

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CDK8/19
Solicitante: JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD".
Exp. No.: NC2020/0001326
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 16.905 de 2021

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD", por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. Excepción de patentabilidad

Conforme la sugerencia presentada por su Despacho, hemos modificado las reivindicaciones relacionadas con métodos terapéuticos o métodos de tratamiento.

2. Reivindicaciones relativas a usos

Conforme la sugerencia presentada por su Despacho, hemos modificado las reivindicaciones relacionadas con uso.

3. De la solicitud de patente

- Título

Estamos de acuerdo con el título propuesto por su despacho: "COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE CDK8/19 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"

Resueltas cada una de las objeciones presentadas, amablemente solicitamos se continúe con el trámite y se conceda el privilegio de Patente de invención.

4. Unidad de invención

En atención a las observaciones proferidas por su despacho, estamos de acuerdo con los requerimientos de unidad de invención, en consecuencia, hemos decidido escoger el grupo inventivo número 1, por lo tanto, hemos decidido modificar las reivindicaciones.

5. Estado del arte citado para afectar la patentabilidad de la presente solicitud

D1 describe compuestos de fórmula general (I) derivados de 1,7-naftiridina, para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión mayor, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, envejecimiento normal, epilepsia, degeneración retiniana, lesión cerebral traumática, lesión espinal lesión medular, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, entre otros (resumen).

Por lo tanto, con base en los comentarios del Examinador sobre D1 (ejemplos 1-7, 9, 11, 12, 16, 20, 22-24 y 27-28) se modificó la reivindicación 1.

D2 divulga compuestos derivados de 4-cinolinilo- y 4-naftiridinildihidropiridinas de fórmula general I, procesos para su preparación y uso en productos farmacéuticos, especialmente en composiciones con acción inotrópica positiva (resumen).

Por lo tanto, con base en los comentarios del Examinador sobre D2 (ejemplo 3), se modificó la reivindicación 1.

D3 da a conocer diferentes compuestos 2,8-disustituidos-1,6-naftiridinas e isoquinolinas 4,6-disustituidas con potente afinidad selectiva por CDK8/19 (resumen).

Los compuestos según D3 se diferencian de los compuestos según la presente invención por el COR central, así como por -L1-R2. Cabe señalar que el mismo radical o átomo en diferentes posiciones o los mismos radicales estructurales y similares afectarán las propiedades del compuesto. Por ejemplo, en la Tabla 1 de D3, la IC50 de CDK8 de los compuestos 7 y 8 difiere en 5 veces, mientras que estos compuestos difieren solo en el grupo CH3; la IC50 de CDK8 de los compuestos 5 y 6 difiere en 1,5 nM (la diferencia entre los compuestos es la diferente disposición de los radicales). Por lo tanto, el solicitante no puede estar de acuerdo con la conclusión del Examinador sobre la previsibilidad de las propiedades y la actividad de los compuestos al cambiar el radical o la posición del radical/heteroátomos.

Además, los compuestos de la presente invención tienen buena estabilidad química en fluido gástrico y plasma sanguíneo humano (tabla 2), buena estabilidad enzimática en microsomas hepáticos humanos (tabla 3) y fracciones hepáticas S9 (tabla 4), excelente permeabilidad a través de Caco- Monocapa de 2 células (tabla 5), actividad nanomolar IC50 en CDK8 y baja toxicidad en la línea celular HepG2 (tablas 6, 7). Todas estas propiedades son importantes para el desarrollo de inhibidores de CDK8. Características similares no se especifican en D3. En base a lo anterior, la presente invención tiene una serie de ventajas sobre D3 y, en consecuencia, tiene actividad inventiva.

