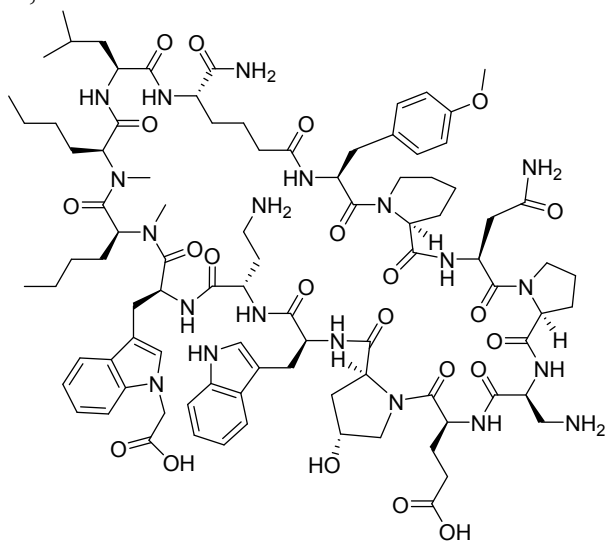
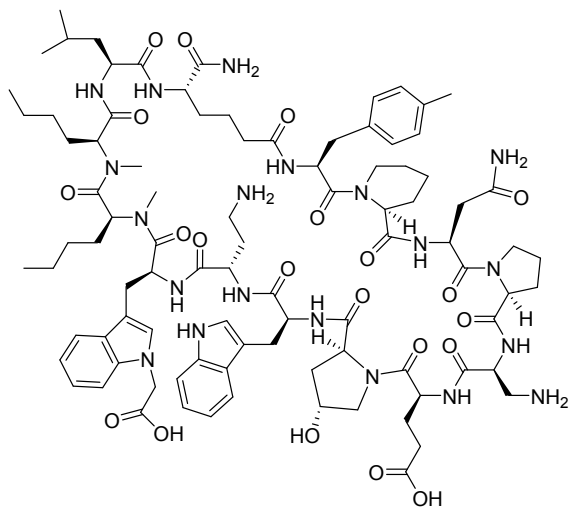
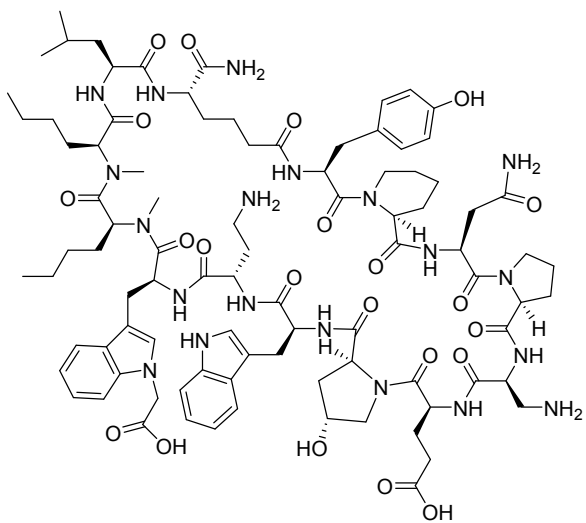
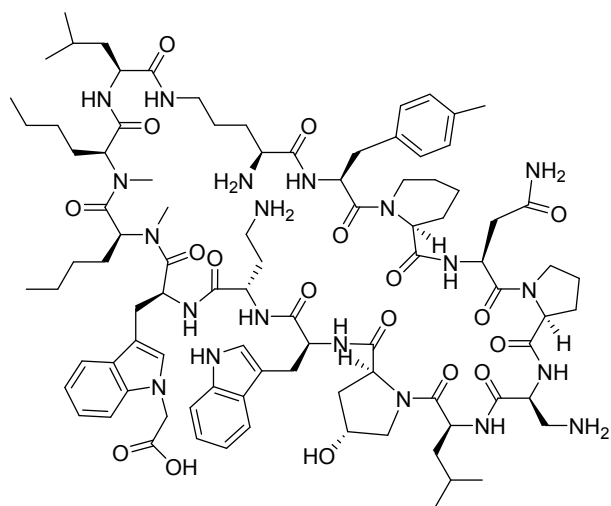


