

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2020/0013865**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ANÁLOGOS DE RAPAMICINA LIGADOS A C40, C28 Y C-32 COMO INHIBIDORES DE MTOR”**

Solicitante: **REVOLUTION MEDICINES, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **18392** notificado el 15 de noviembre de 2022 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 76 a 95 no son consideradas patentables toda vez que hacen referencia a usos y métodos de tratamiento. En dicho respecto, se informa que las reivindicaciones en cuestión no se incluyen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por ochenta y una (81) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 15, 27, 39 y 76 a 95.
- Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 75 a 83.

- Se modificó la anterior reivindicación 1 a fin de:
 - o Recitar “donde el compuesto tiene una, dos o tres de las siguientes características: a) R^{32} es $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$; b) R^{28} es $-C(=Z^1)-R^{28a}$; c) R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$ ”;
 - o Remover la expresión “-O-(C₁-C₆)alquilo; o -O-(C₆-C₁₀)arilo; donde el arilo de -O-(C₆-C₁₀)arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre -NO₂ y halógeno” de la lista de sustituyentes para R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a}.
- Se modificaron las reivindicaciones con el propósito de divulgar “o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo”.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones en vista las modificaciones anteriores.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

Además, es de mencionar que las nuevas reivindicaciones y las modificaciones realizadas se encuentran soportadas en la descripción inicialmente presentada, por ejemplo, en los párrafos [0010], [0020], [0155], [0165], [0178], y [0182], así como en las reivindicaciones originales tal como se muestra a continuación:

Reivindicación Anterior	Nueva Reivindicación
1-14	1-14
15	--
16-26	15-25
27	--
28-38	26-36
39	--
40-74	37-71
---	72-80
75	81
76-95	--

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, la presente invención es clara y concisa.

- El examinador ha alegado que *“la reivindicación 1 no es concisa, porque las definiciones de cada uno de los radicales y sus sustituyentes poseen un número muy grande de posibles significados que, con sus posibles combinaciones y permutaciones, genera un sinnúmero de posibles compuestos reclamados, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización de aquéllos compuestos efectivamente sintetizados y probados en la descripción”*. En respuesta a ello, se informa que se modificó la reivindicación 1 y además, el solicitante desea manifestar que la legislación de patentes colombiana no establece, menciona ni indica que los ejemplos ilustrativos, que son opcionales para facilitar la comprensión de la invención y apoyar las ventajas descritas, son una **limitación** de la invención.

De este modo, se solicita respetuosamente el retiro de la objeción en cuestión.

De esta forma, la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 01 de mayo de 2018.

En esta oportunidad se han citado los documentos:

- D1: WO 9425072;
- D2: WO 9411380;
- D3: WO 9514023;
- D4: US 6342507; y
- D5: WO 2009122176.

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

El examinador objetó las anteriores reivindicaciones 1-71 por supuesta falta de novedad en vista de D1 a D5. Además, objetó las anteriores reivindicaciones 1-75 por supuesta falta de actividad inventiva en vista de D3. Las referencias citadas se discuten en el Informe de Búsqueda Internacional y la Opinión Escrita para la solicitud PCT correspondiente (PCT/US2019/029737).

Tal como se indicó previamente y sin aceptar la procedencia de la objeción, la anterior reivindicación 1 se modificó para que recitar “*donde el compuesto tiene una, dos o tres de las siguientes características: a) R^{32} es $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$; b) R^{28} es $-C(=Z^1)-R^{28a}$; c) R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$* ” y para remover la expresión “*-O-(C₁-C₆)alquilo; o -O-(C₆-C₁₀)arilo; donde el arilo de -O-(C₆-C₁₀)arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $-NO_2$ y halógeno*” de la lista de sustituyentes para R^{28a} , R^{32a} , y R^{40a} . Por consiguiente, los compuestos reivindicados comprenden una fracción B unida a un macrociclo.

Ninguna de las referencias citadas divulga o enseña compuestos con un macrociclo unido a una fracción B. El Informe de Búsqueda Internacional y la Opinión Escrita para la solicitud PCT correspondiente (PCT/US2019/029737) proporcionaron los siguientes grupos: (1) compuestos en los que R^{32} es $=O$ y R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$; (2) compuestos en los que R^{32} es distinto de $=O$ y R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$; y (3) compuestos en los que R^{40} es $-H$.