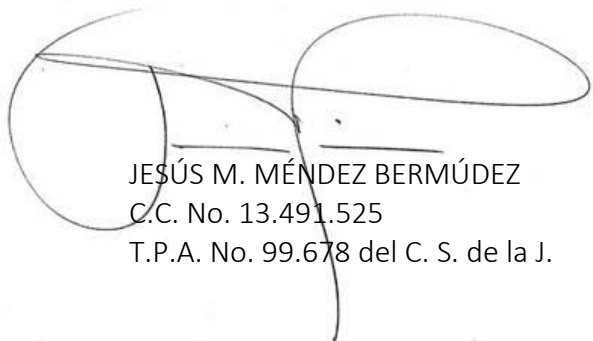
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de modificación a capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

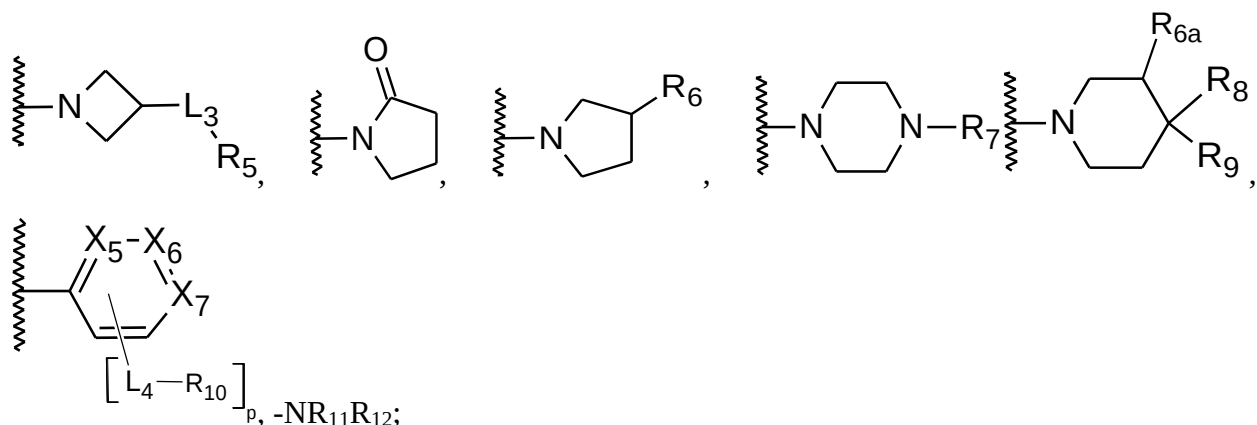
Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ
C.C. No. 13.491.525
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

R₄ es seleccionado del grupo que consiste de:



X₅, X₆, X₇ cada uno independientemente representa C, CH, N;

L₃, L₄ cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NR_{7a}-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R₅ representa H; Hal; ciano; alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; NR₁₅R₁₆; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, NR₁₅R₁₆; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, NR₁₅R₁₆;

R₆, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆;

R₇, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆;

R₈, R₉ cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀; o

R₈ и R₉ junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R₈ y R₉ puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C₁-C₆; R₁₀ cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -NR₂₃R₂₄; heterociclo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o

S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilo C_1-C_6 ; heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilo C_1-C_6 ; alquilo $-S(O)_2-C_1-C_6$;

R_{11} representa H; alquilo C_1-C_6 , sustituido o no sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_{12} representa alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 ; C_3-C_6 cicloalquilo;

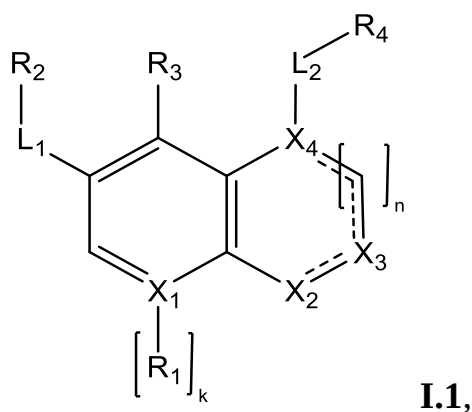
R_{14} cada uno independientemente representa Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6 ; R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6 ;

R_{17} , R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6 ; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ;

===== cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

2. Compuesto según el punto 1, que representa el compuesto de la fórmula **I.1**:



Donde X_4 representa $C(H)_m$;

m representa 0;

X_1 representa N;

X_2 representa CR_{13} ;

X_3 representa N;

