

P-15838

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0009290**Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB y EOLAS THERAPEUTICS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de las sociedades ASTRAZENECA AB y EOLAS THERAPEUTICS INC., domiciliadas en Suecia y Estados Unidos de América, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8158** notificado electrónicamente el 13 de agosto de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción de Patentabilidad

El examinador ha indicado que el objeto de las antiguas reivindicaciones 85 a 88 y 97 a 103 no es patentable. En dicho respecto, se informa que las reivindicaciones en cuestión no se incluyen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. Reivindicaciones Relativas a un Uso

El examinador ha señalado que el uso de las reivindicaciones 84 y 89 a 96 no es patentable. En respuesta a ello, se informa que las reivindicaciones en cuestión no se incluyen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite,

presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de sesenta (60) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

3.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2, 3, 9, 11, 18, 20, 22, 24, 26, 35, 36, 42, 48, 50, 51, 68, 71 a 75, 80 a 81 y 84 a 103.

3.2 Se modificó la antigua reivindicación 1 con el propósito de:

- Especificar que "X' es *halógeno*".
- Especificar que "A es un *heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo monocíclico es un anillo aromático de 5 a 7 miembros cuya estructura de anillo incluye uno o dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo bicíclico tiene dos anillos cíclicos en los que dos átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático y en donde el heteroarilo bicíclico incluye dos heteroátomos seleccionados de N y O*". Dicha modificación se encuentra soportada en la página 51, líneas 8 a 10 y 15 a 17 de la solicitud PCT, así como en los ejemplos. Además, A se ha modificado para incluir los sustituyentes listados en la reivindicación 18 de la solicitud PCT.
- Especificar que "B es *arilo o heteroarilo, en donde el arilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido; en donde el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, cuya estructura incluye uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S*". Dicha modificación se encuentra soportada en la página 51, líneas 8 a 10 de la solicitud PCT, así como en los ejemplos. Además, B se ha modificado para incluir los sustituyentes listados en la reivindicación 36 de la solicitud PCT.
- Especificar que "E es *arilo o heteroarilo, en donde el arilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido; en donde el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, cuya estructura de anillo incluye uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de N y O*". Dicha modificación se encuentra soportada en la página 51, líneas 8 a 10 de la solicitud PCT, así como en los ejemplos. Además, E se ha modificado para incluir los sustituyentes listados en la reivindicación 50 de la solicitud PCT.

3.3 El grupo arilo se ha modificado en todo el conjunto de reivindicaciones como "*en donde el arilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido*". Dicha modificación se encuentra soportada en la página 50, líneas

24 a 26 de la solicitud PCT.

- 3.4** El grupo alquilo se ha modificado a lo largo del conjunto de reivindicaciones como *"un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono"*. Dicha modificación se encuentra soportada en la página 48, líneas 11 a 14 de la solicitud PCT.
- 3.5** El grupo alcoxi se ha modificado a lo largo del conjunto de reivindicaciones como *"un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono"*. Dicha modificación se encuentra soportada en la página 47, líneas 22 a 24 y página 48, líneas 12 a 14 de la solicitud PCT.
- 3.6** Se modificó la antigua reivindicación 27 con el propósito de eliminar *"pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y benzoimidazolilo"*. Dicha modificación se encuentra soportada en los ejemplos de la descripción.
- 3.7** Se modificó la antigua reivindicación 28 con el propósito de eliminar *"benzoimidazolilo"*. Dicha modificación se encuentra soportada en los ejemplos de la descripción.
- 3.8** Se modificó la antigua reivindicación 38 con el fin de incluir el término *"grupos metilo"*. Dicha modificación se encuentra soportada en la antigua reivindicación 37.
- 3.9** Se modificó la antigua reivindicación 56 a fin de indicar que *"R³ representa alquilo, halo, alcoxi, o -CN"*. Dicha modificación se encuentra soportada en los ejemplos de la descripción.
- 3.10** Se modificó la antigua reivindicación 58 con el propósito de indicar que *"R³ representa alquilo, halo o alcoxi"*. Dicha modificación se encuentra soportada en los ejemplos de la descripción.
- 3.11** Se modificó la antigua reivindicación 64 con el fin de indicar que *"R⁴ representa alquilo o halo"*. Dicha modificación se encuentra soportada en los ejemplos de la descripción.
- 3.12** Se modificaron las antiguas reivindicaciones 76 a 79 para hacerlas independientes y eliminar la referencia al número del compuesto.

- 3.13** Se modificó la antigua reivindicación 76 a fin de reclamar el compuesto 12. Dicha modificación se encuentra soportada en el Ejemplo 1 para el compuesto 12.
- 3.14** Se modificaron las antiguas reivindicaciones 77 a 79 con el propósito de reclamar los compuestos 17, 217 y 56 e incluir el nombre IUPAC de los mismos. Dicha modificación se encuentra soportada en el Ejemplo 1 para los compuestos 17, 217 y 56, respectivamente.
- 3.15** Se modificó la antigua reivindicación 82 con el fin de incluir los compuestos específicos de la Tabla 1 de la descripción. Dicha modificación se encuentra soportada en la Tabla 1 de la descripción inicialmente presentada.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

4. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

Los solicitantes manifiestan que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En relación con las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 5.1** El examinador ha indicado que el capítulo reivindicatorio no es conciso *“ya que presenta términos que no están debidamente sustentados en la descripción y con*

los cuales se podrían presentar múltiples opciones que se alejan de los sustituyentes soportados". En dicho respecto, se informa que:

- Las reivindicaciones se modificaron con el propósito de definir los términos "alquilo", "alcoxi", "arilo", y "heteroarilo" mediante el número de átomos de carbono y el número y naturaleza de los heteroátomos (cuando corresponda). Las reivindicaciones se modificaron con el fin de que se dirijan a los radicales definidos y respaldados por los ejemplos.
- Los términos "cicloalquilo", "aroilo", "heteroarilo", "N(R^a)CO₂ alquilo", "-C(O)alquilo", "-CO₂alquilo", "-CONR^aR^b", "-SO₂alquilo" no son incluidos en el nuevo capítulo reivindicatorio.

5.2 En cuanto a la objeción realizada a la antigua reivindicación 82, se informa que ésta se modificó con el fin de incluir los compuestos contenidos en la Tabla 1. De este modo, la objeción en cuestión ha sido subsanada.

5.3 El examinador ha indicado que "[l]a reivindicación 83 no es clara cuando señala: "y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable", ya que cualquier composición farmacéutica debe mencionar de manera explícita los componentes particulares y sus cantidades específicas". En respuesta a ello, manifestamos nuestro completo desacuerdo, ya que el solicitante puede solicitar protección para una composición general que contenga los compuestos reivindicados y un experto en la materia puede determinar los posibles excipientes basándose en la información contenida en la descripción y su conocimiento promedio. De tal manera, que solicitar restringir los excipientes a compuestos específicos es una restricción **innecesaria e indeseada** para la materia reclamada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye sesenta (60) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

6. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 2 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2013119639 (D1), así como la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 4 a 83 en vista de las enseñanzas técnicas divulgadas en los documentos D1 y WO2015123355 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Esto significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, deberá revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente en los documentos D1 y D2, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, es deseo de los solicitantes manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto novedosa como inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

El examinador ha argumentado que sería obvio para una persona experta en la técnica considerar otros derivados de compuestos conocidos de D1-D2 para resolver el problema técnico que consiste en la obtención de nuevos compuestos de piperidina sustituidos con halógeno y que los compuestos reivindicados podrían usarse como moduladores del receptor de Orexina y para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de Orexina.

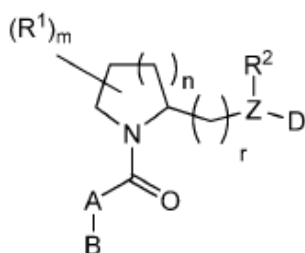
El examinador afirma que la diferencia entre los compuestos de D1 (WO 2013/119639) y la presente invención es que los compuestos de D1 no exhiben un grupo metilo en la

posición 3 de la piperidina. Son los compuestos de D2, **no los compuestos de D1**, los que no exhiben un grupo metilo en esta posición.

Ninguno de los documentos citados enseña o sugiere compuestos con un sistema de anillo de piperidina **que requiere tanto** la sustitución de alquilo en la posición 3 **como** la sustitución de mono o di-halo en la posición 5, como se requiere en la Fórmula (I) de la reivindicación 1. Además, los solicitantes afirman respetuosamente que el experto en la materia no estaría motivado para modificar los compuestos ejemplificados de D1 o D2 para llegar a los compuestos con el sistema de anillo de piperidina multisustituido de las reivindicaciones reclamadas en la presente solicitud. Más bien, la selección de este núcleo está lejos de la optimización de rutina. De hecho, como se analiza con más detalle a continuación, un experto en la materia que considera los compuestos de D1 y D2, de manera individual o en combinación, se enfrenta a una amplia selección de compuestos que evitan dicho núcleo, lo que aleja al experto en la materia de lo reclamado en la presente solicitud, sistema de anillo de piperidina multisustituido.

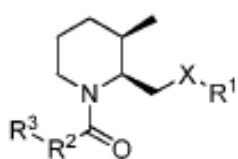
Por consiguiente, ese experto en la materia no habría tenido orientación o motivación para llegar a compuestos con un sistema de anillo de piperidina que requiera tanto la sustitución de alquilo en la posición 3 como la sustitución de mono o di-halo en la posición 5. Por al menos estas razones, las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas.

El experto en la técnica no llegaría a un sistema de anillo de piperidina que requiera tanto la sustitución de alquilo en la posición 3 como la sustitución de mono o di-halo en la posición 5 a partir de las enseñanzas de Markush de D1 o D2, de manera individual o en combinación. De hecho, la fórmula (I) de Markush tanto en D1 como en D2,



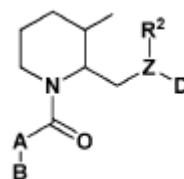
(I)

, ni siquiera está restringido a los sistemas de anillo de piperidina. Más bien, el sistema de anillo central de fórmula (I) tanto en D1 como en D2 es un heterociclo que contiene N en el que se permite que el sistema de anillo sea un sistema de anillo de 5, 6 o 7 miembros. Además, en cualquier lugar de 0 a 6 sustituyentes en cualquier posición del sistema de anillo de 5, 6 o 7 miembros está permitido por la fórmula (I) en D1 y D2. Mientras que D2 proporciona fórmulas Markush sub-genéricas con un sistema de anillo de piperidina explícitamente dibujado, como la



(Ia)

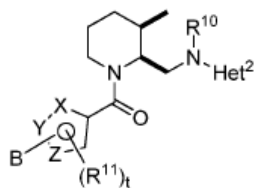
fórmula (Ia),



(Ib)

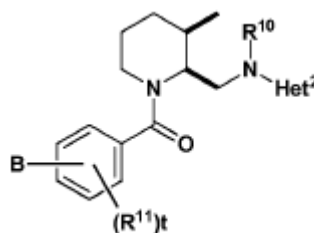
, fórmula (Ib),

, fórmula (VI),



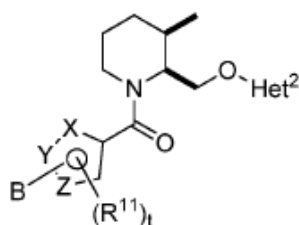
(VI)

, fórmula (VIc),



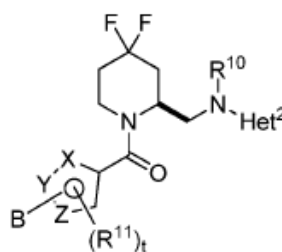
(VIc)

, fórmula (IX),



(IX)

o fórmula (VIII),



(VIII)

, en cada uno de

estos casos, la sustitución 5 ya **no** está permitida. De hecho, cuando se sustituye la posición 3, **no se permite ninguna** otra sustitución. De manera similar, cuando se realiza la sustitución en otra parte del sistema de anillo (por ejemplo, en la fórmula VIII), **no** se permite la 3-sustitución. En consecuencia, a partir de las revelaciones y enseñanzas de Markush de tanto D1 como D2, el experto en la materia no sólo no estaría motivado para llegar a un sistema de anillo de piperidina que requiera tanto la sustitución de alquilo en la posición 3 como la sustitución de mono o di-halo en el 5 - posición, como se requiere en la Fórmula (I) de la reivindicación 1 de esta solicitud, sino que además, el experto en la materia entenderá que para los sistemas de anillo de piperidina, se prefieren diferentes patrones de sustitución.

