

P-15651

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0006475**Solicitud de patente a nombre de **EFFECTOR 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 la sociedad EFFECTOR THERAPEUTICS INC., domiciliada en San Diego, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8563** notificado electrónicamente el 20 de agosto de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 12 de noviembre de 2019, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

El examinador ha indicado que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en las reivindicaciones. En respuesta a ello, se informa que siguiendo la sugerencia del examinador, el título ha sido modificado para recitar "*COMPUESTOS QUE INHIBEN EIF4A Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS*".

2. 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 diecisiete (17) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 4 y 16 a 20.

- 2.2** Se incluyen las nuevas reivindicaciones 15 a 17, las cuales están dirigidas a modalidades particulares de la invención. Específicamente:
- Nueva reivindicación 15 divulga ciertos compuestos, los cuales están soportados en los Ejemplos incluidos en la descripción.
 - Nueva reivindicación 16 recita el compuesto 231F, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - Nueva reivindicación 17 divulga el compuesto 231F parental mismo.
- 2.3** Se modificó la antigua reivindicación 1 con el propósito de indicar que:
- X es O, S, S(O), o S(O)₂,
 - Y es un heteroarilo de 5- o 6- miembros,
 - R¹ y R² son independientemente arilo o heteroarilo,
 - Substituciones opcionales son además especificadas, y
 - Los términos "arilo", "cicloalquilo", "heterociclilo" y "heteroarilo" se refieren a las limitaciones de tamaño descritas en la descripción en los párrafos 045, 048, 053 y 056, respectivamente.
- 2.4** Se modificaron las antiguas reivindicaciones 3, 7-9, 12 y 13 para mantener la coherencia en el lenguaje y la notación que recita el tamaño de los grupos en todo momento. Por consiguiente, la nueva reivindicación 3 se refiere a realizaciones descritas en la descripción, por ejemplo, en los párrafos 075-078.
- 2.5** Las reivindicaciones y sus dependencias han sido reenumeradas, en vista de las modificaciones mencionadas.

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 novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. 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.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta 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 mencionar lo siguiente:

- 4.1** El examinador indica que la antigua reivindicación 1 no es clara debido a que los términos arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilenos, *"no se les define el tipo y número de átomos"*. En dicho respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo. Sin embargo, sin reconocer la idoneidad de la objeción y con el fin de acelerar el trámite, se informa que la antigua reivindicación 1 y todas las reivindicaciones que dependen de ella se modificaron a fin de especificar el tamaño de los grupos indicados en la misma. Por lo tanto, se considera que las nuevas reivindicaciones representan una generalización razonable de los compuestos reivindicados.
- 4.2** El examinador alega que *"[l]a reivindicación 15 no es clara, porque no se menciona las proporciones de los componentes de la composición"* y *"[l]os términos 'vehículo', 'diluyente' y 'excipiente' no son concisos, no indican un compuesto específico, lo que hace que se obtengan un número indefinido de unidades que no encuentran soporte en la descripción"*. En respuesta a ello, el solicitante nuevamente manifiesta su desacuerdo y expresa que, la antigua reivindicación 15 recita la característica esencial de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Contrario a la opinión del examinador, el alcance de esta reivindicación es clara para una persona experta en vista de la descripción, por ejemplo, la sección de Formulaciones Farmacéuticas en los párrafos 0103-0119, que describe portadores, diluyentes o excipientes que pueden usarse en una composición.

Adicionalmente, es de mencionar que teniendo en cuenta que el ingrediente activo en la composición farmacéutica son los compuestos representados por la

Fórmula (I), no se considera necesario definir los términos "*vehículo*", "*diluyente*" y "*excipiente*" antes de ser llevada a cabo la comparación de la presente solicitud con el estado de la técnica, ya que esto sería limitar innecesariamente la invención reclamada, dado que una persona experta en la técnica sería fácilmente capaz de seleccionarlos (así como sus cantidades), a partir de las enseñanzas de la descripción y su propio conocimiento, con el objetivo de diseñar composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los compuestos de Fórmula (I) reivindicados.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye diecisiete (17) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 15 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento Bruce I. *et al.* (Tetrahedron Letters 1999, 40, 4279-4282) (D1).