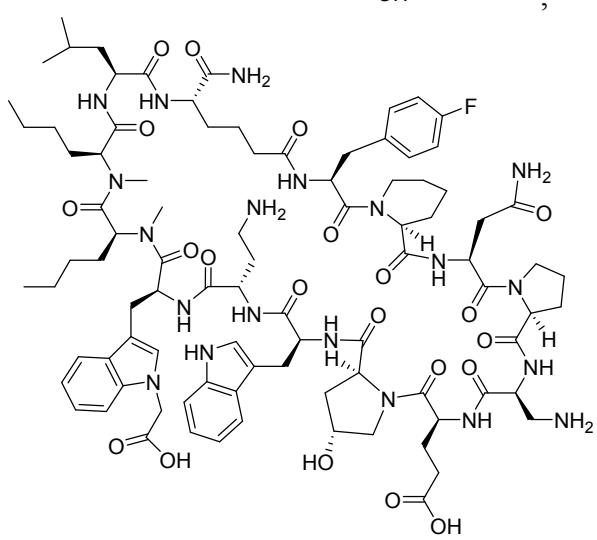
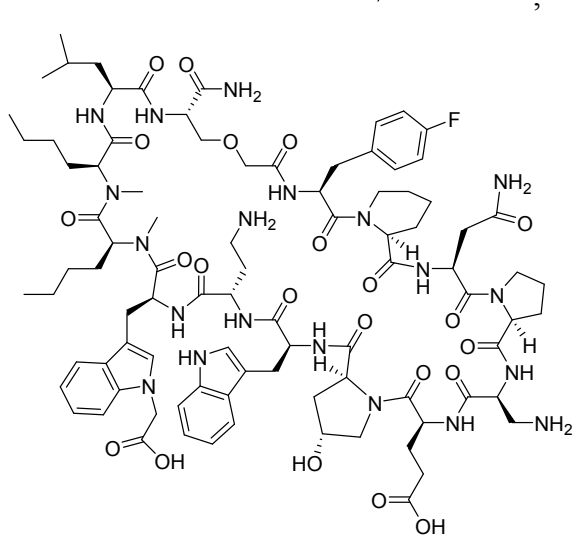
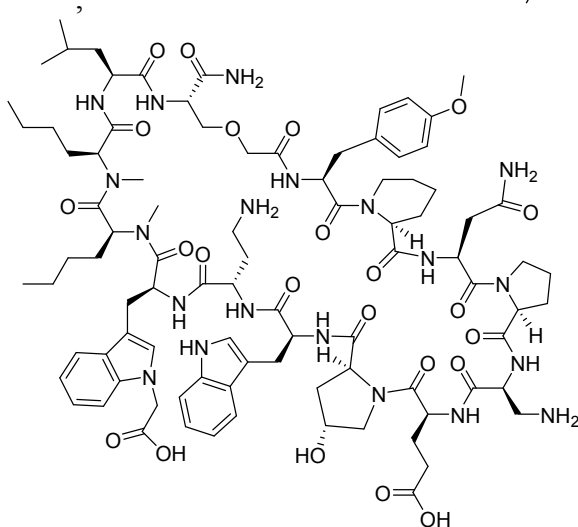
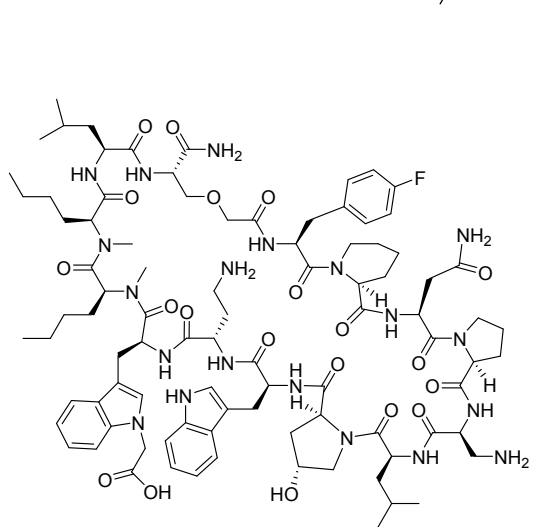
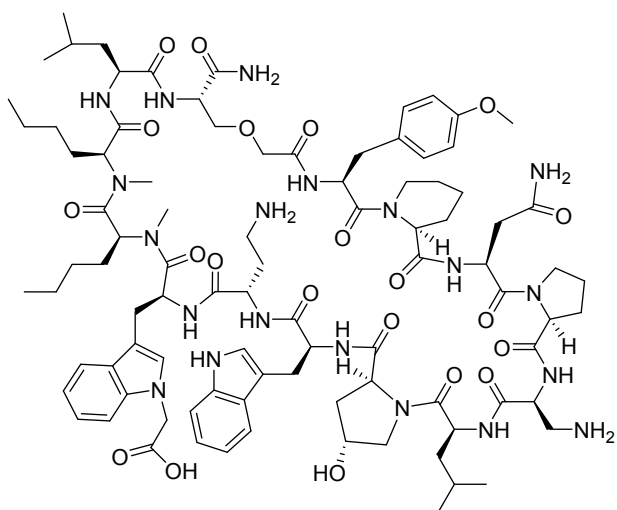
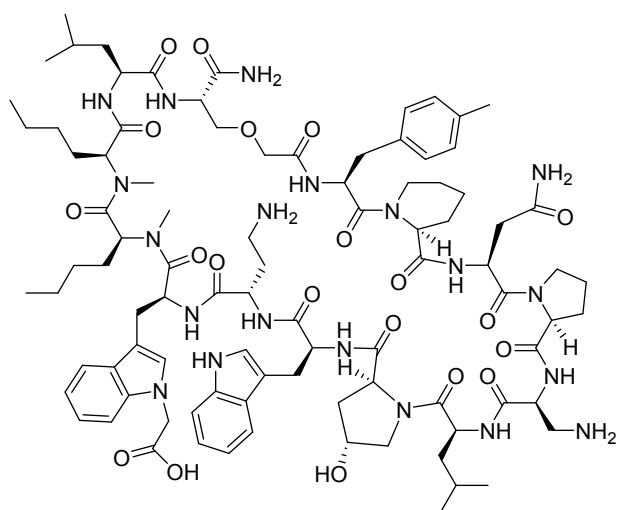