Los compuestos específicamente ejemplificados de D1 y D2 tienen un sustituyente 3 en el anillo de piperidina o un sustituyente 5 en el anillo de piperidina, **pero no ambos**. En consecuencia, los compuestos ejemplificados de D1 y D2 tienen diferentes estructuras electrónicas y tridimensionales en comparación con los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Un experto en la materia apreciaría y reconocería fácilmente que estas diferencias son significativas, especialmente en el contexto de dirigir la orexina (es decir, dentro de un entorno proteico) como se menciona en la presente solicitud. Por lo tanto, a la luz de D1 y D2, de manera individual o en combinación, la persona experta **no** habría tenido razón para creer que tener un

sustituyente 3-alquilo y al menos un sustituyente 5-halo en el sistema de anillo de piperidina conduciría a compuestos con las actividades moduladoras del receptor de orexina deseadas. Más bien, un experto en la materia al considerar los compuestos de D1 y D2, de manera individual o en combinación, creería que para obtener las actividades moduladoras del receptor de orexina deseadas, los sistemas de anillo de piperidina que tienen sólo uno de un sustituyente 3-alquilo o un sustituyente 5-halo serían preferidos, pero no ambos. De hecho, fueron los solicitantes quienes sintetizaron por primera vez los compuestos de las reivindicaciones de esta solicitud y descubrieron que los compuestos que tienen un sustituyente 3-alquilo y al menos un sustituyente 5-halo en el sistema de anillo de piperidina modulan la actividad de orexina y, por lo tanto, son útiles para tratar o prevenir las diversas enfermedades según lo especificado en la descripción. Véase, por ejemplo, páginas 171-175, Tabla 3, de la solicitud PCT) donde los solicitantes han demostrado que los compuestos reivindicados modulan la actividad de orexina. Por al menos las razones anteriores, las reivindicaciones reclamadas en la presente solicitud son inventivas y patentables sobre D1 y D2, de manera individual o en combinación.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas y los argumentos anteriores, es claro que el documento citado no indica a la persona experta un compuesto de Fórmula (I), tal como se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 1-60 no carecen de actividad inventiva en relación con el estado de la técnica citado.

7. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y

razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por sesenta (60) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

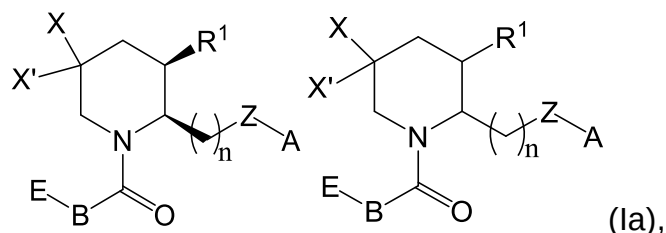
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es halógeno;

X' es halógeno;

Z es NR² o O;

A es un heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo monocíclico es un anillo aromático de 5 a 7 miembros cuya estructura de anillo incluye uno o dos átomos de nitrógeno,

en donde el heteroarilo bicíclico tiene dos anillos cíclicos en los que dos átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático y en donde el heteroarilo bicíclico incluye dos heteroátomos seleccionados de N y O;

en donde A está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo, alcoxi, y halo; en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

B es arilo o heteroarilo, en donde el arilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido;

en donde el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, cuya estructura incluye uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde B está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, alcoxi, y -CN; en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido;

en donde el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, cuya estructura de anillo incluye uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de N y O, en donde E está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo y alcoxi;

en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

n = 1;

R¹ es alquilo, en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

R² es H o alquilo, en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es NR², o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X es -F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X' es -F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R¹ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde A se selecciona de la lista que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridazinilo, y benzoxazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

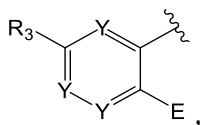
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es piridinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es pirimidinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es pirazinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es piridazinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde A no está sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde A está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en -F, -Br, -Cl, -CF₃, metilo, etilo, y metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la reivindicación 14 en donde A está monosustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde A está sustituido con -CF₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde B es un fenilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde B se selecciona de la lista que consiste en piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo y pirazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde B se selecciona de la lista que consiste en piridinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo y triazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es piridinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es tiofenilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es oxazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es tiazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es pirazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 18-19, en donde B es triazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde B está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, metilo,

etilo, isopropilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, isopropoxi, y metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde B está sustituido con uno o más grupos metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde B es monosustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde B está sustituido con metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde E es un fenilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde E se selecciona del grupo que consiste en triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxadiazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1- 29, en donde E es triazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde E es tetrazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1- 29, en donde E es pirazolilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1- 29, en donde E es piridinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

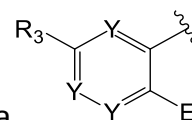
36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1- 29, en donde E es pirimidinilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde E está sustituido o no sustituido con uno o más -F, -Cl, -Br, metoxi, metilo, etilo, o $-\text{CF}_3$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde E está sustituido o no sustituido con uno o más metilo o -F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde E está monosustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde E no está sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el fragmento -B-E tiene la estructura



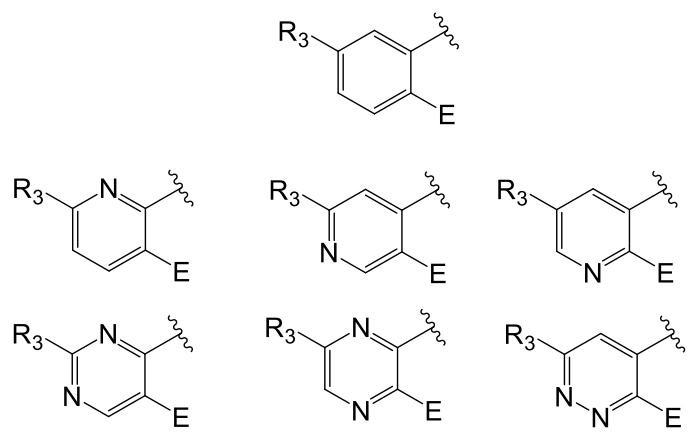
en donde:

Y, independientemente para cada ocurrencia, representa CH o N; y

R^3 representa alquilo, halo, alcoxi, o -CN, en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

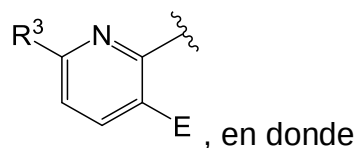


42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde la estructura se selecciona de lo siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 41-42, en donde el fragmento -B-E tiene la estructura



R^3 representa alquilo, halo o alcoxi;

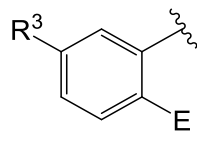
en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde R^3 es alquilo; en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxi, en donde el alcoxi es un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde R^3 es $-CH_3$, $-CF_3$, o metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o las reivindicaciones 41-42, en donde el fragmento -B-E tiene la estructura

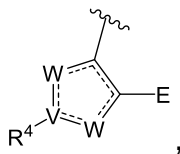


, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de la reivindicación 46, en donde R³ es CN, halo o alquilo, en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde R³ es -F, -Cl, -CN, o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el fragmento -B-E forma una estructura de anillo heteroaromático de



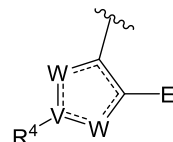
en donde:

====, independientemente para cada ocurrencia, representa un enlace simple o doble;

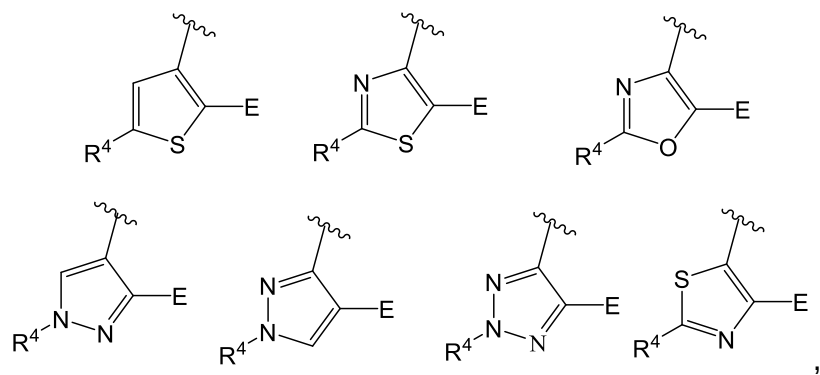
W, independientemente para cada ocurrencia, representa N, S, O, o CH;

V representa N o C; y

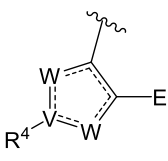
R⁴ representa alquilo o halo, en donde el alquilo es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

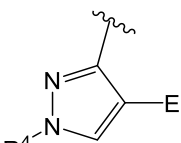


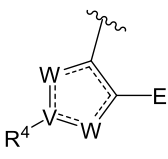
50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde la estructura se selecciona de la siguiente:

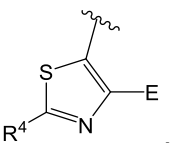


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de la reivindicación 49, en donde la estructura 

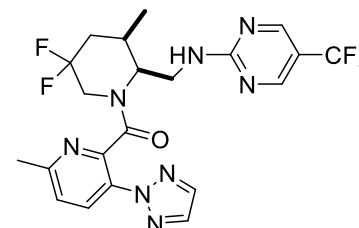
es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

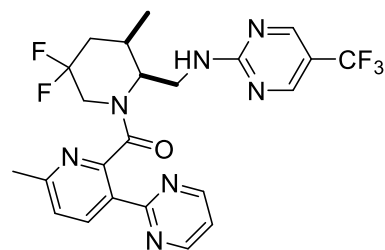
52. El compuesto de la reivindicación 49, en donde la estructura 

es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

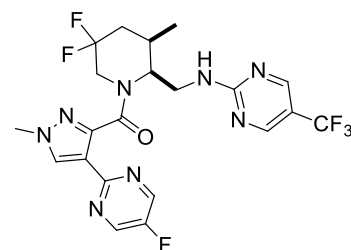
53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-52, en donde R⁴ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5-53, en donde Z es O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

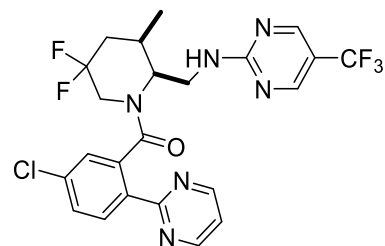
55. Un compuesto, en donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



56. Un compuesto, en donde el compuesto es ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



57. Un compuesto, en donde el compuesto es ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

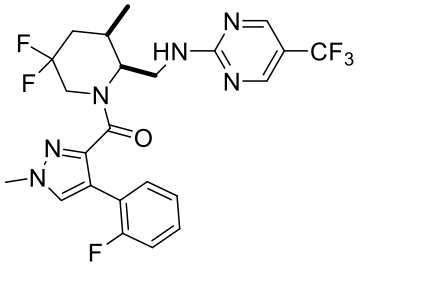
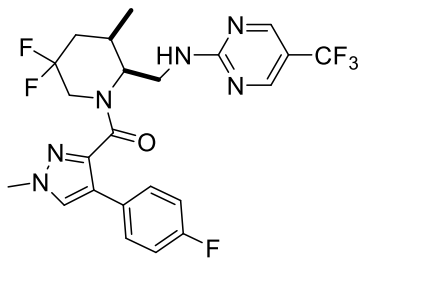
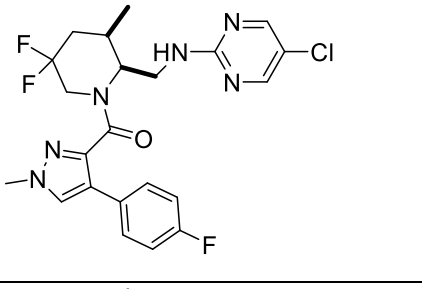
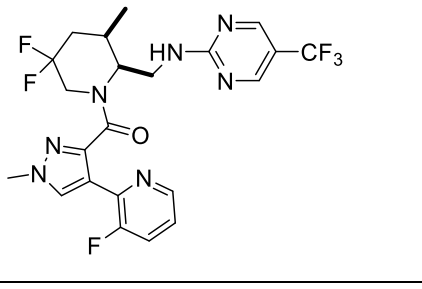
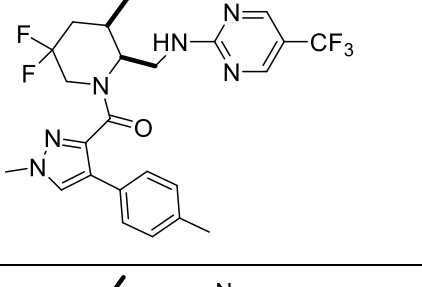
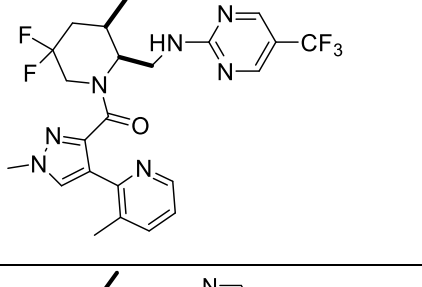
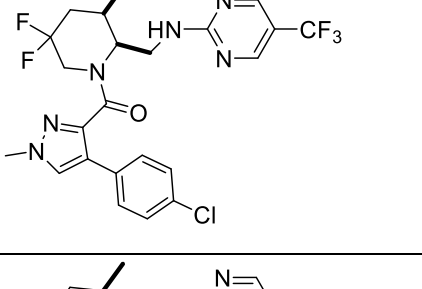
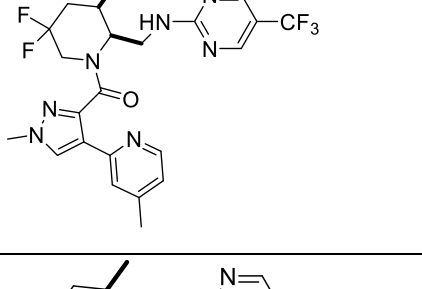
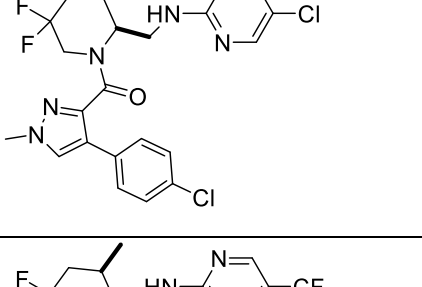
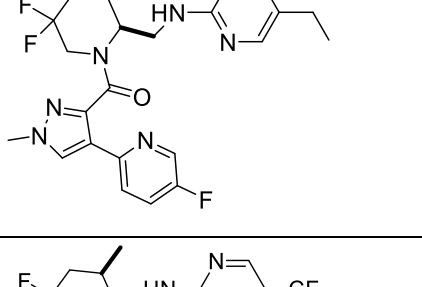
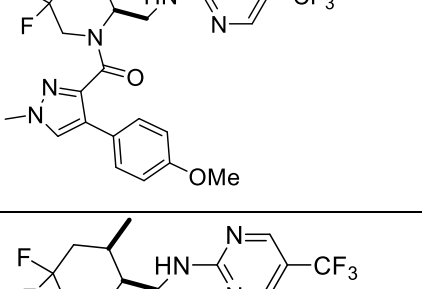
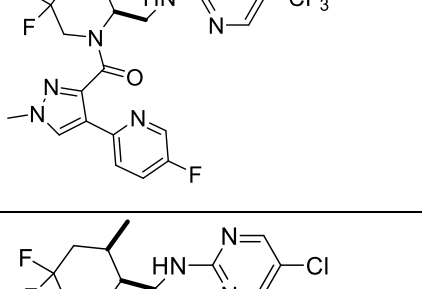
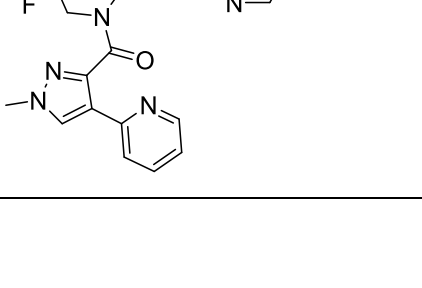
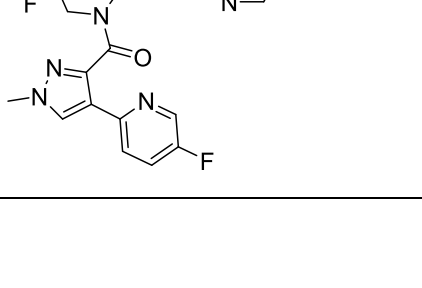