L_1 , L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_{6b})_2-$,

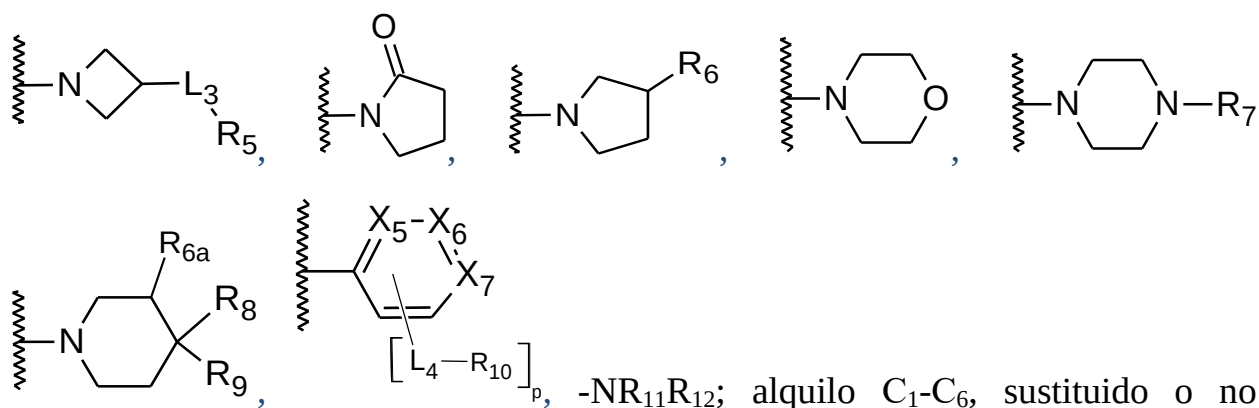
-O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NR₁₉)-;

n representa 1;

k representa 0;

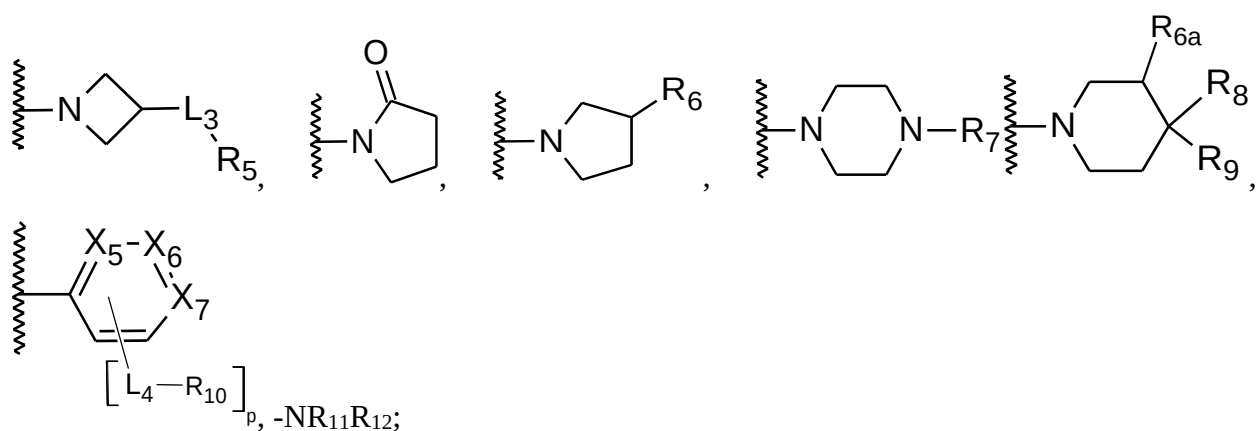
R₁, R₃, R₁₃ cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C₁-C₆, NH₂;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de:



sustituido por uno o varios sustituyentes R₁₄;

R₄ es seleccionado del grupo que consiste de:



X₅, X₆, X₇ cada uno independientemente representa C, CH, N;

L₃, L₄ cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NR_{7a}-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R₅ representa H; Hal; ciano; alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆; NR₁₅R₁₆; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, NR₁₅R₁₆; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de

N y/o O, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, NR₁₅R₁₆;

R₆, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆;

R₇, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆;

R₈, R₉ cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀; o

R₈ и R₉ junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R₈ y R₉ puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C₁-C₆;