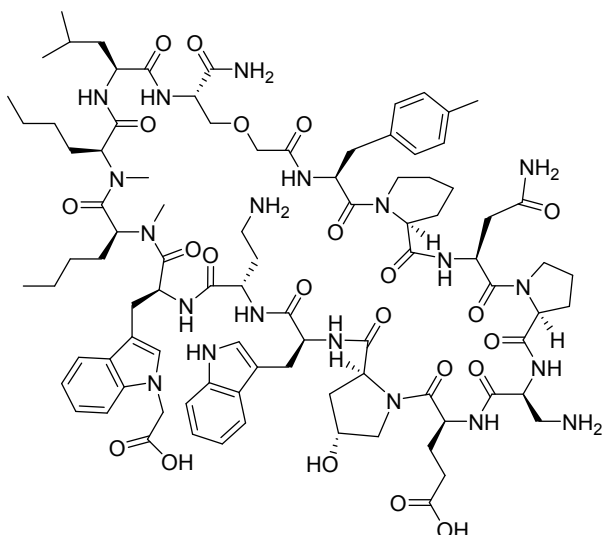
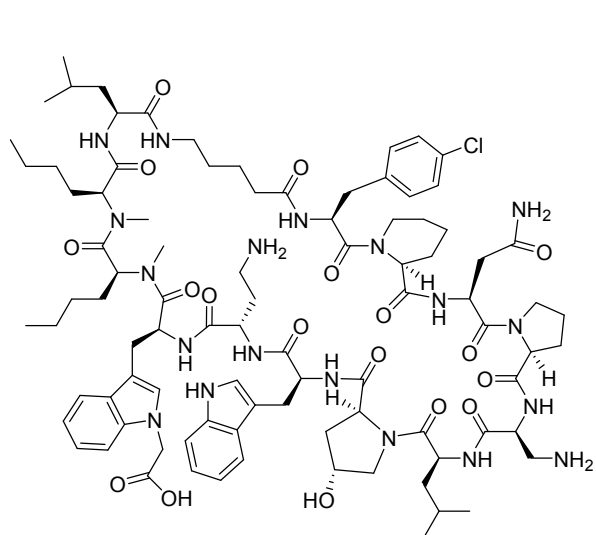
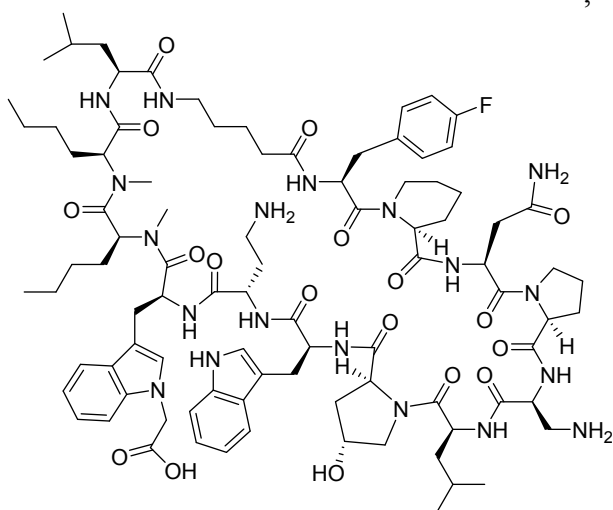
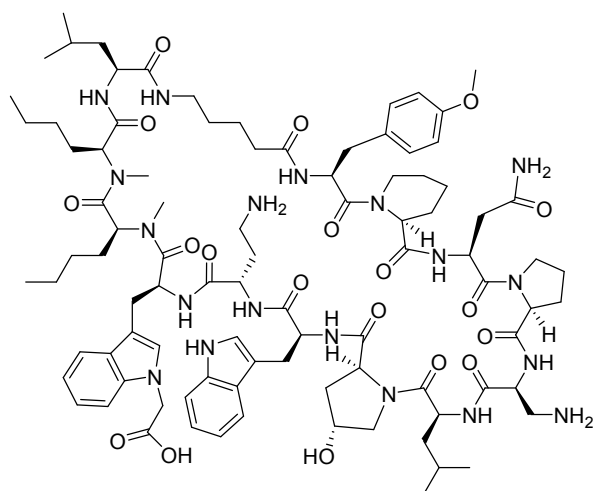
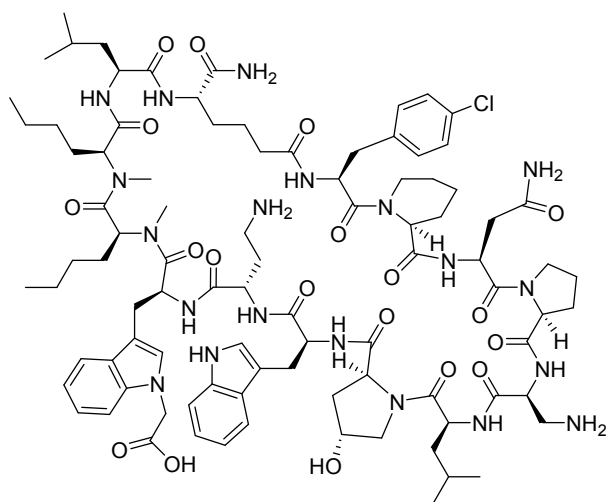
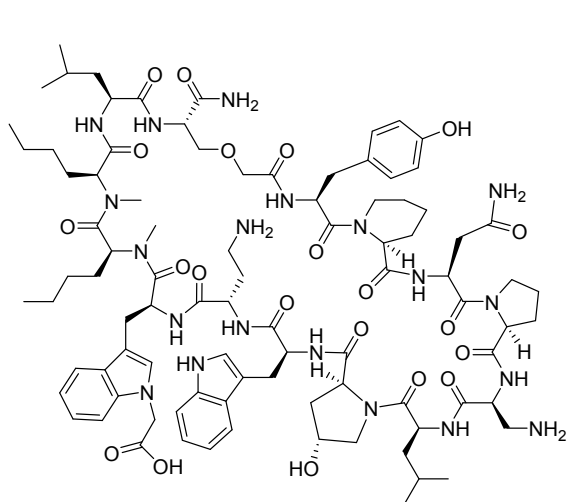