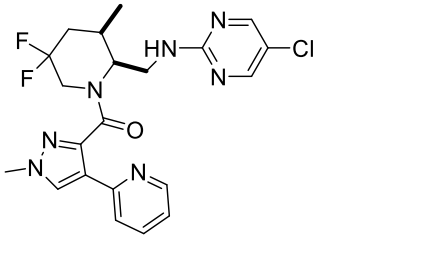
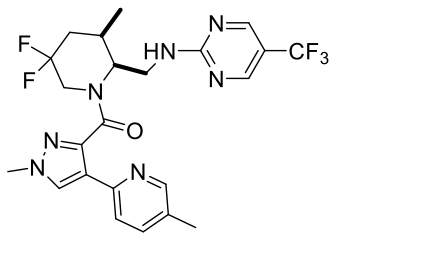
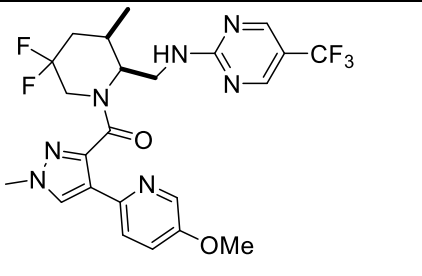
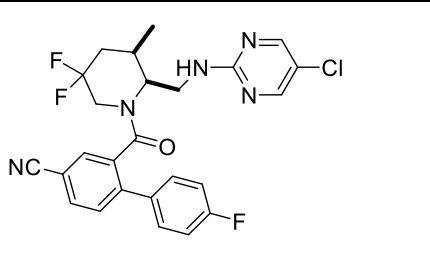
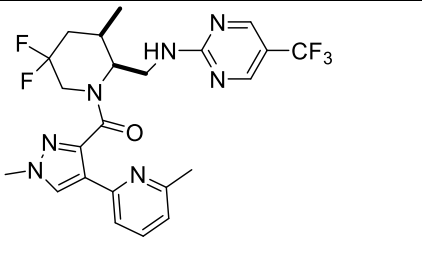
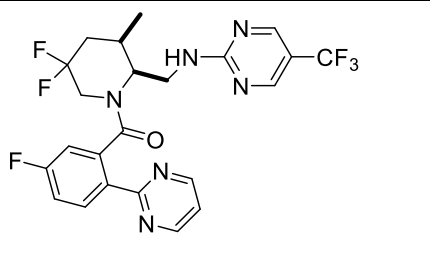
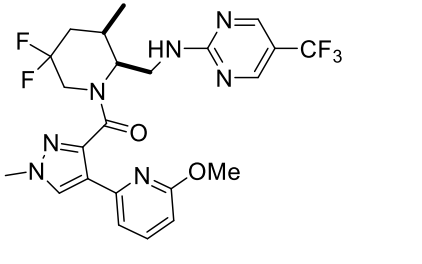
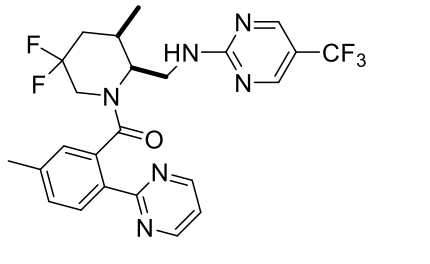
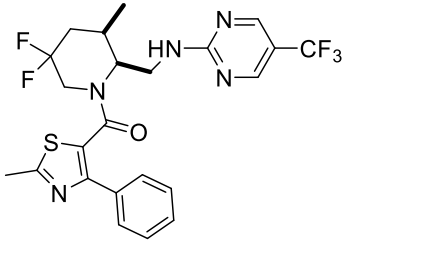
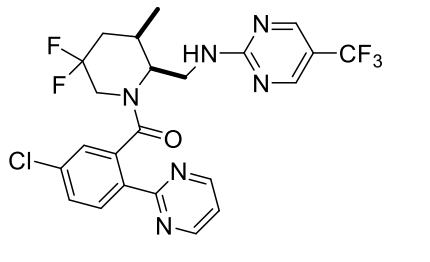
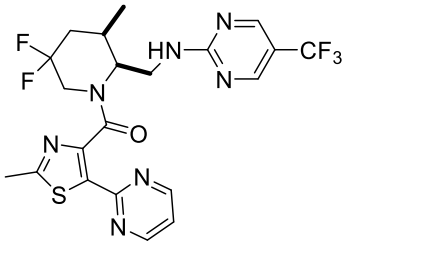
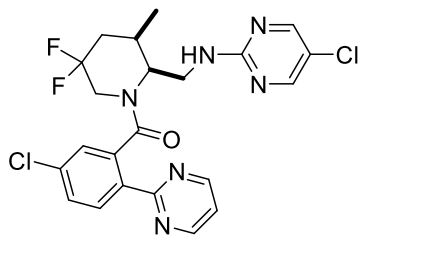
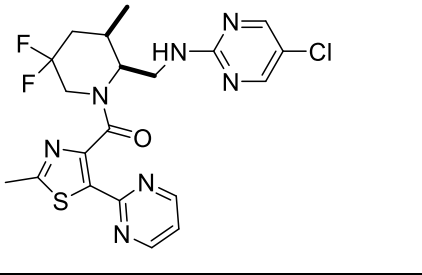
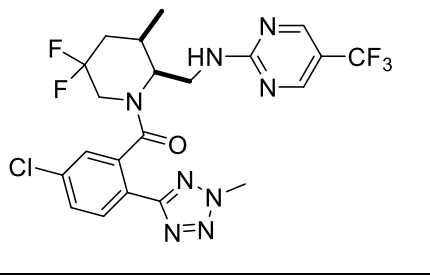
58. Un compuesto, en donde el compuesto es (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

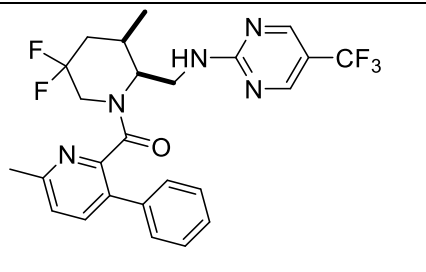
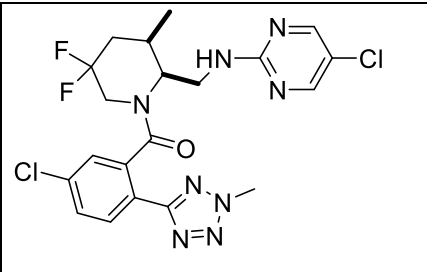
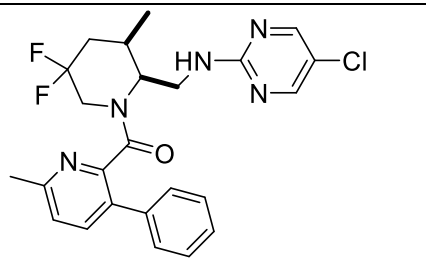
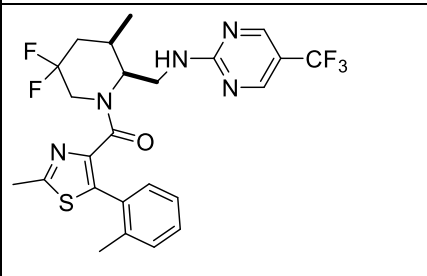
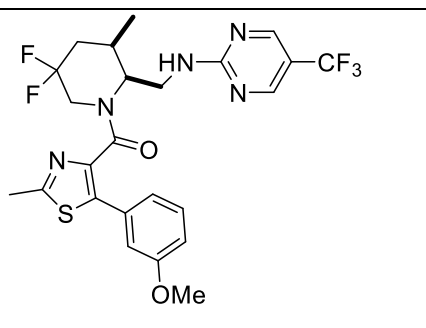
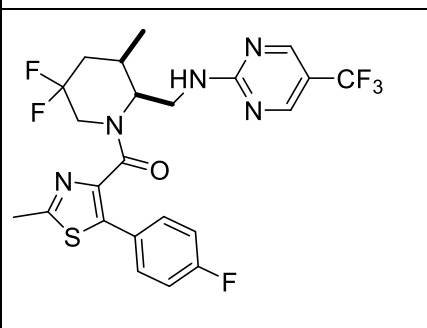
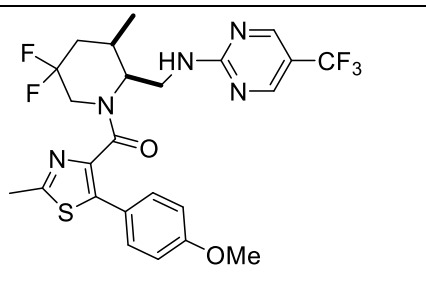
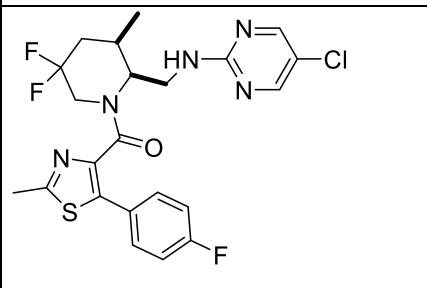
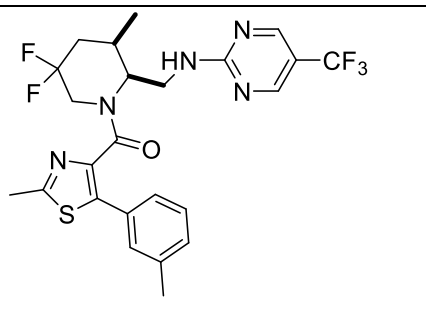
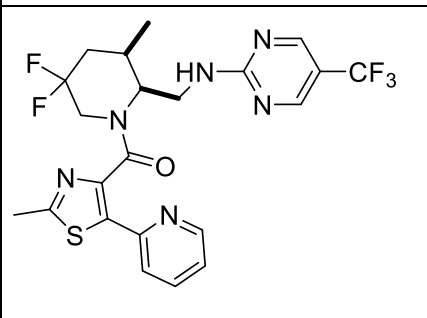
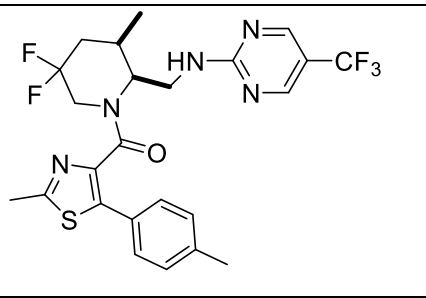
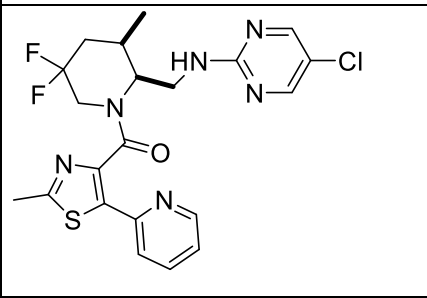
59. Un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

Compuesto #	Compuesto	Compuesto #	Compuesto
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	