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 el documento D1, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es novedosa en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

El examinador cita el Compuesto 2 en la página 4279 de D1, que supuestamente cae dentro de la Fórmula I en la que X es CR^6R^7 ; R^6 y R^7 son H. Sin aceptar la idoneidad de la objeción y únicamente con el fin de acelerar el trámite de la solicitud, se ha modificado

la Fórmula I de la reivindicación 1 de modo que X sea O, S, S(O) o S(O)₂. Por consiguiente, **ni el Compuesto 2 ni ninguno de los otros compuestos** divulgados en D1 anticipan la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones de esta solicitud. Por lo menos por las razones anteriores, las reivindicaciones modificadas son novedosas.

De esta forma, las nuevas reivindicaciones 1 a 17 cumplen con el requisito de novedad, tal como se define en el artículo 16 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

6. 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, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diecisiete (17) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

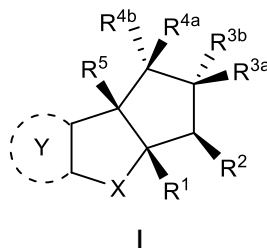
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

X es O, S, S(O) o S(O)₂;

Y es un heteroarilo de 5- o 6- miembros;

10 R¹ y R² son independientemente arilo o heteroarilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, OR⁹, NHR⁹, NR⁹R⁹, [(C₁-C₈)alquilenos]OR⁹, [(C₁-C₈)alquilenos]NHR⁹, [(C₁-C₈)alquilenos]NR⁹R⁹, C(O)R⁸, C(O)NHR⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)[(C₁-C₈)alquilenos]NHR⁹, C(O)[(C₁-C₈)alquilenos]NR⁹R⁹, CO₂R⁹, C(S)NHR⁹, C(S)NR⁹R⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₂NHR⁹, SO₂NR⁹R⁹, NH(CO)R⁸, NR⁹(CO)R⁸, NH(CO)NHR⁹, NH(CO)NR⁹R⁹, NR⁹(CO)NHR⁹, NR⁹(CO)NR⁹R⁹, P(O)(OH)(OR⁹), P(O)(OR⁹)(OR⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

20 R^{3a} y R^{3b}, y R^{4a} y R^{4b} se combinan independientemente para formar oxo o (C₂-C₈)alquenilo, o un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R² y R^{3a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico;

25 R⁵ es H, halógeno, OH, CN, N₃, SR⁹, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, O(C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)haloalquilo, (C₂-C₈)alquinilo, NHC(O)(C₁-C₈)alquilo o heteroarilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, CN, halógeno, OR⁹, SR⁹, (C₁-C₈)alquilo, NH(R⁹) o NR⁹R⁹;

30 R⁸ es H, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, O(C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)haloalquilo, cicloalquilo, O(cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo u O(heteroarilo);

R⁹ es H, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, [(C₁-C₈)alquilenos] heterociclilo, arilo, [(C₁-C₈)alquilenos] arilo o heteroarilo;

donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR^9R^9 , $[(C_1-C_8)\text{alquileo}]NR^9R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)[(C_1-C_8)\text{alquileo}]NR^9R^9$, $C(S)NR^9R^9$, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)NR^9R^9$ o $NR^9(CO)NR^9R^9$, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo;