Adicionalmente, en la Opinión Escrita se reconoció la novedad y la actividad inventiva del Grupo 2, en el que los compuestos comprenden una fracción B. Con respecto al Grupo 1, en la Opinión Escrita se señalaron ciertas referencias en relación con los sustituyentes del R^{40a} . Sin embargo, las referencias citadas no divulgan ni enseñan compuestos con un macrociclo unido a una fracción B.

En consecuencia, las reivindicaciones reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio son novedosas e inventivas a la luz de las referencias citadas por el examinador en el oficio que se contesta.

Considerando todo lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 a D5, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 81 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención cumple con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ochenta y una (81) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

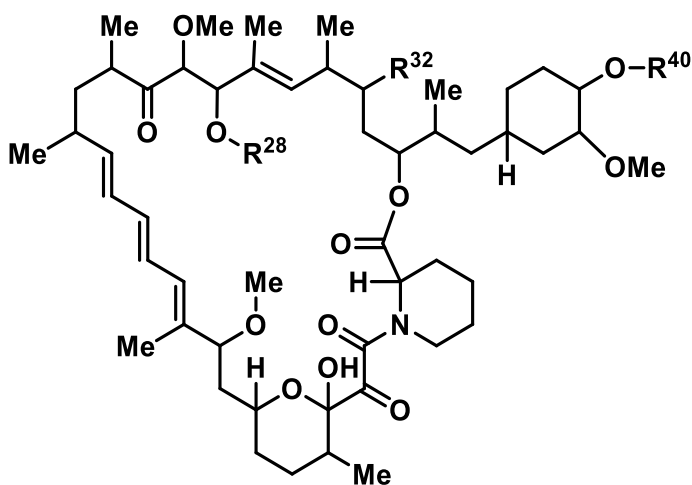
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5524

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE de Fórmula Ic:



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, donde:

R^{32} es $-H$, $=O$, $-OR^3$, $-N_3$, o $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$;

R^{28} es $-H$, (C_1-C_6) alquilo, o $-C(=Z^1)-R^{28a}$;

R^{40} es $-H$ o $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

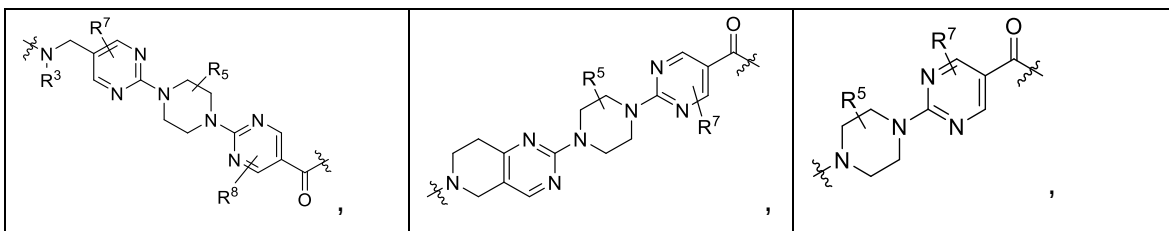
donde si R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es $=O$;

donde el compuesto tiene una, dos o tres de las siguientes características: a) R^{32} es $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$; b) R^{28} es $-C(=Z^1)-R^{28a}$; c) R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

cada Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a} , R^{32a} , y R^{40a} son en forma independiente $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre



donde el enlace en el lado izquierdo de A¹, como se ilustra, se conecta con – C(=Z¹)- o L²; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A², como se ilustra, se conecta con B o L³;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X¹ es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