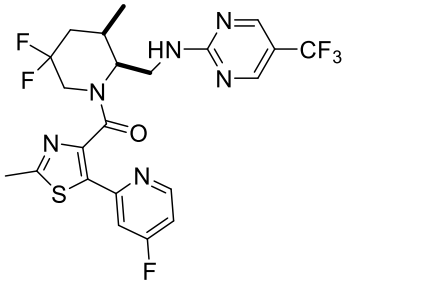
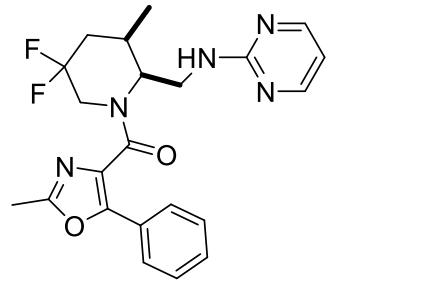
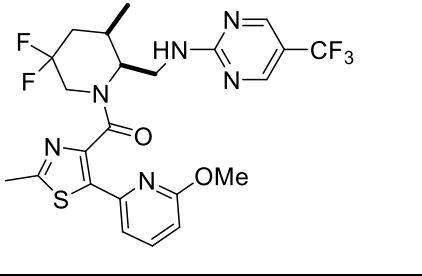
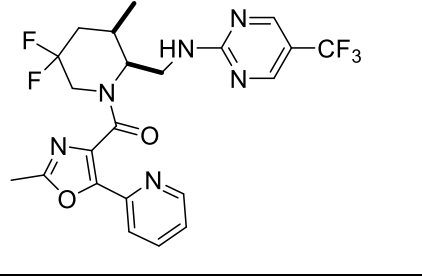
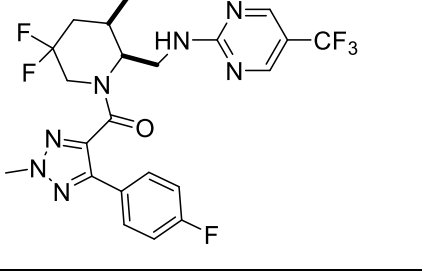
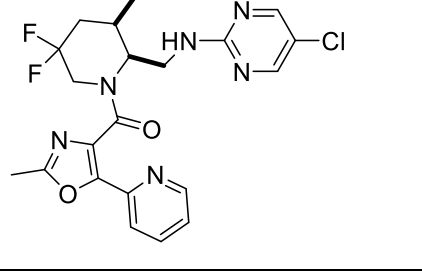
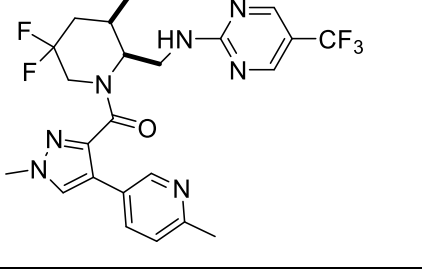
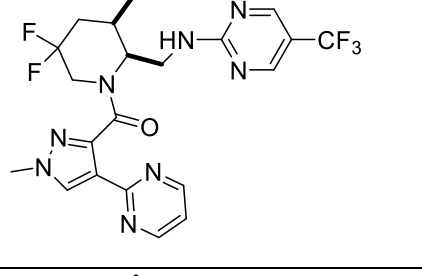
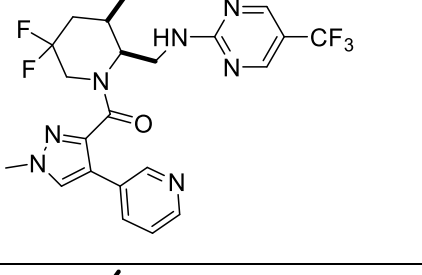
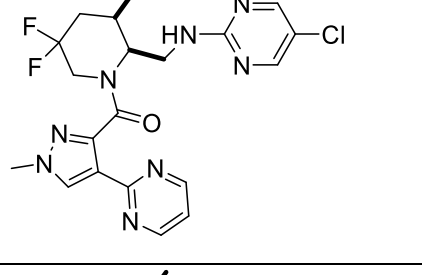
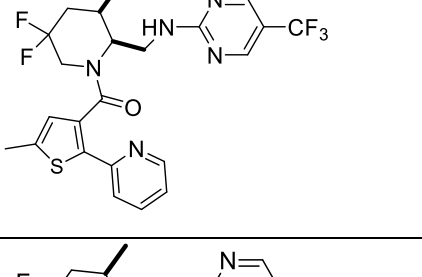
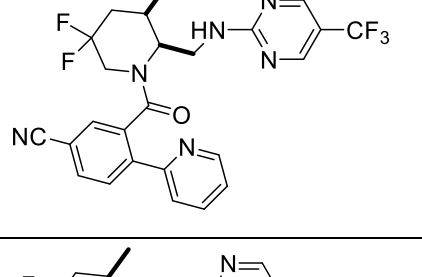
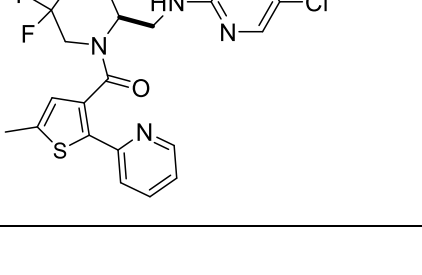
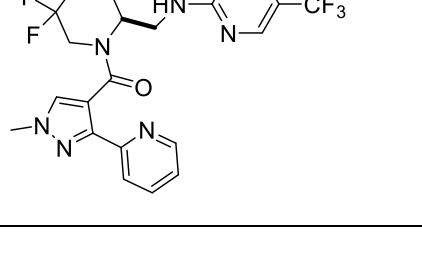
8		16	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	
22		29	

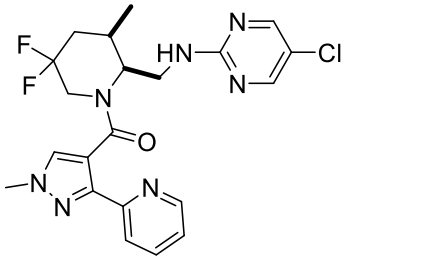
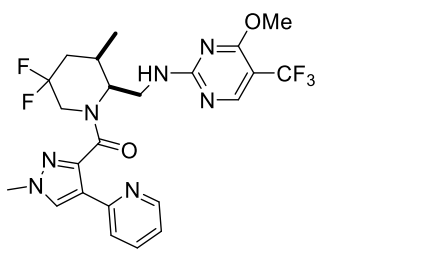
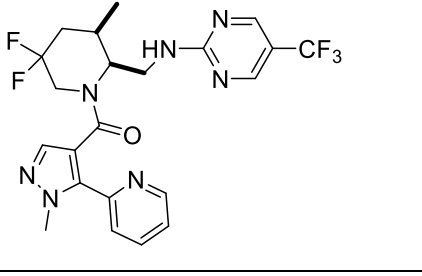
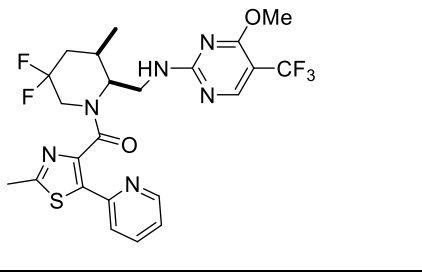
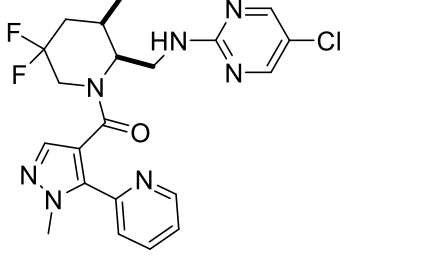
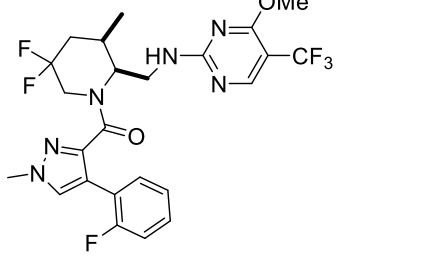
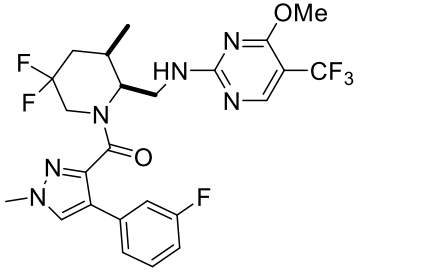
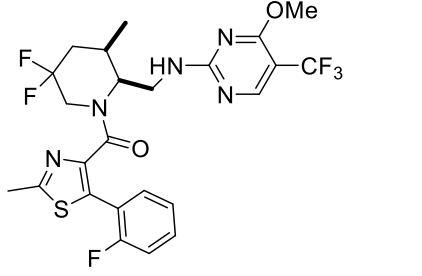
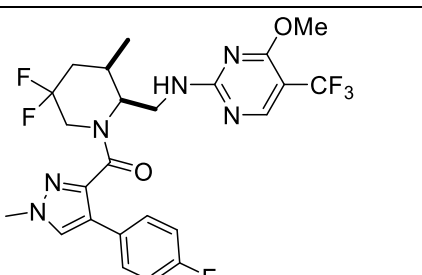
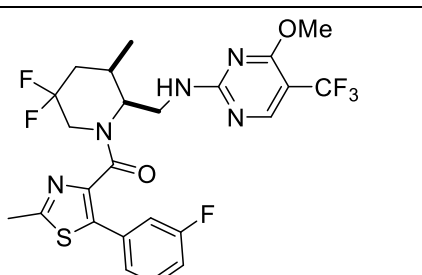
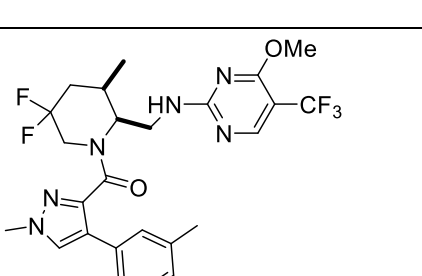
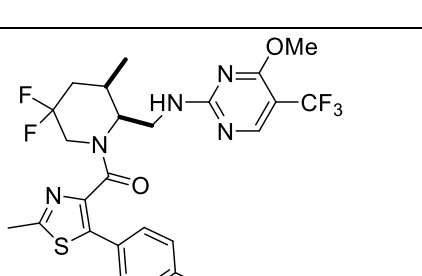
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	

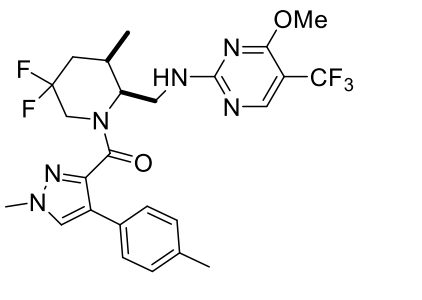
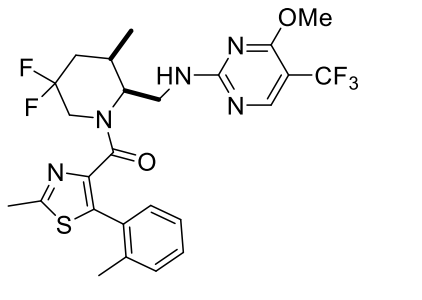
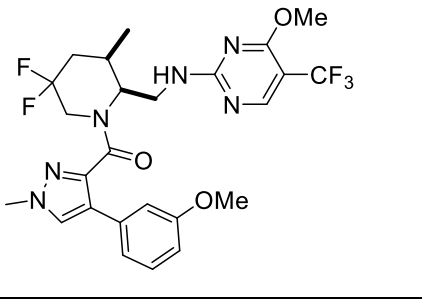
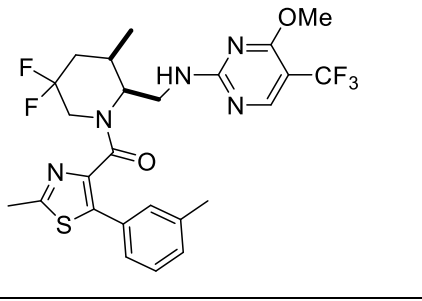
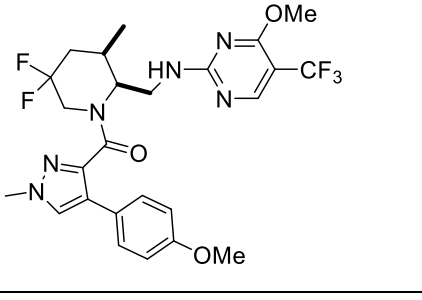
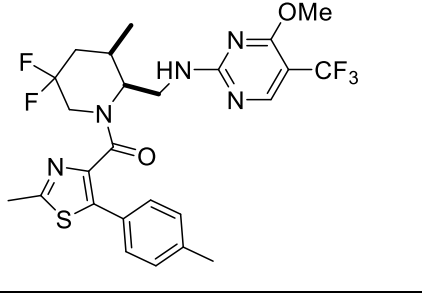
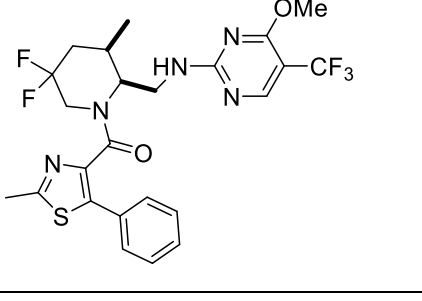
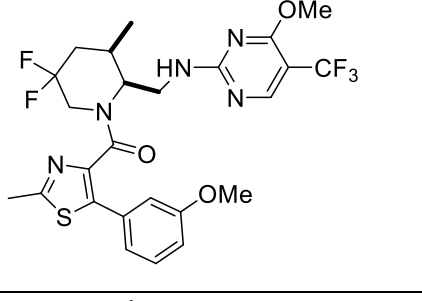
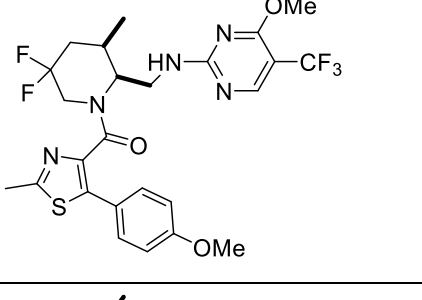
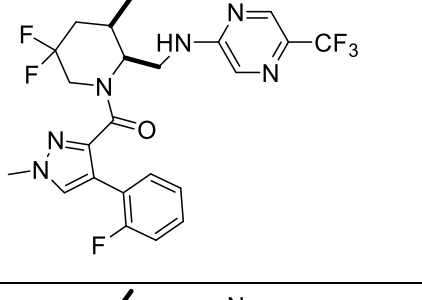
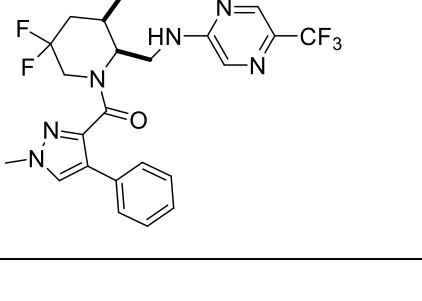
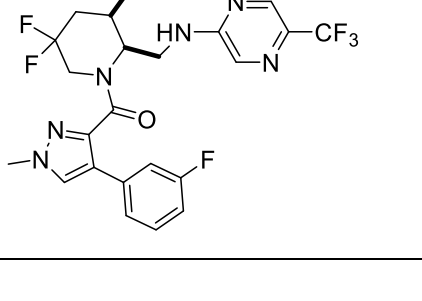
37		44	
45		53	
46		54	
47		55	
48		56	
49		57	
50		58	