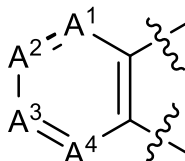
- 5 donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre OH, CN, SH, SO_2NH_2 , $SO_2(C_1-C_4)\text{alquilo}$, $SO_2NH(C_1-C_4)\text{alquilo}$, halógeno, NH_2 , $NH(C_1-C_4)\text{alquilo}$, $N[(C_1-C_4)\text{alquilo}]_2$, $C(O)NH_2$, COOH, COOMe, acetilo, $(C_1-C_8)\text{alquilo}$, $O(C_1-C_8)\text{alquilo}$, $O(C_1-C_8)\text{haloalquilo}$, $(C_2-C_8)\text{alquenilo}$, $(C_2-C_8)\text{alquinilo}$, $(C_1-$
 10 $C_8)\text{haloalquilo}$, y $tio(C_1-C_8)\text{alquilo}$;
 o en el que cualquier alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;

arilo es un sistema de anillos de hidrocarburo de 6 a 18 miembros que comprende hidrógeno, átomos de carbono y al menos un anillo aromático;

- 15 cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático, monocíclico o policíclico de 3 a 10 miembros y puede incluir un sistema de anillos condensados o puenteados;
 heterociclilo es un radical saturado o insaturado de 3 a 18 miembros que tiene de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
 heteroarilo es un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que tiene de
 20 uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático comprende un heteroátomo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

- 25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el heteroarilo de 6 miembros es



donde

- A^1 es N, A^2 es CR^{11} , A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13} , en donde R^{11} , R^{12} y R^{13} son
 30 independientemente H, CN, halógeno o OR^9 ;
 A^2 y A^4 son N, A^1 es CR^{10} y A^3 es CR^{12} , en donde R^{10} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno o OR^9 ;
 A^2 es N, A^1 es CR^{10} , A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13} , en donde R^{10} , R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno o OR^9 ;

A³ es N, A¹ es CR¹⁰, A² es CR¹¹ y A⁴ es CR¹³, en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son independientemente H, CN, halógeno o OR⁹; o

A⁴ es N, A¹ es CR¹⁰, A² es CR¹¹ y A³ es CR¹², en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente H, CN, halógeno o OR⁹.

5

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que A² es N, A¹ es CR¹⁰, A³ es CR¹² y A⁴ es CR¹³, en el que R¹⁰, R¹² y R¹³ son independientemente H, CN, halógeno u OR⁹; o

10 A³ es N, A¹ es CR¹⁰, A² es CR¹¹ y A⁴ es CR¹³, donde R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son independientemente H, CN, halógeno u OR⁹.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son arilo.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, OH, CN, [(C₁-C₈) alquilen]OR⁹, [(C₁-C₈)alquilen]NHR⁹, [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)R⁹, CO₂R⁹, C(S)NH₂, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₂NHR⁹, SO₂NR⁹R⁹, heteroarilo o cicloalquilo, donde R⁹ es un (C₁-C₈)alquilo o (C₁-C₈)haloalquilo, o en el que los dos R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al
20 que están unidos de [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, C(O)NR⁹R⁹ o SO₂NR⁹R⁹, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo.

25 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{3b} es [(C₁-C₈)alquilen]NHR⁹ o [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, en el que R⁹ es (C₁-C₈)alquilo o (C₁-C₈)haloalquilo, o en donde los dos R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹ forman opcionalmente un anillo heterociclilo.

30 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^{3b} es [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹ y R⁹ es (C₁-C₈)alquilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{4b} es OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ es OH.

35

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ son H o (C₁-C₈)alquilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁹ es H o (C₁-C₈)alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

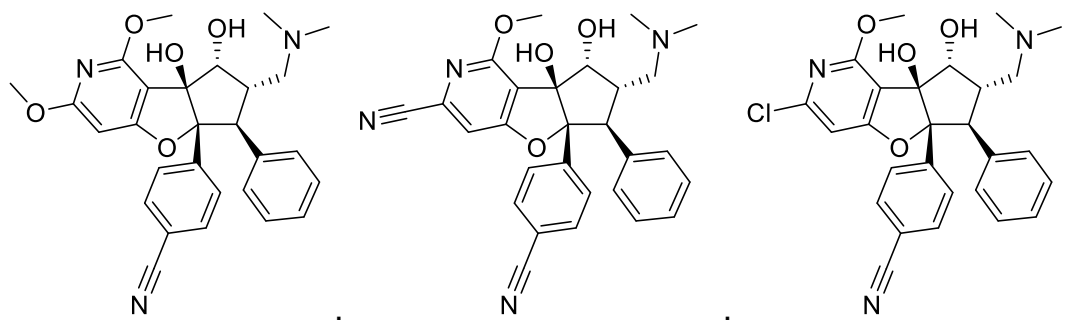
- 5 (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 147F),
4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-
10 il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidín-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-
15 metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 145F),
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 144F),
20 Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 143F),
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol
25 (Cpd. N° 142F),
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-
30 metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F),
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF),
35 Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F),