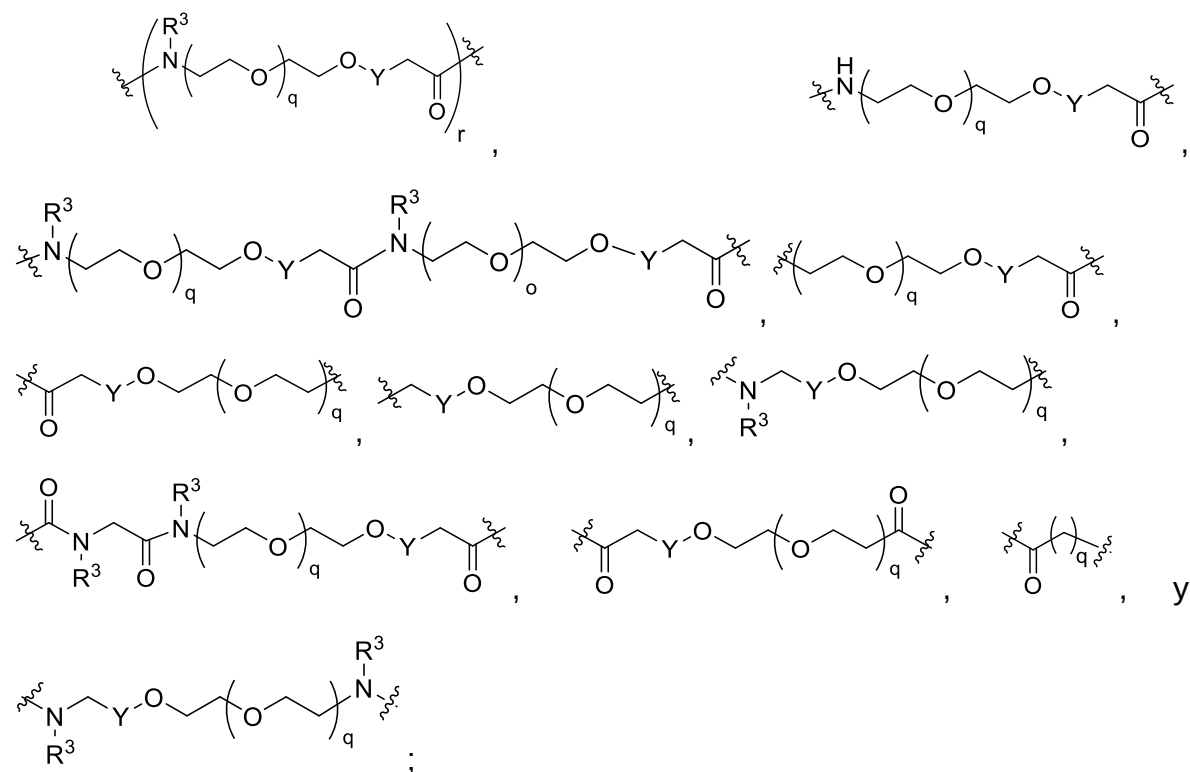
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileo, heteroarileno, y heterociclileo;

cada W¹ es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileo;

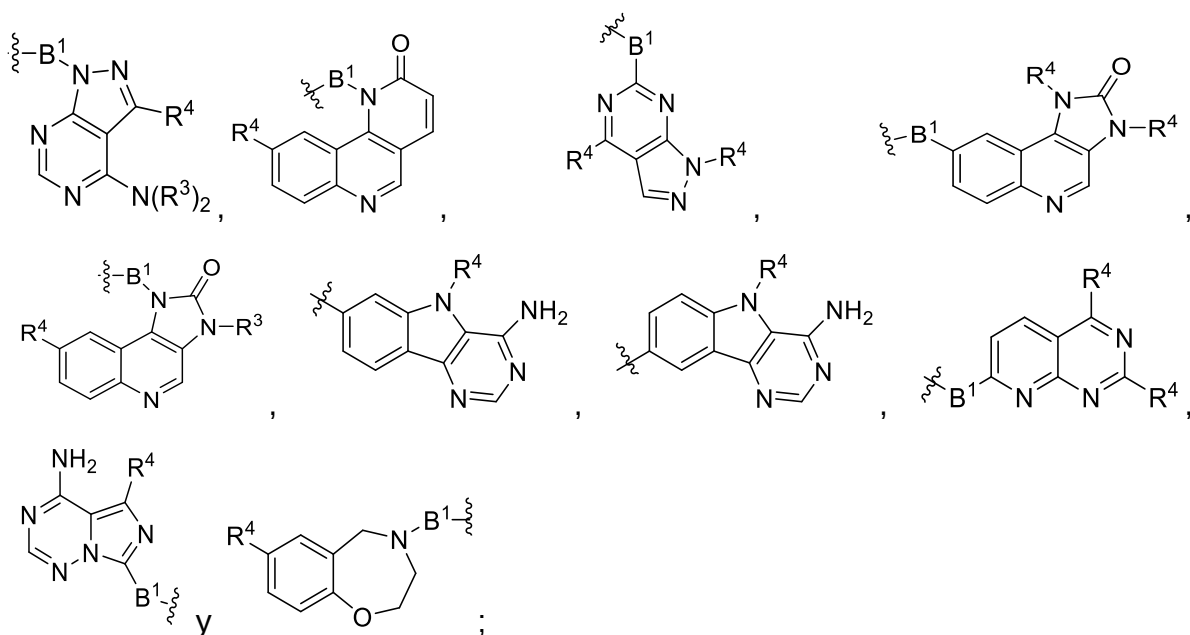
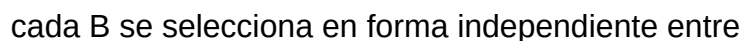
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileo, heteroarileno, y heterociclileo;