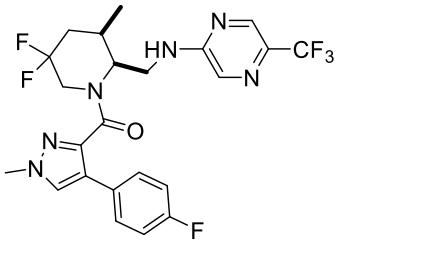
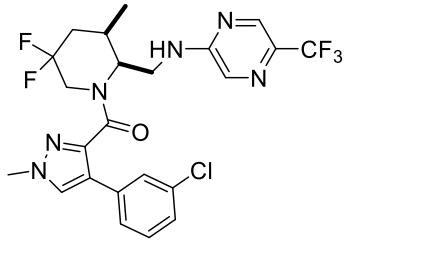
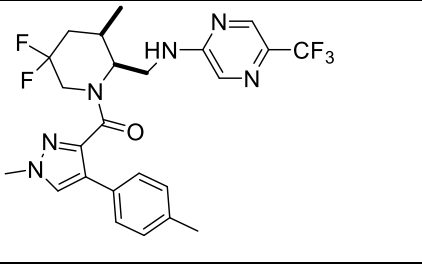
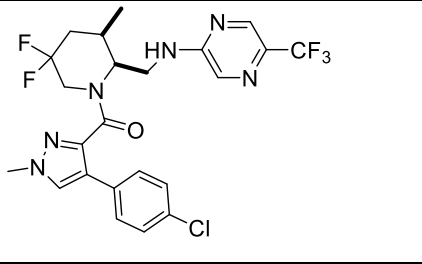
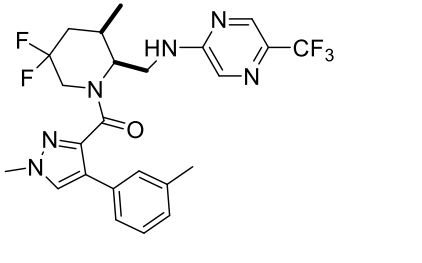
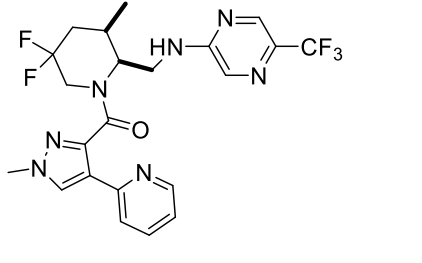
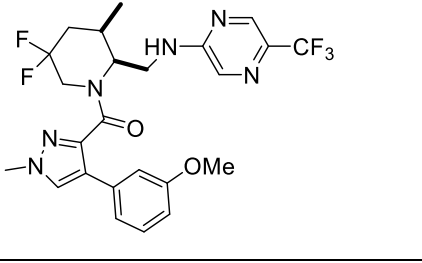
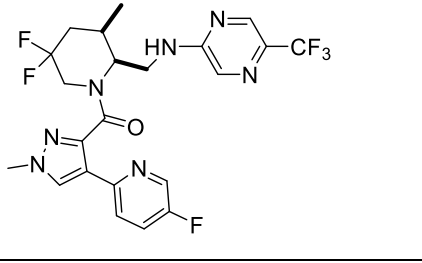
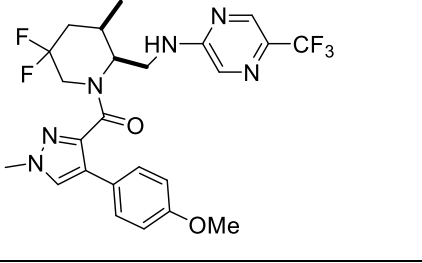
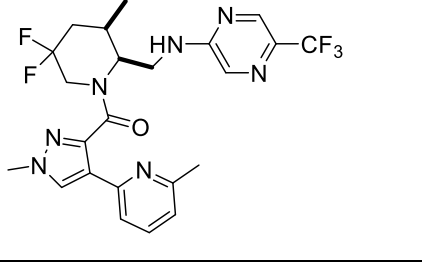
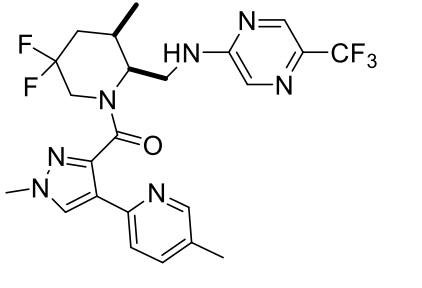
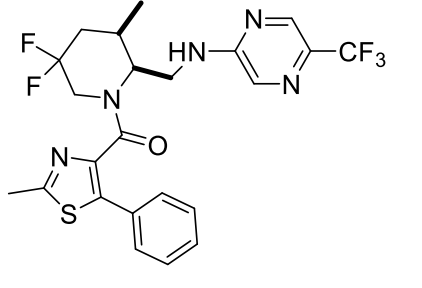
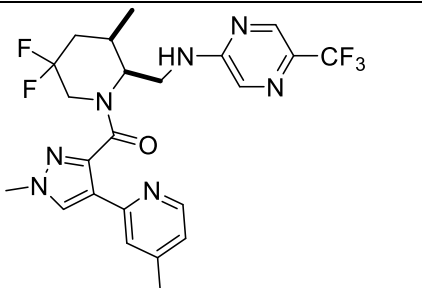
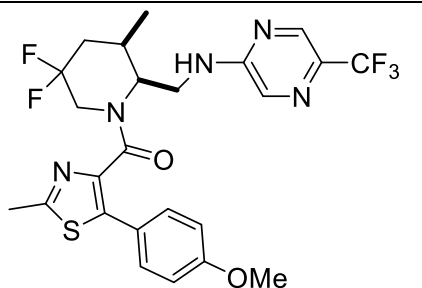
51		59	
52		60	
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	

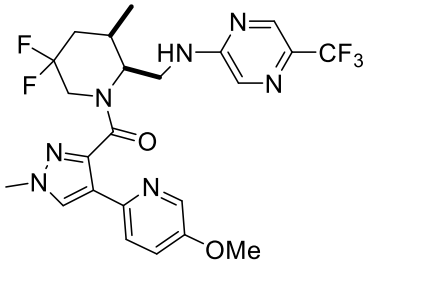
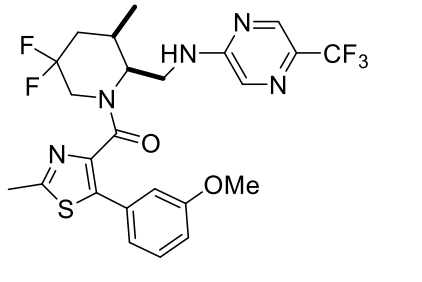
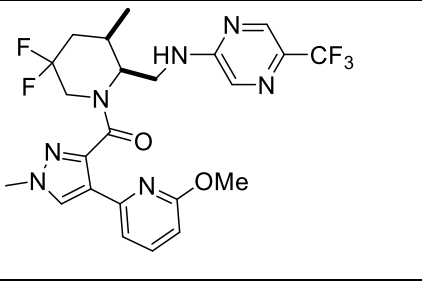
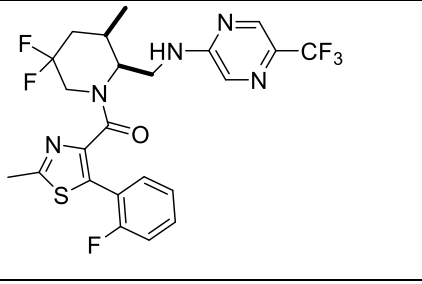
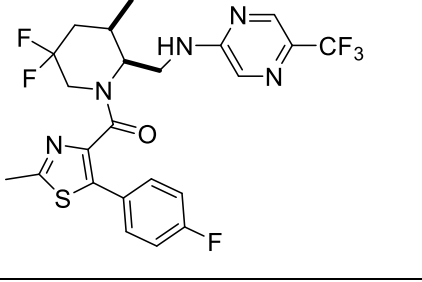
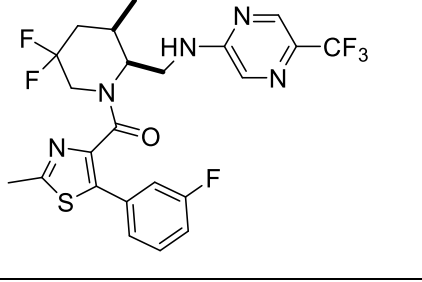
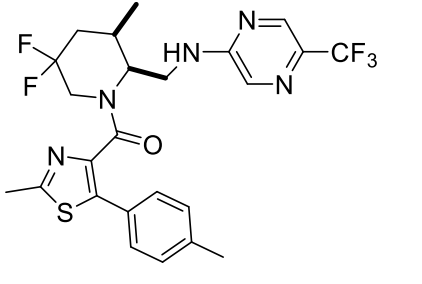
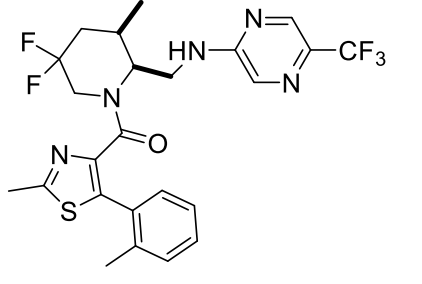
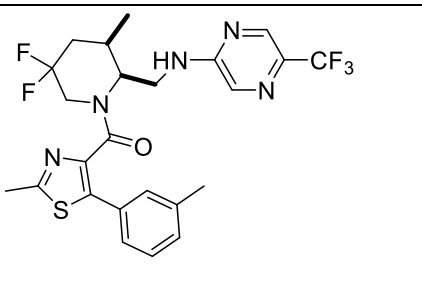
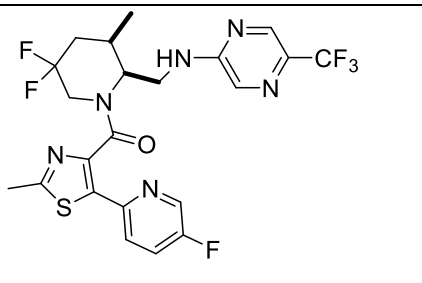
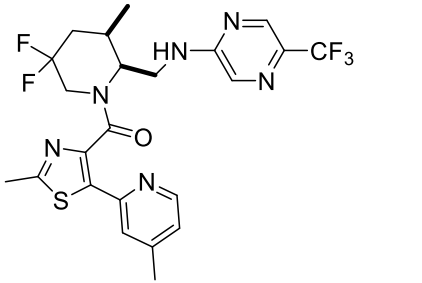
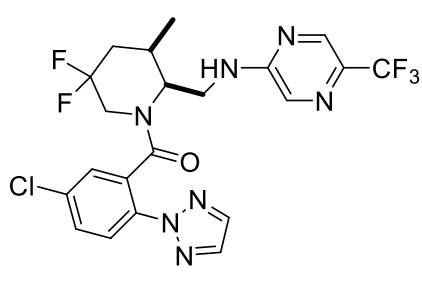
65		72	
66		73	
67		74	
75		82	
76		83	
77		84	
78		85	