R₁₀ cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, -NR₂₃R₂₄; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C₁-C₆; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C₁-C₆; alquilo-S(O)₂-C₁-C₆;

Cada R₁₁, R₁₂ es independientemente H; alquilo C₁-C₆, no sustituido o sustituido por hidroxilo, C₃-C₆ cicloalquilo, -NR_{23a}R_{24a}; alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆; C₃-C₆ cicloalquilo;

cada R₁₄ cada uno independientemente representa Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈, alcoxi C₁-C₆;

R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆;

R₁₇, R₁₈ cada uno independientemente representa H, alquilo C₁-C₆; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto de Hal, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆;

===== cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

3. Compuesto según los puntos 1-2, donde L_1 , L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$.

4. Compuesto según los puntos 1-2, donde R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6 ; alquiloxi C_1-C_6 ; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 ; $NR_{15}R_{16}$; arilo, que representa fenilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, que representan 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , $NR_{15}R_{16}$;

R_{15} , R_{16} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6 .

5. Compuesto según los puntos 1-2, donde R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alquiloxi C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , $-NR_{23}R_{24}$; N, O y/o S, y representa 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de, 1-piperazinilo sustituido o no sustituido con uno o varios alquilo C_1-C_6 ; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, que representa tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilo C_1-C_6 ; $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 ;

R_{23} , R_{24} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6 .

6. Compuesto según los puntos 1-5, donde R_3 cada uno independientemente representa H, Hal.

7. Compuesto según los puntos 1-2, que representan:

(S)-4-(3-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridin-5-ilo)-N- (metanosulfonil) benzamida (BCD-CDK8-3-1)

(R)-(5-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-2)

(R)-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-3)

(R)-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8) -3-4)

(R)-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-ilo)(5-(4-morfolinofenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-5)

(R)-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)(5-(4-metoxifenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-6)

(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridin-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-8)

(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8- 3-9)

N-(Metilsulfonil)-4-(3-(piperidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-3-11)

N,N-Dimetil-1-(5-(4-(Metilsulfonilo)carbamoilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) azetidina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-12)

(R)-4-(3-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)-N-(metanosulfonilo) benzamida (BCD-CDK8-3-13)

Azetidina-1-ilo-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-14)

(3-Metoxiazetidina-1-ilo (5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil) -1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-15)

(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(pirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-16)

(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)pirrolidina-2-ona (BCD-CDK8-3-17)

N-(2-Metoxietil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-18)

(R)-3-(metoxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-19)

(R)-3-hidroxi piperidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridilo-3-ilo) metanona (BCD-CDK8- 3-20)

(R)-3-(metoxipiperidin-1-ilo)(5-(4- (1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-21)

N,N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-22)

N,N-dietil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-23)

8-amino-N- (2-metoxietil)-5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-24)

N-(2-Metoxietil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-25)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(azetidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3 -26)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(morfolino) metanona (BCD-CDK8-3-27)

2-metoxietil-5-[4-(metil-1-H-pirazol-4-ilo)fenil]-1,7-naftiridina-3-carboxilato (BCD-CDK8-3-28)

2-metoxietil-8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxilato (BCD-CDK8-3-29)

(4-metilpiperazin-1-ilo) (5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-30)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-31)

8-amino-N-(2-metoxietil)-N-metil-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD- CDK8-3-32)

(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8-3-33)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-metoxiazetidina) metanona (BCD-CDK8-3-34)

N-(2-dimetilamino)etil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8- 3-35)

N-ciclopropil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-37)

8-amino-N-ciclopropil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-38)

N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-39)

8-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-40)

5-(4(1N-imidazol-1-ilo)fenil)-N-(2-metoksietil)-1,7-naftiridina-3-ilo)carboxamida (BCD-CDK8-3-41)

8-amino-N-(2-hidroxietil)-5-(4-(1-metil-1N-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carbamida (BCD-CDK8-3-42)

8. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo compuesto por el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, representa una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo compuesto por el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001326
Recibo: 22-5634
Fecha: 26/01/2022

MONICA WOLF WASSERMAN
CC: 51.711.267
Pago PSE No: 628957
CUS: 1299785831

Patente PCT
NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CDK8/19

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000