cada G¹ y G² son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileo;

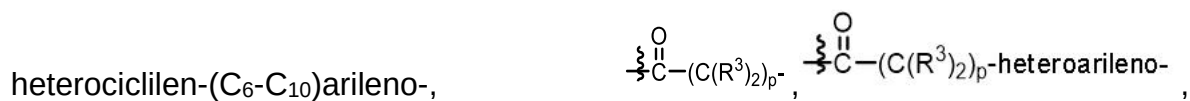
cada L¹ se selecciona en forma independiente entre

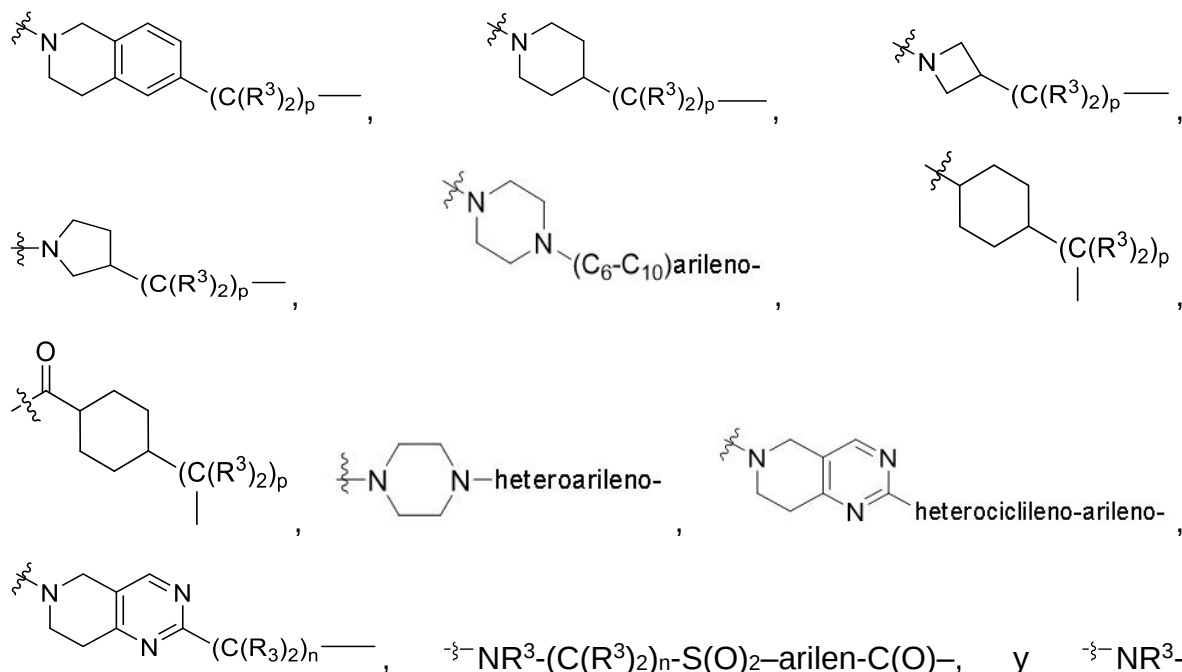


L² y L³ en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre



cada B¹ se selecciona en forma independiente entre $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---}$, $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---}(\text{C}_6\text{---C}_{10})\text{arilen---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---}$, $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---heteroarileno---}$, $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---heteroarileno---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---}$, $\text{---}(\text{C}_6\text{---C}_{10})\text{arileno---}$, $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---NR}^3\text{C(O)---}$, $\text{---NR}^3\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{---heteroarileno---heterociclicileno---}(\text{C}_6\text{---C}_{10})\text{arileno---}$, $\text{---heteroarileno---}$





(C(R³)₂)_n-S(O)₂-arilen-(C(R³)₂)_n -, donde el enlace --- en el lado izquierdo de B¹, como se ilustra, se conecta con A², L³, o L¹; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R³ es en forma independiente H o (C₁-C₆)alquilo;

cada R⁴ es en forma independiente H, (C₁-C₆)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C₆-C₁₀)arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con -N(R³)₂, -OR³, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-CN, -C(O)NR³-heteroarilo, o -C(O)NR³-heterociclilo;