79		86	
80		87	
81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	

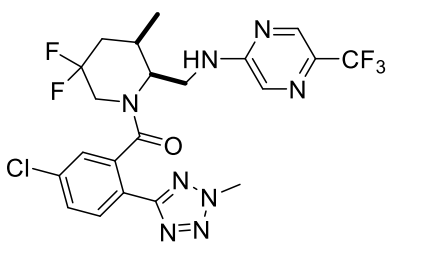
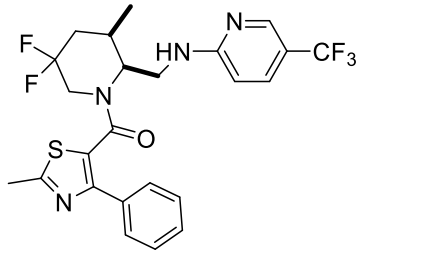
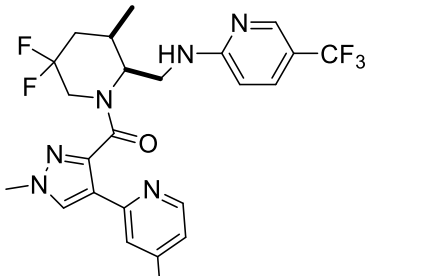
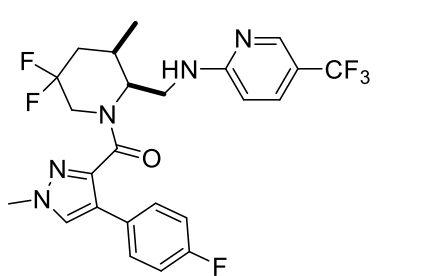
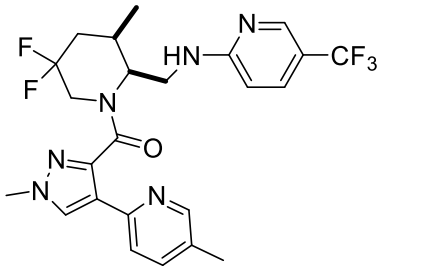
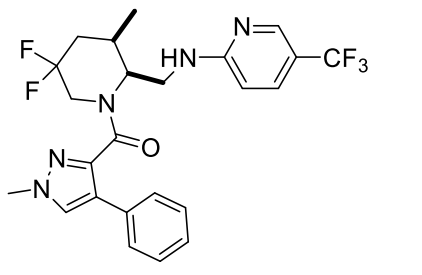
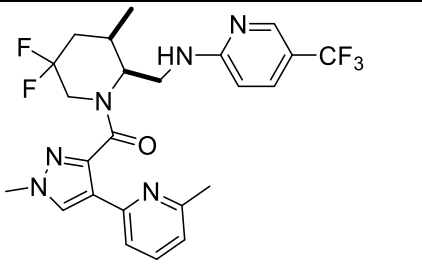
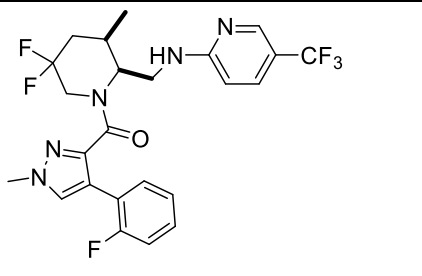
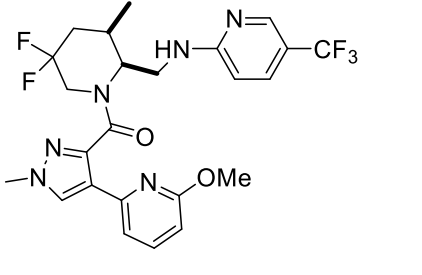
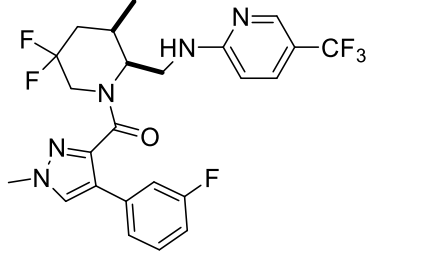
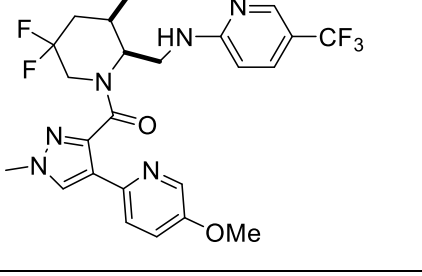
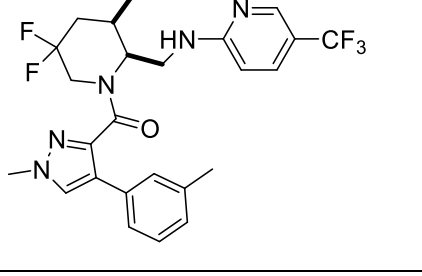
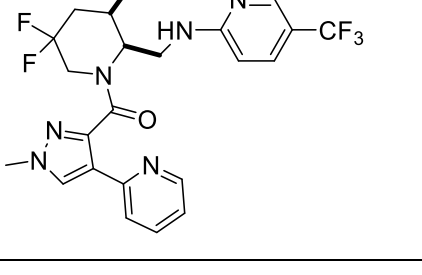
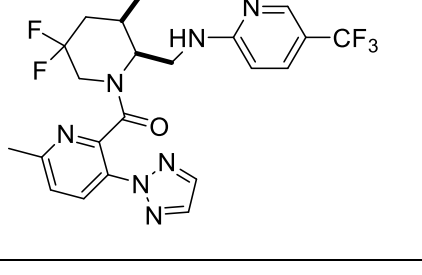
94		102	
95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	

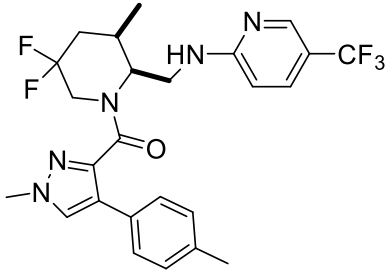
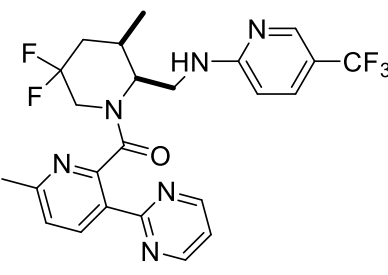
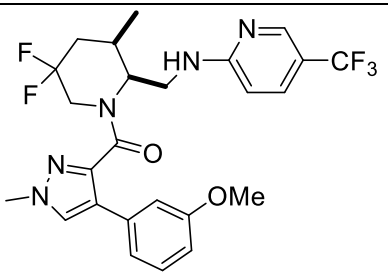
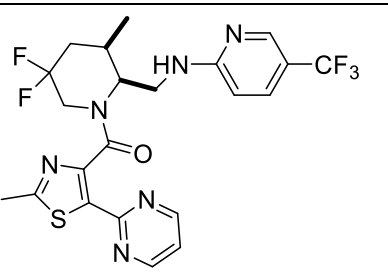
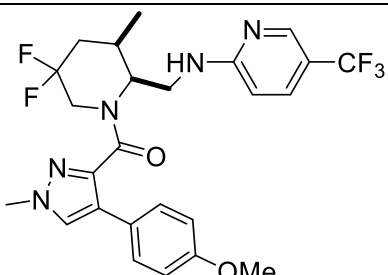
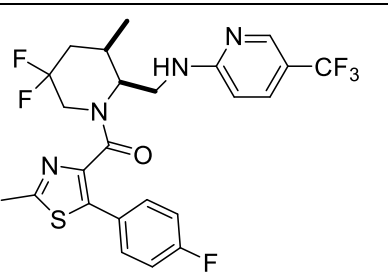
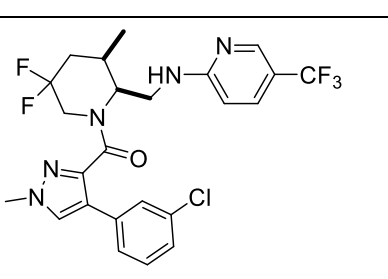
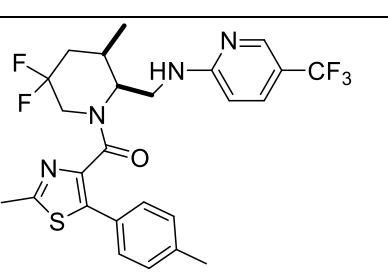
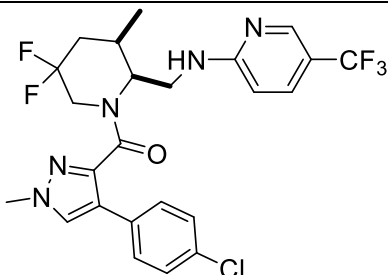
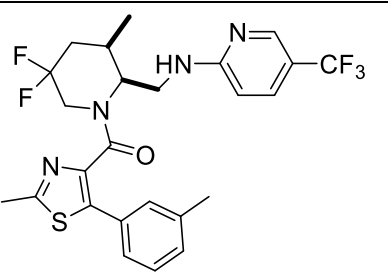
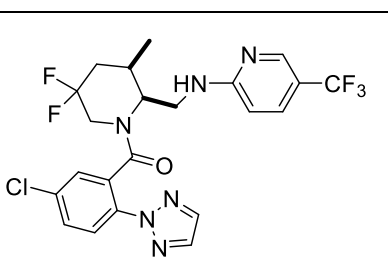
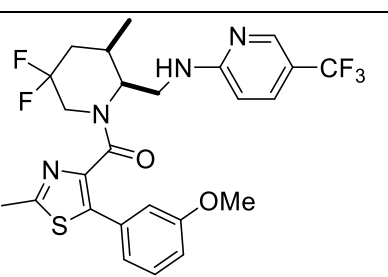
108		115	
109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	

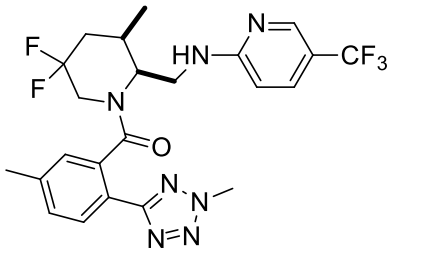
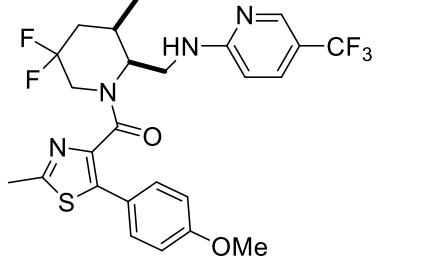
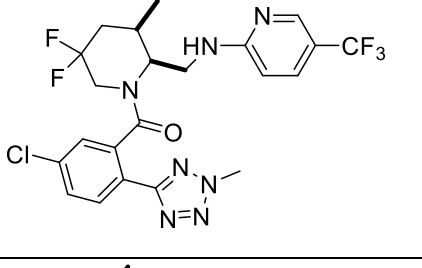
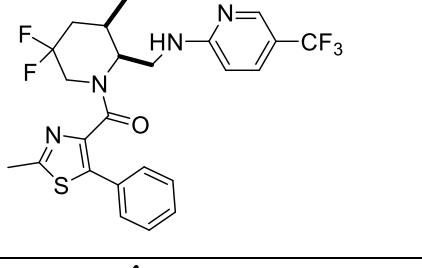
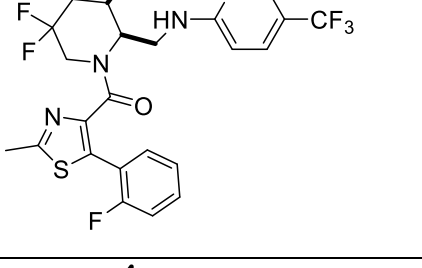
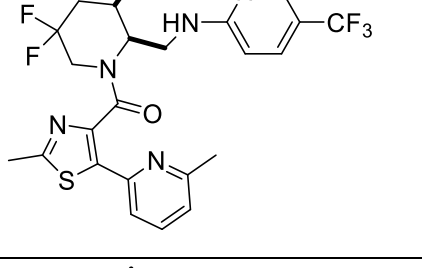
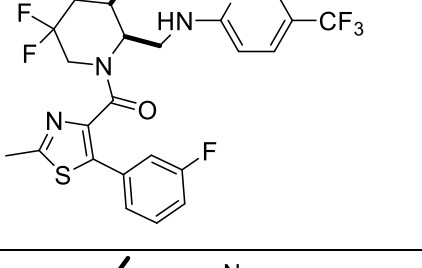
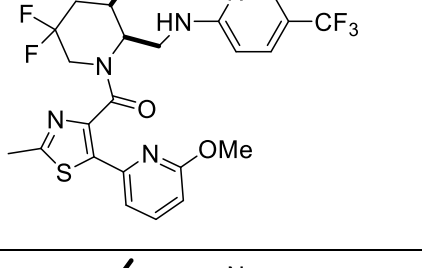
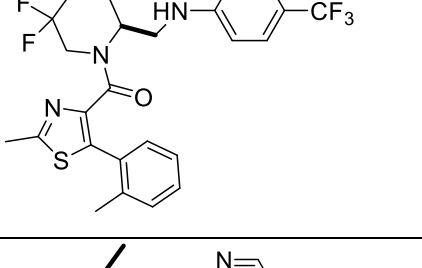
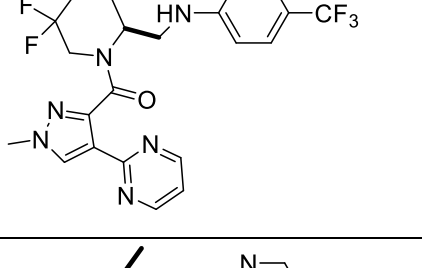
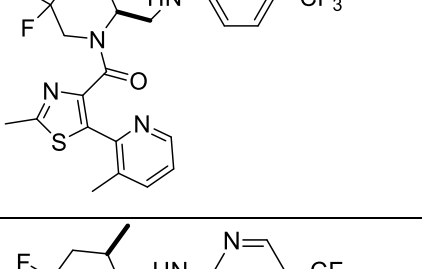
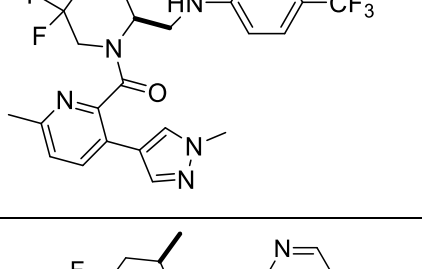
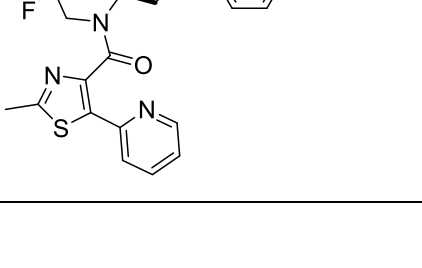
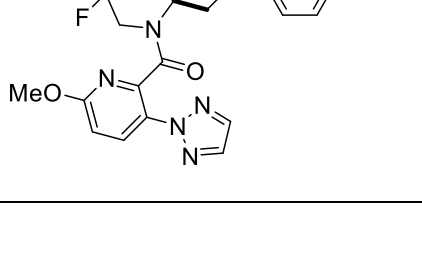
121		128	
122		129	
123		130	
124		131	
125		132	
133		140	
134		141	