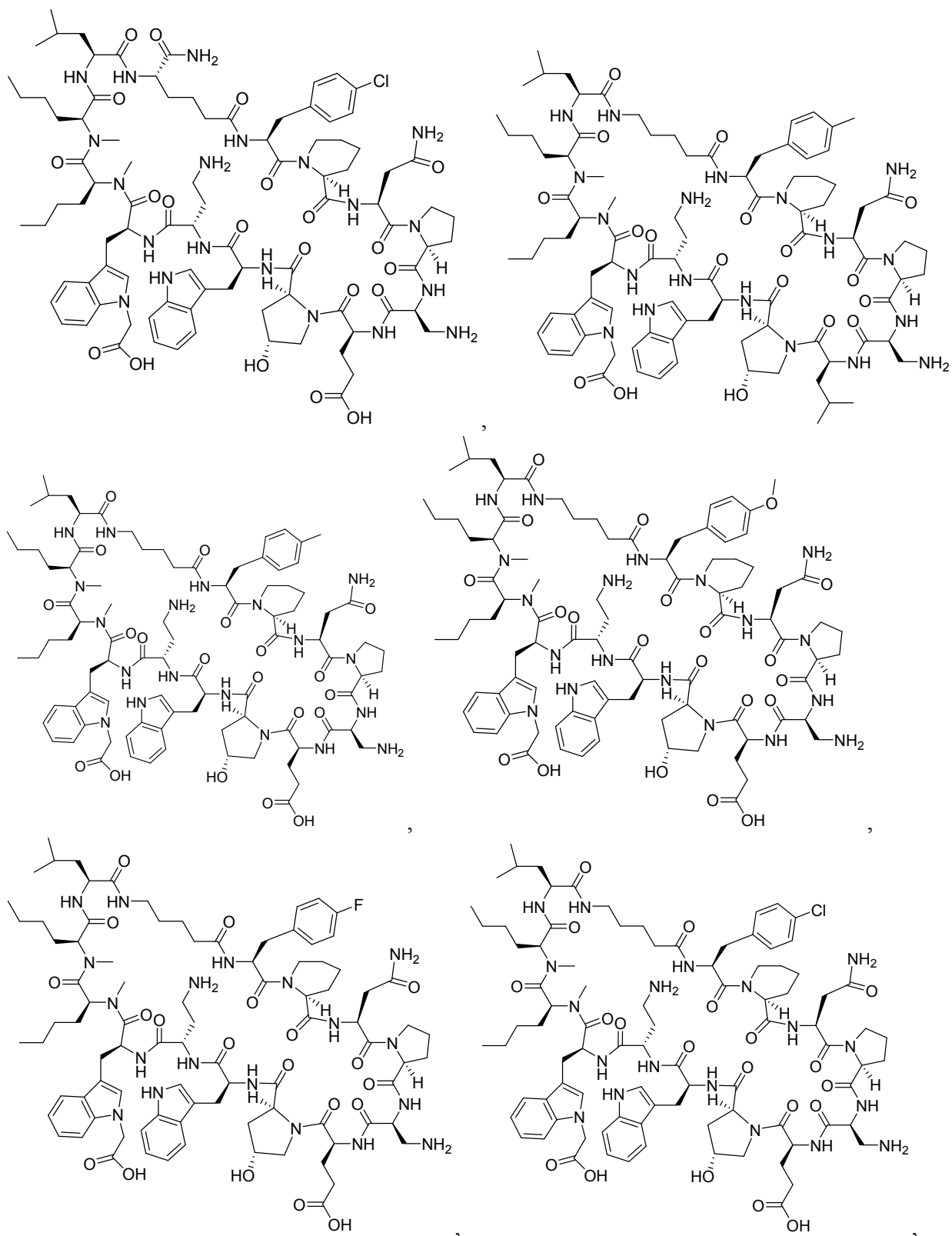


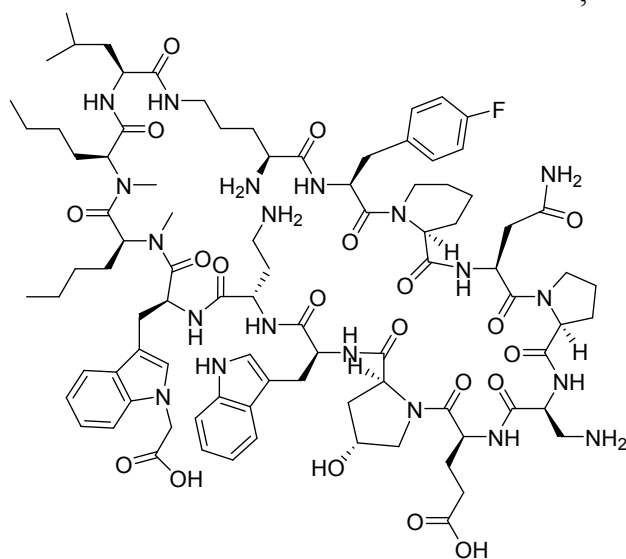
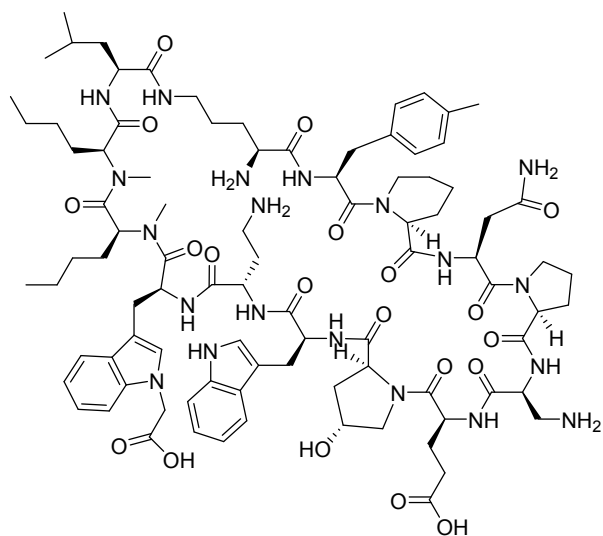
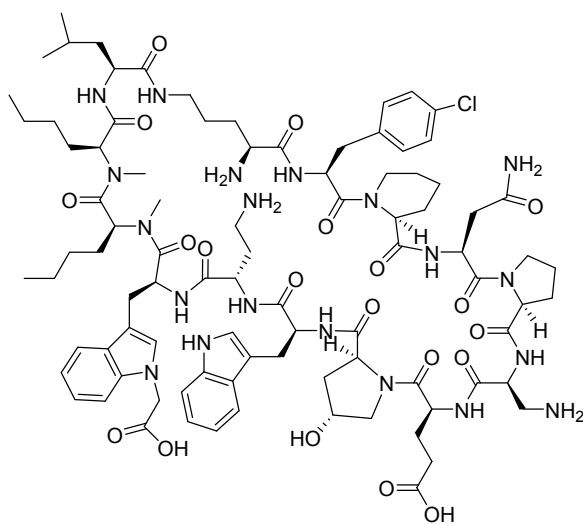
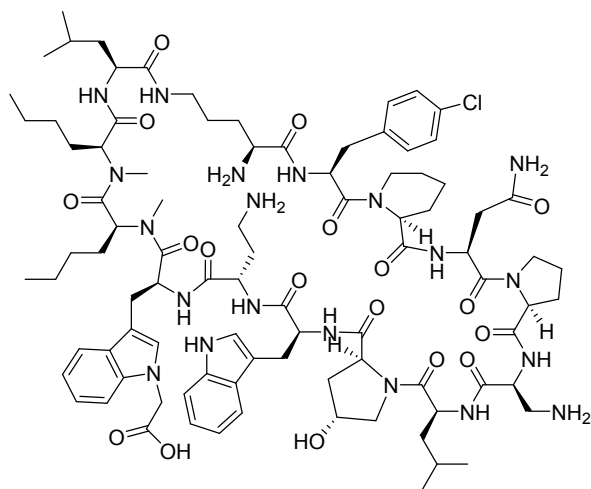