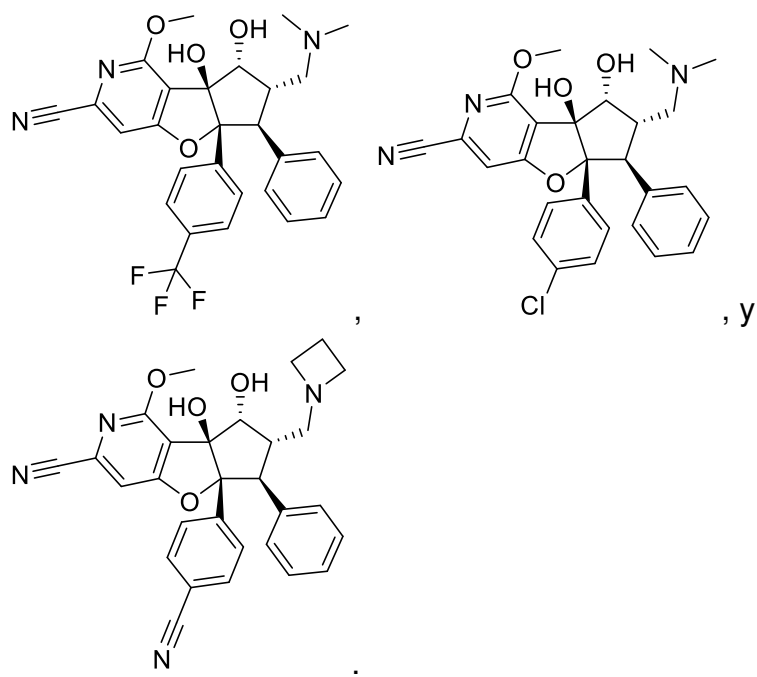
- Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF),
- Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-
5 1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF),
- 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F),
- 10 Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF),
- 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-Cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo
15 (Cpd. N° 140F),
- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F),
- (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-
20 (morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F),
- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F),
- 25 Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF),
- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF),
30
- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F),
- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-
35 1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF),

- Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF),
- Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-
 5 metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F),
- Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F),
- 10 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F),
- (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N°
 15 272F),
- (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F), y
- (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((Dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F).
- 20

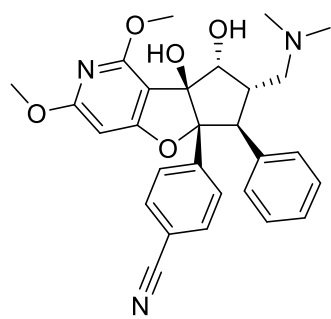
14. Una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la
 25 reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la reivindicación 13 seleccionado del grupo que consiste
 30 en:



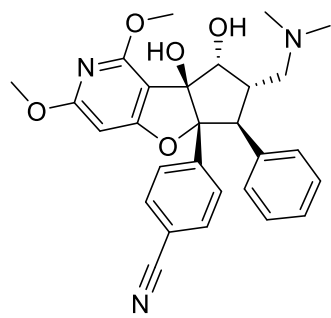


16. Un compuesto que tiene la estructura:



5 , o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto que tiene la estructura:





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0006475

Recibo: 19-101460

Fecha: 27/11/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 348486

CUS: 526249520

Patente PCT

COMPUESTOS QUE INHIBEN EIF4A Y MÉTODOS RELACIONADOS A LOS MISMOS

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