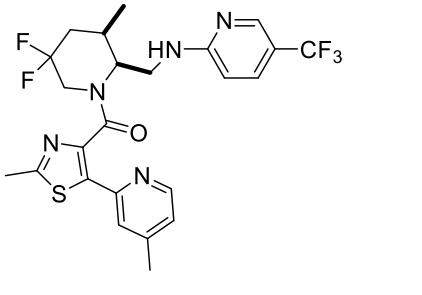
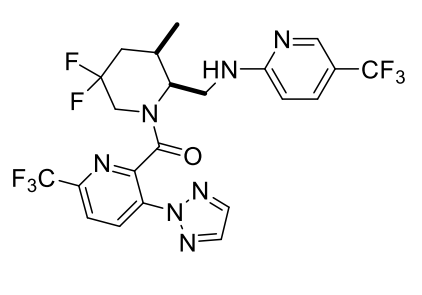
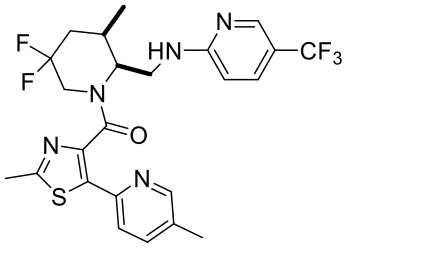
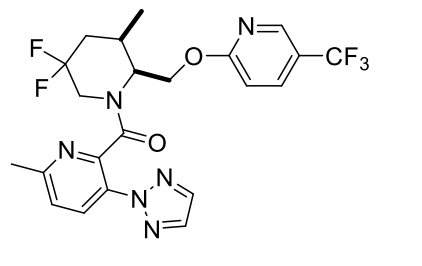
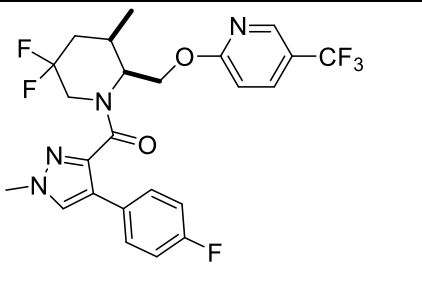
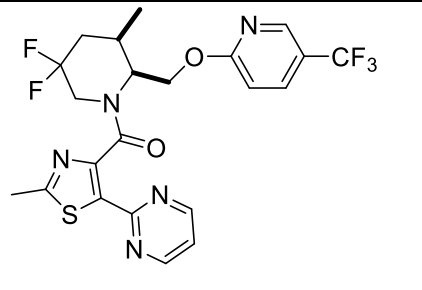
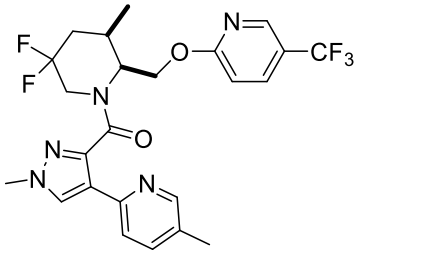
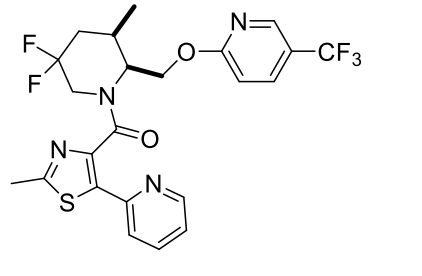
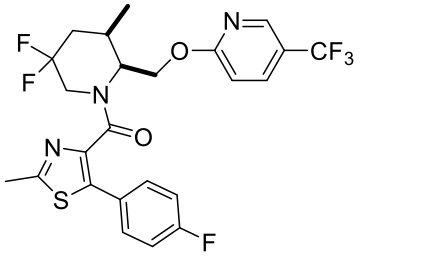
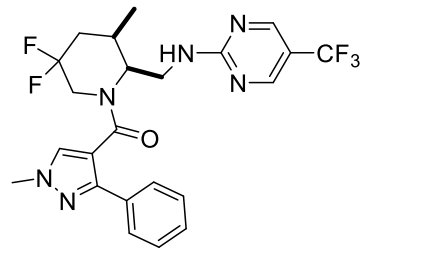
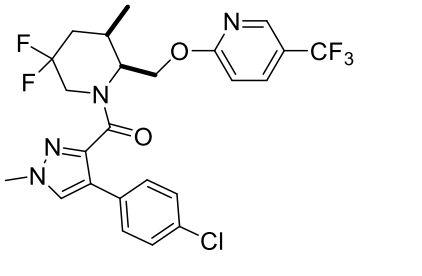
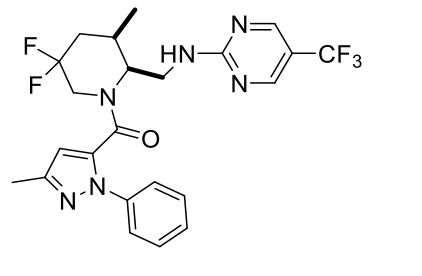
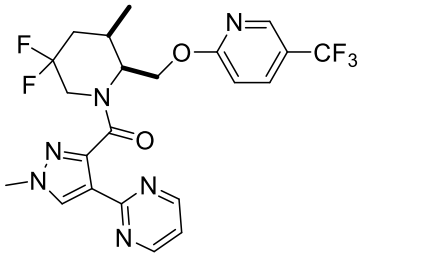
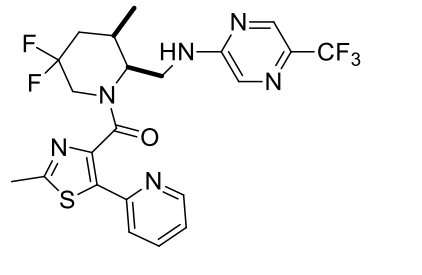
135		142	
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	
147		154	

148		155	
149		156	
150		157	
151		158	
152		159	
153		160	

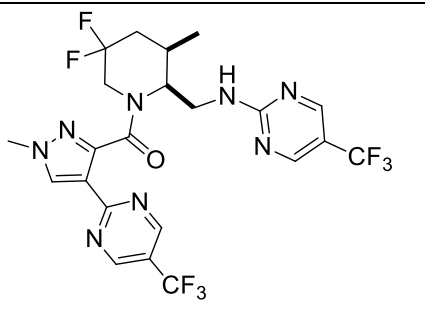
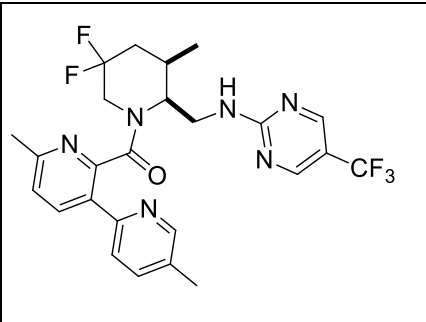
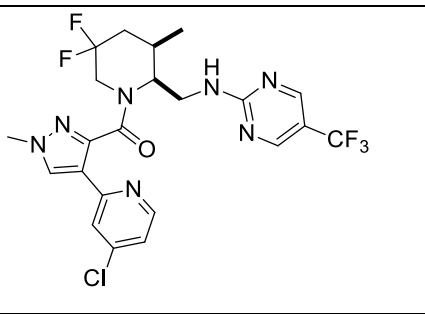
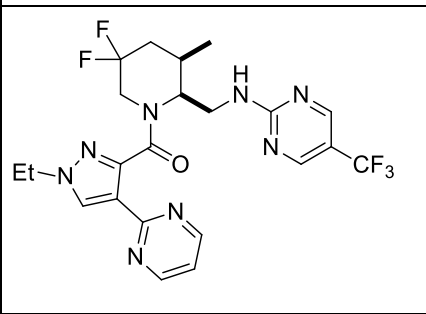
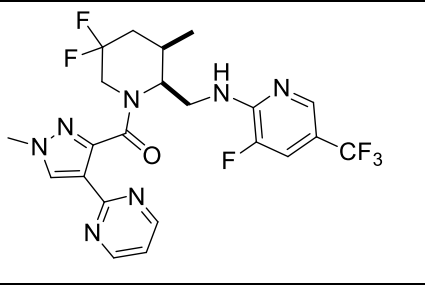
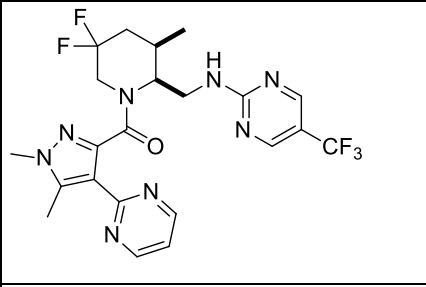
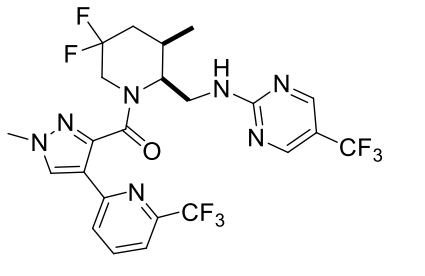
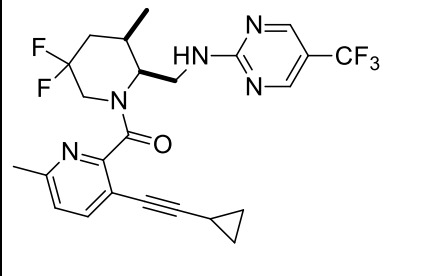
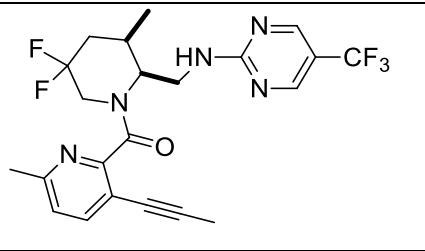
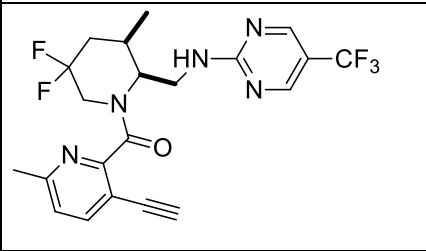
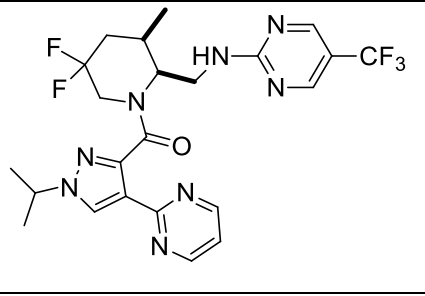
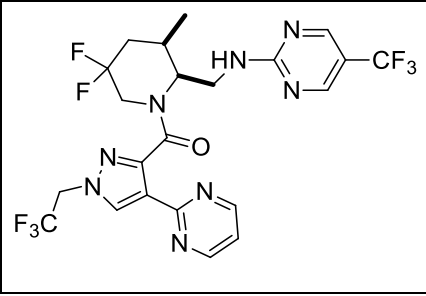
161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	
167		174	