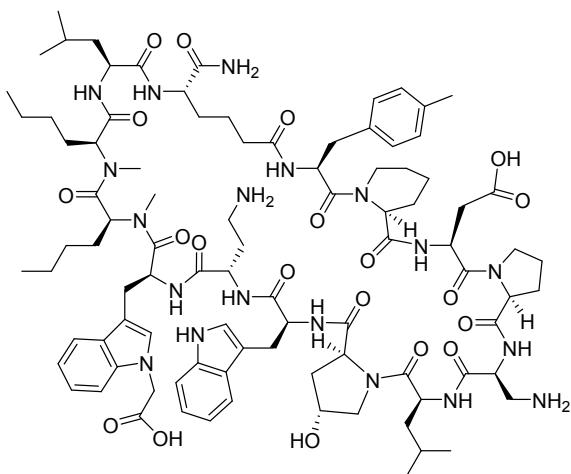
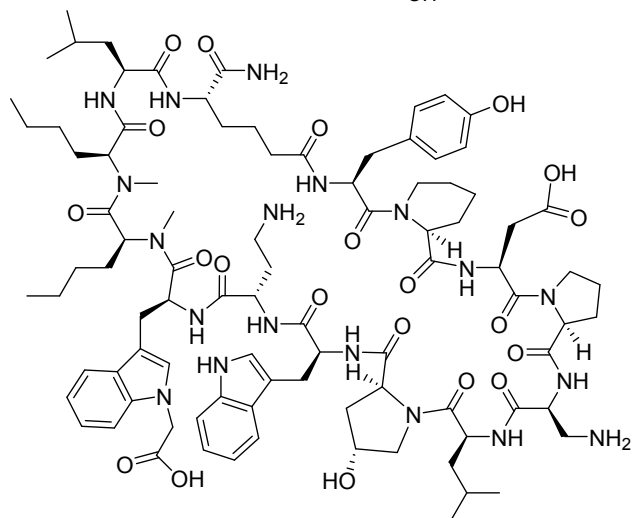
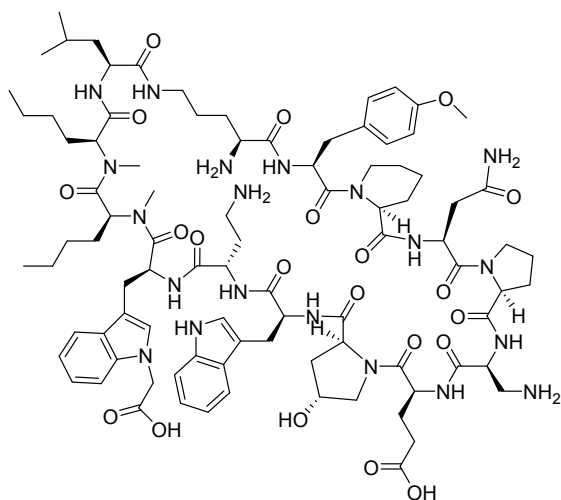
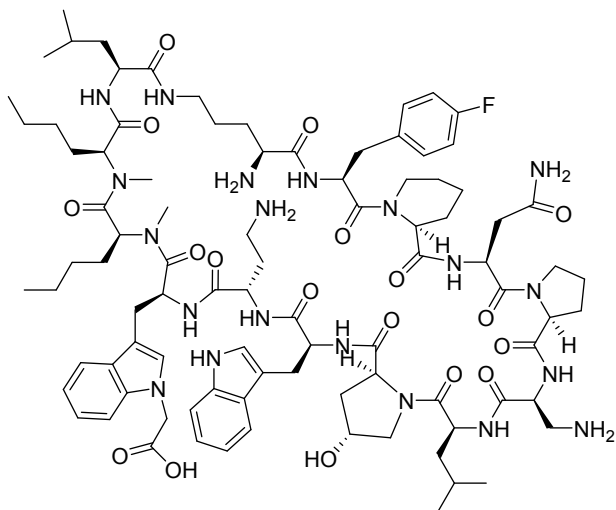
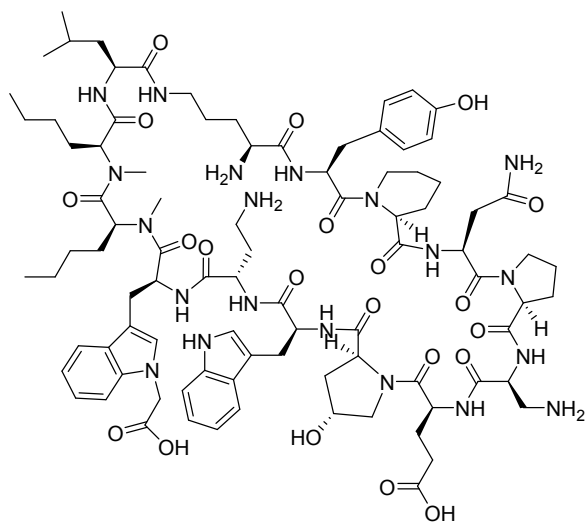


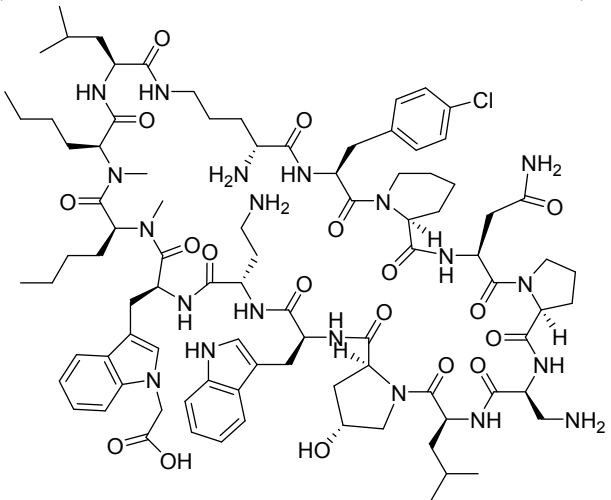
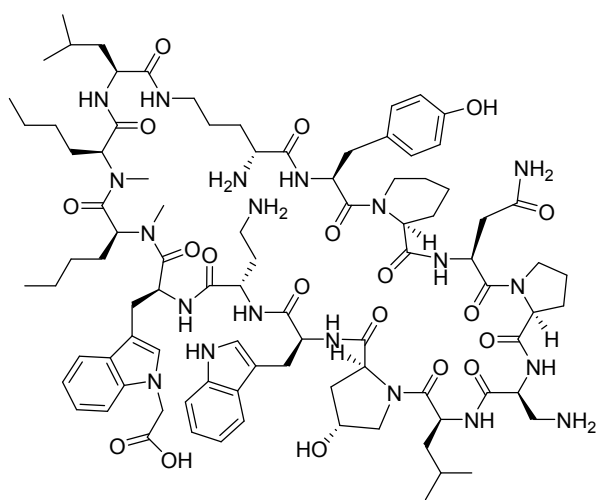
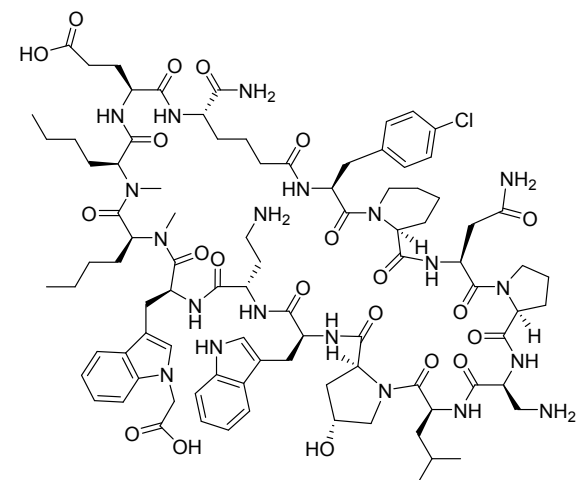
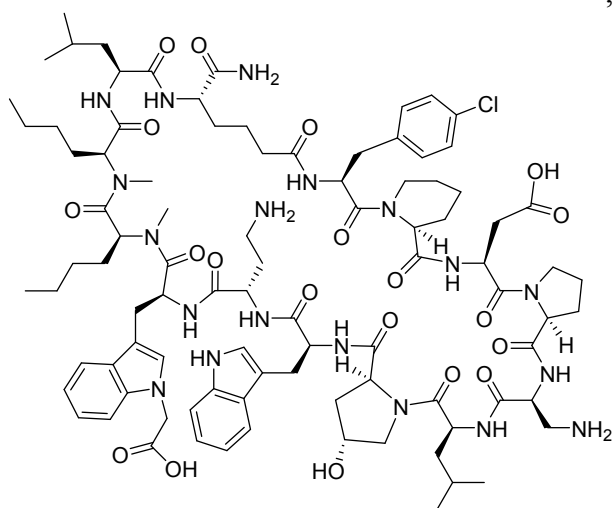
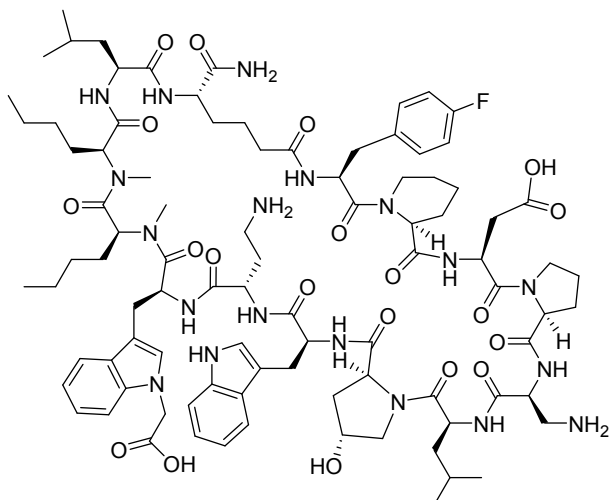
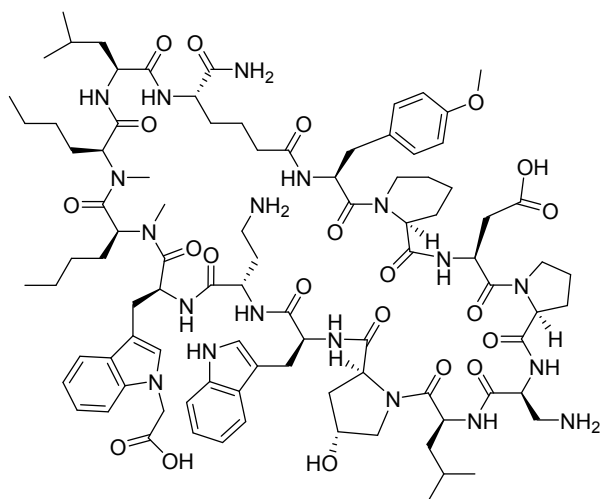


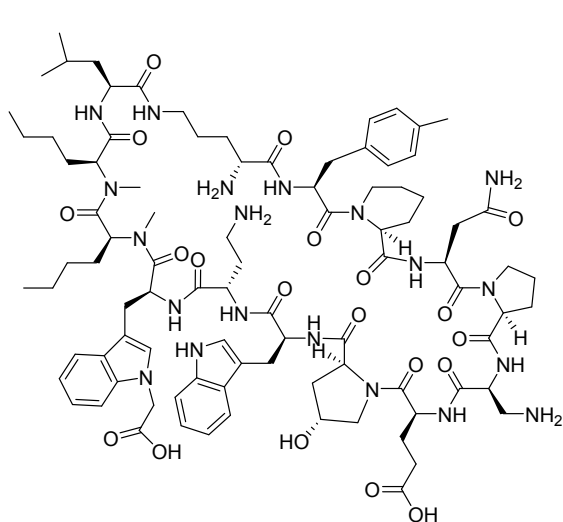




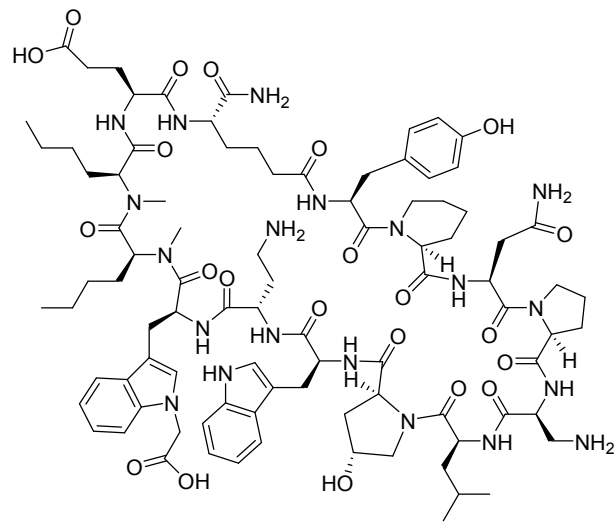




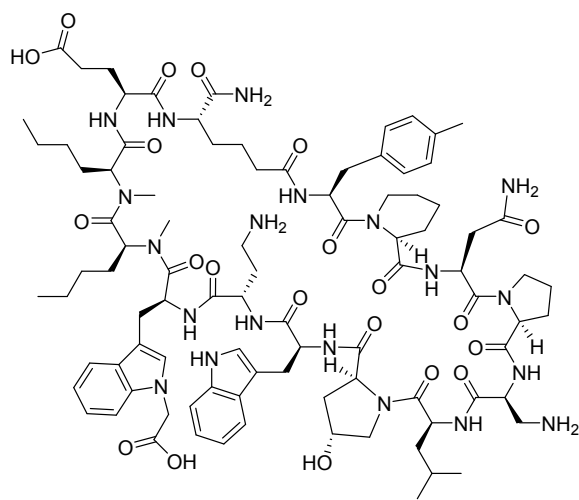




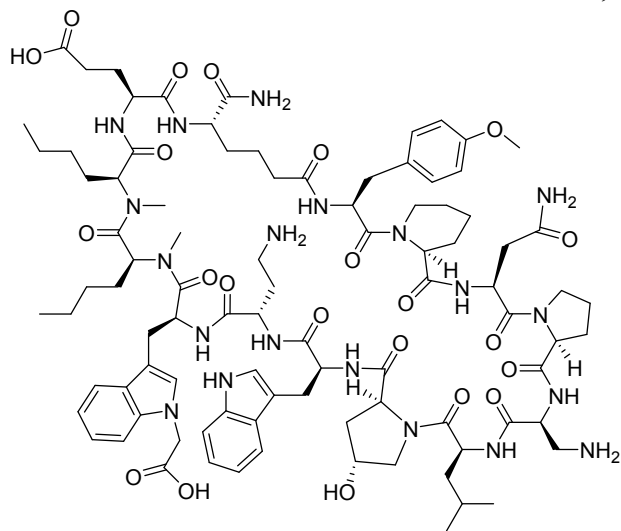
,



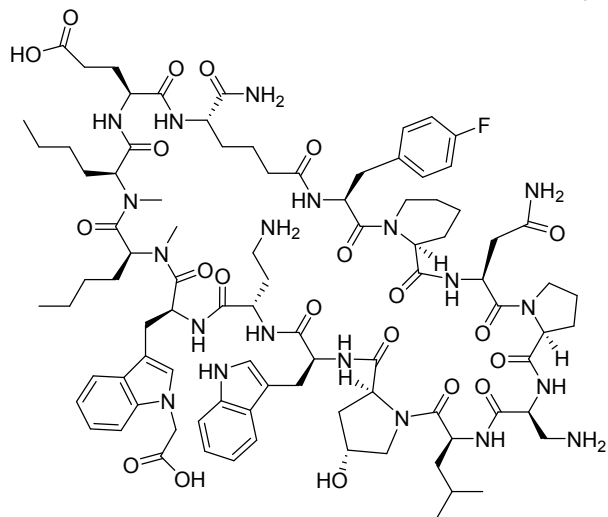
,



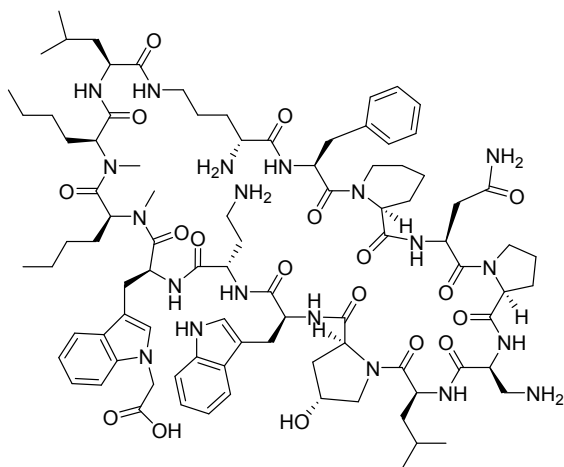