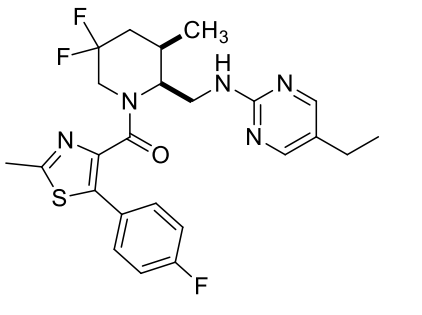
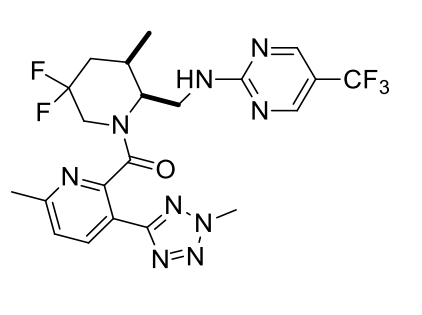
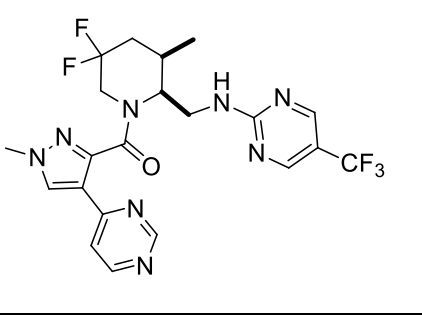
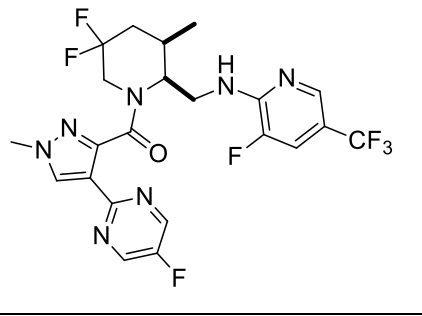
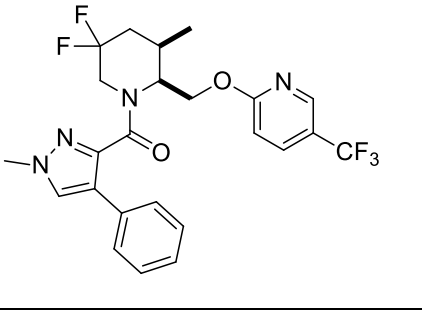
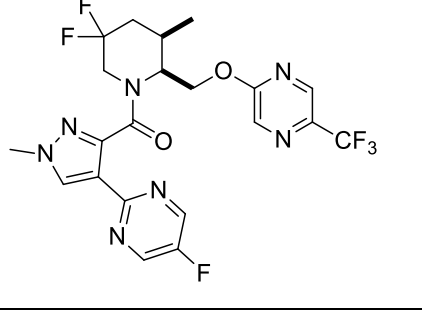
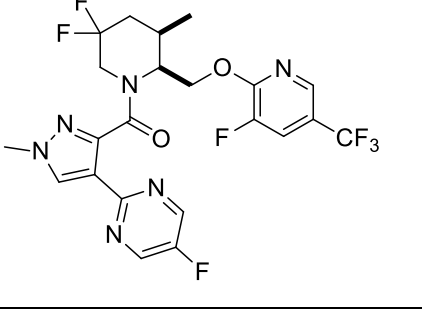
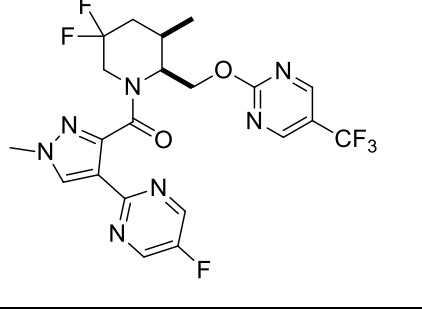
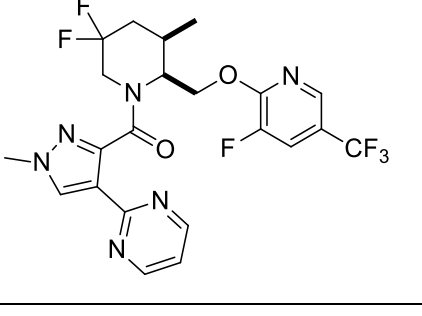
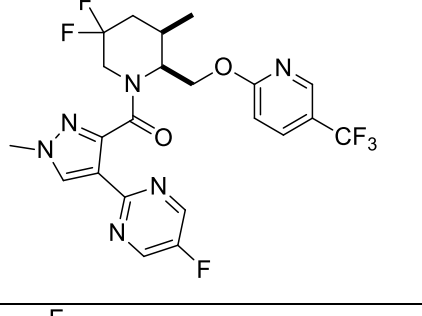
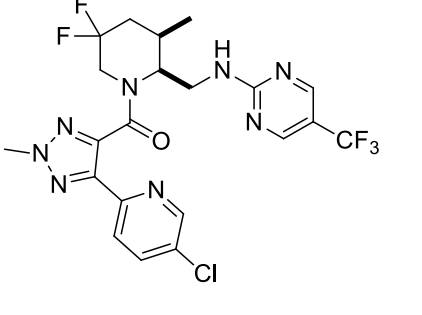
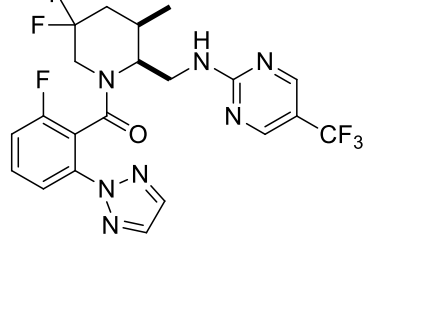
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	

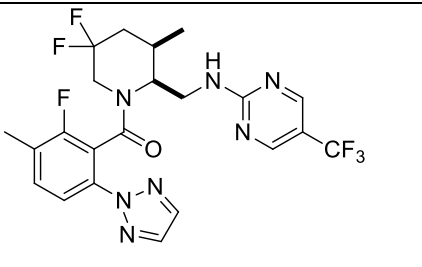
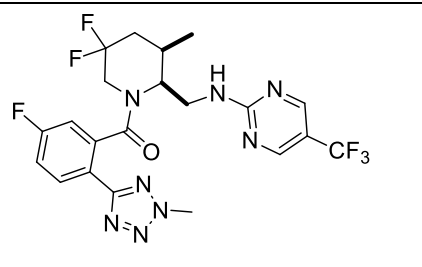
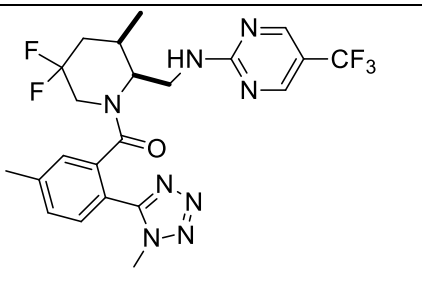
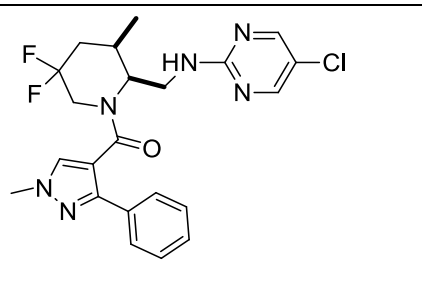
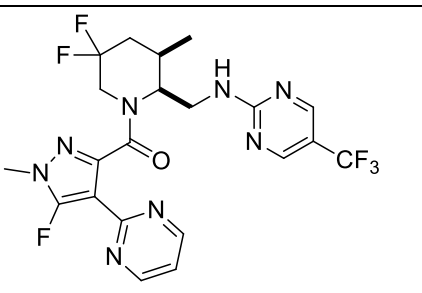
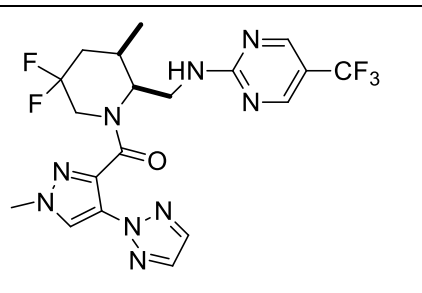
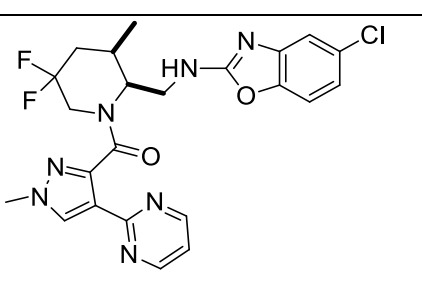
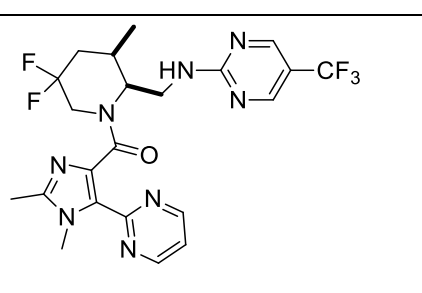
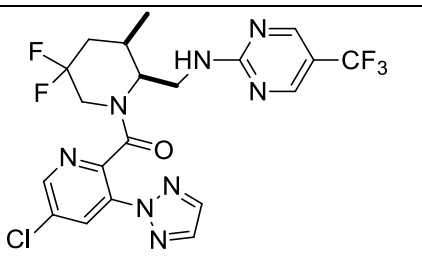
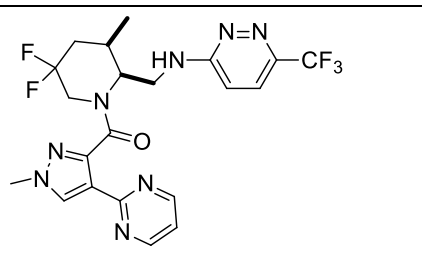
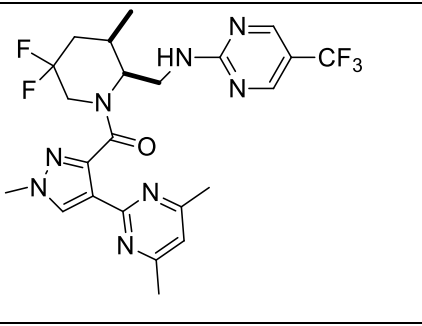
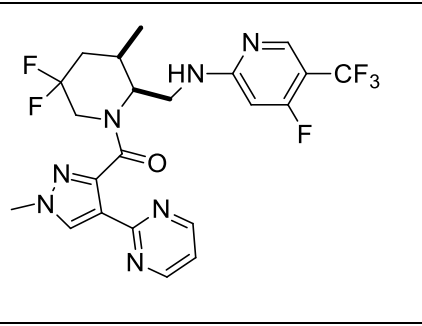
181		189	
182		190	
191		198	
192		199	
193		200	
194		201	
195		202	

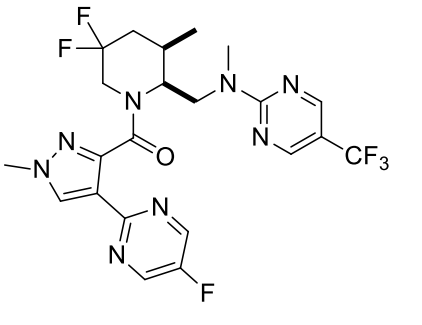
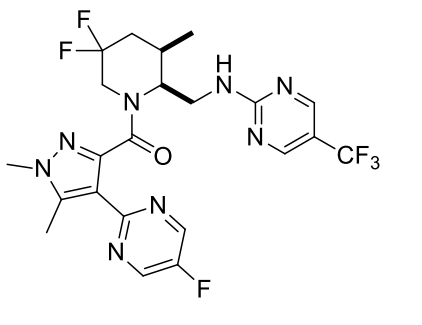
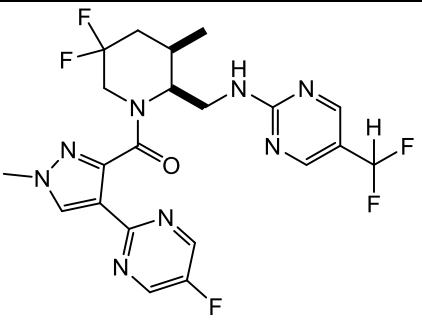
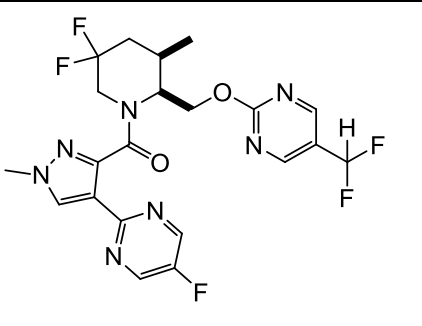
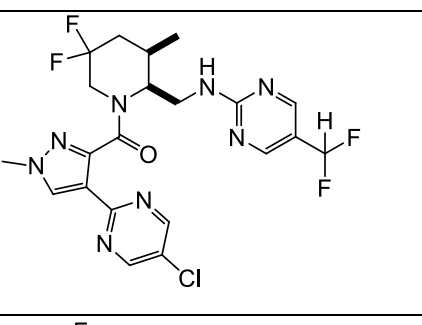
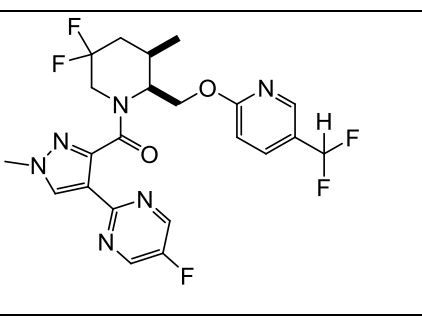
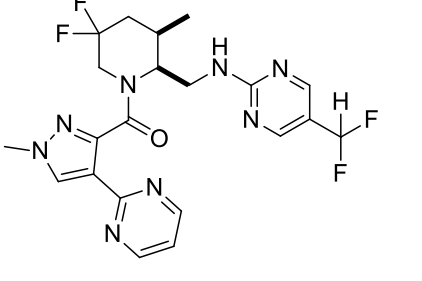
196		203	
197		204	
205		213	
206		214	
207		209	
208		210	
212		211	

215		220	
216		221	
217		222	
218		223	
219		224	
225		230	

226		231	
227		232	
228		233	
229		234	
235		236	
237		238	

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

263		264	
265		266	
267		268	
269			

60. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0009290

Recibo: 19-95959

Fecha: 07/11/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 342380

CUS: 518175334

Patente PCT

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS CON HALO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE OREXINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600