,



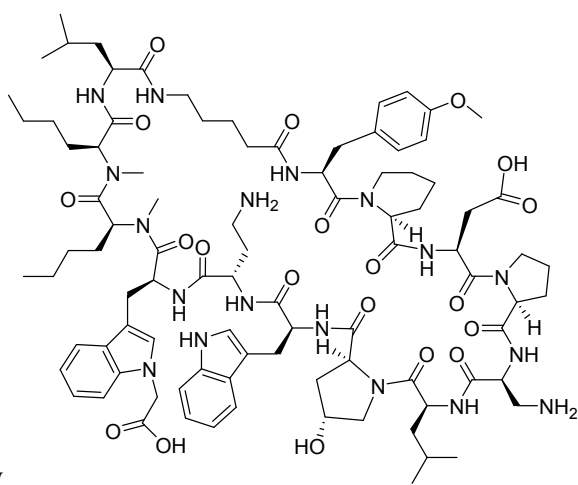
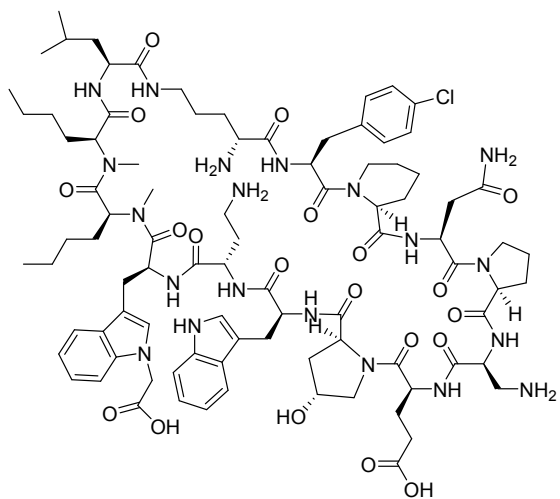
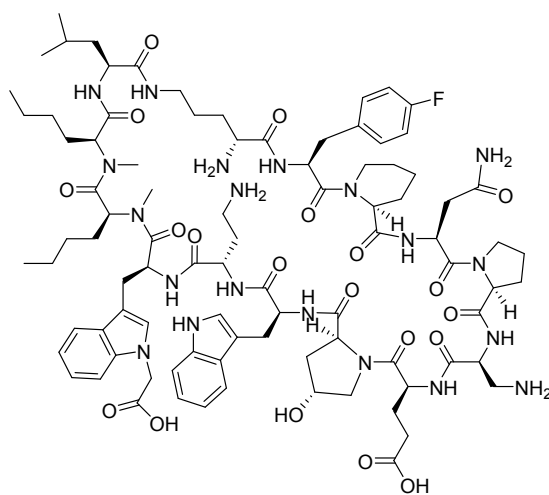
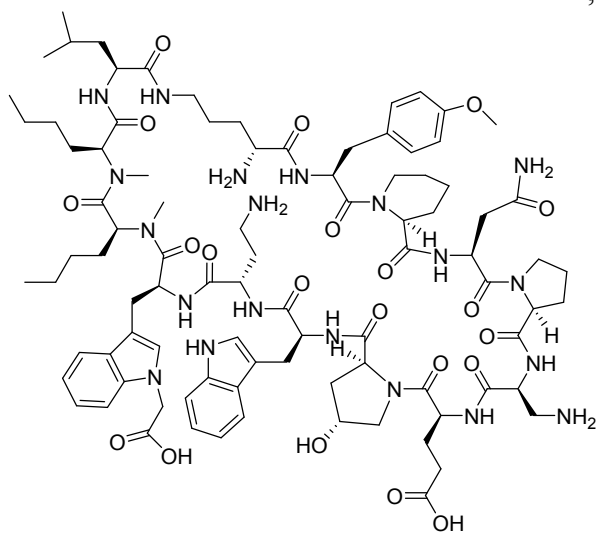
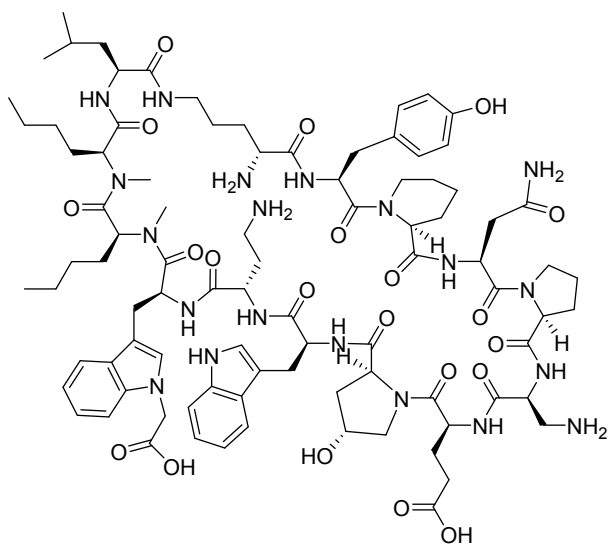
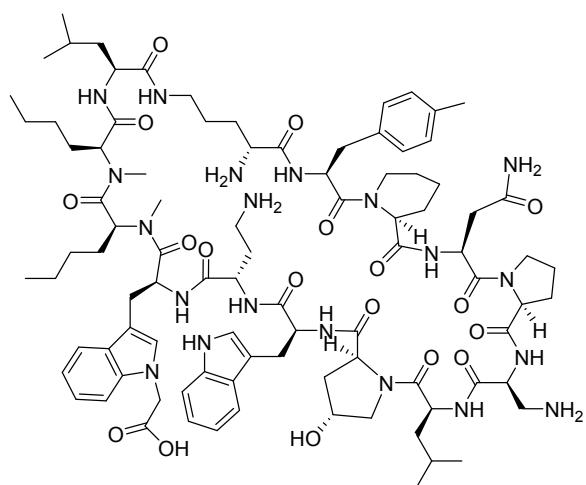
,



,



,



o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Asia Pacífico

Bangkok
Hanói
Ho Chi Minh
Hong Kong
Kuala Lumpur*
Manila*
Melbourne
Pekín
Shanghai
Sidney
Singapur
Taipéi
Tokio
Yakarta*

Europa, Medio
Oriente y África

Abu Dabi
Almaty
Amberes
Ámsterdam
Baréin
Bakú
Barcelona
Berlín
Bruselas
Budapest
Casablanca
Doha
Düsseldorf
El Cairo
Estambul
Estocolmo
Fráncfort
Ginebra
Johannesburgo
Kiev
Londres
Luxemburgo
Madrid
Milán
Moscú
Múnich
París
Praga
Riad
Roma
S. Petersburgo
Varsovia
Viena
Zúrich

Latinoamérica

Bogotá
Brasilia*
Buenos Aires
Caracas
Guadalajara
Juárez
Lima
México, D.F.
Monterrey
Porto Alegre*
Río de Janeiro*
Santiago
Sao Paulo*
Tijuana
Valencia

Norteamérica

Chicago
Dallas
Houston
Miami
Nueva York
Palo Alto
San Francisco
Toronto
Washington, D.C.

* Firma Asociada

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0004535**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Péptidos macrocíclicos que inhiben las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y CD80/PDL1”*

Solicitante: Bristol - Myers Squibb Company.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 9076. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, 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. Novedad

Su Despacho reconoce la novedad de la presente invención. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

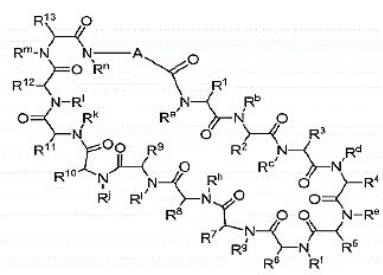
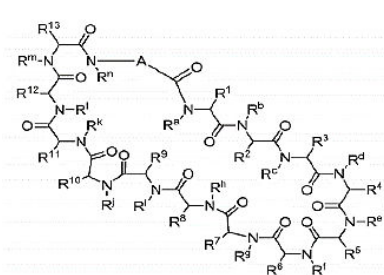
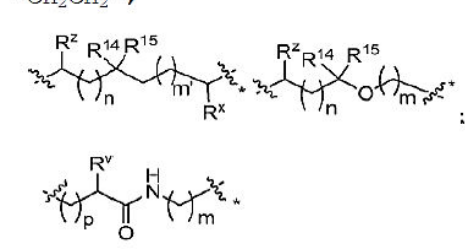
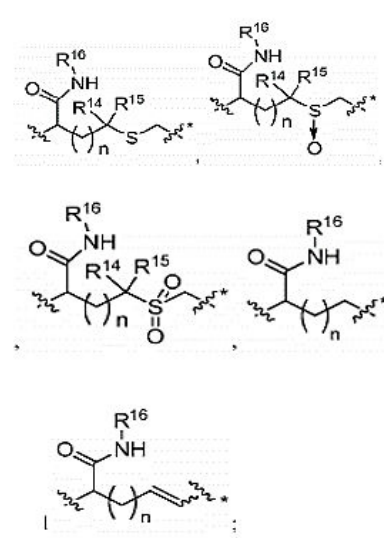
2. Nivel Inventivo

La Examinadora ha objetado el Nivel Inventivo de la reivindicación 1 en vista de lo divulgado por el documento WO2014151634 *"Macrocyclic inhibitors of the PD-1/PD-L1 and CD80(B7-1)/PD-L1 protein/protein interactions"* (**D1**).

Específicamente, la Examinadora afirma que los compuestos de D1 se diferencian de los reclamados en la presente solicitud, por cuanto tienen SO o SO2 en lugar de azufre (S). Además afirma que: *"Dado que D1 sugiere compuestos que tienen sustituyentes SO o SO2 en lugar de azufre (S) (reiv. 1), y debido a que los compuestos así formados no presentan efectos inesperados, en relación con los compuestos específicos mencionados en D1, se*

considera que para la persona normalmente versada en la materia sería obvio incluir estos sustituyentes, logrando así un compuesto como el que se reivindica."

Asimismo, la Examinadora presenta el siguiente cuadro en donde se comparan los compuestos de la presente invención con los compuestos de D1:

Características esenciales	D1
Compuesto 	Compuesto 
A $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 	 (reivindicación 1)

Frente a las anteriores objeciones, el solicitante se permite estar en desacuerdo con la Examinadora por cuanto los compuestos divulgados por D1 no le restan Nivel Inventivo a la presente solicitud.

El solicitante quisiera llamar la atención a la Examinadora al hecho de que en respuesta al examen de forma No. 9209 las reivindicaciones fueron modificadas para remover los

enlazadores (es decir A) que contenían azufre. De esta manera, la Examinadora ha argumentado incorrectamente que las actuales reivindicaciones carecen de nivel inventivo frente al estado del arte. Adjunto nuevamente las reivindicaciones modificadas en la respuesta a la acción oficial de forma para su información.

Tal como se puede observar, incluso a partir del cuadro comparativo provisto por este Despacho, el enlazador A no contiene azufre. En contraste, el enlazador de los compuestos de D1 es muy distinto y comprende azufre.

Adicionalmente, el solicitante afirma que los enlazadores (A) y por tanto los compuestos reclamados por las actuales reivindicaciones de ninguna manera son sugeridos o enseñados por D1.

Por lo tanto, no existiría motivación en D1 para que la persona versada en la materia no sólo eliminase los azufres de los enlazadores, y llegase de manera obvia a la estructura de los compuestos reclamados esperando al mismo tiempo que se mantenga la actividad deseada.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también es inventiva, y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

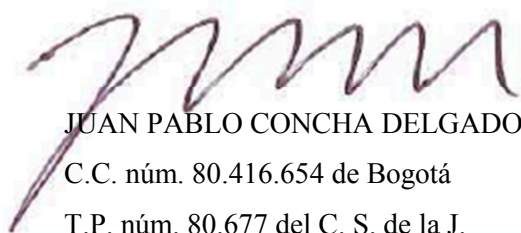
3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente Estadounidense US9732119 así como la patente de Singapur SG11201702792S, equivalente a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas.

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

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: - Recibo de pago de examen de patentabilidad
- Copia del pliego reivindicatorio presentado como respuesta a la forma.