cada R⁵ es en forma independiente H, (C₁-C₆)alquilo, -C(O)OR³, o -N(R³)₂, donde el alquilo de (C₁-C₆)alquilo está sustituido opcionalmente con -N(R³)₂ o -OR³;

cada R⁶ es en forma independiente H, (C₁-C₆)alquilo, -C(O)OR³, o -N(R³)₂, donde el alquilo de (C₁-C₆)alquilo está sustituido opcionalmente con -N(R³)₂ o -OR³;

cada R⁷ es en forma independiente H, (C₁-C₆)alquilo, -C(O)OR³, o -N(R³)₂, donde el alquilo de (C₁-C₆)alquilo está sustituido opcionalmente con -N(R³)₂ o -OR³;

cada R⁸ es en forma independiente H, (C₁-C₆)alquilo, -C(O)OR³, o -N(R³)₂, donde el alquilo de (C₁-C₆)alquilo está sustituido opcionalmente con -N(R³)₂ o -OR³;

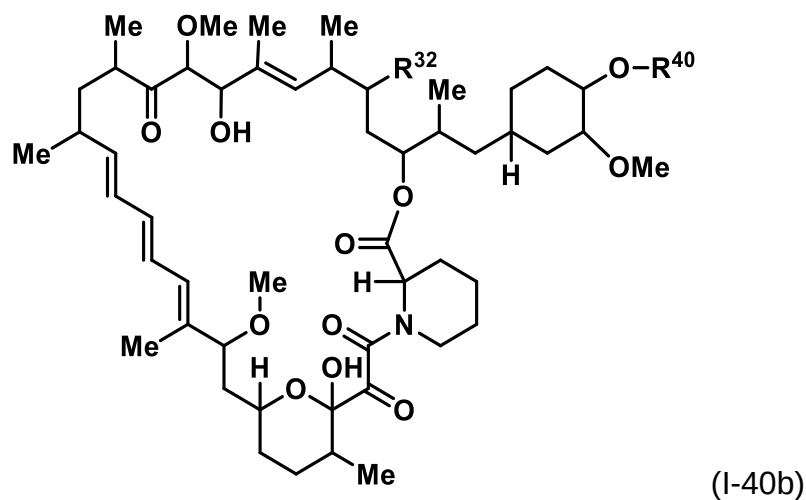
cada Y es en forma independiente C(R³)₂ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;
 cada o es en forma independiente un entero entre cero y 30;
 cada p es en forma independiente un entero entre cero y 12;
 cada q es en forma independiente un entero entre cero y 30; y
 cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32} es =O.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32} es -OR³.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está representado por la estructura de Fórmula (I-40b):



donde R^{40} es $-C(=Z^1)-R^{40a}$.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es O.

6. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es S.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 y A^2 están ausentes.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^2 está ausente.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 está ausente.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

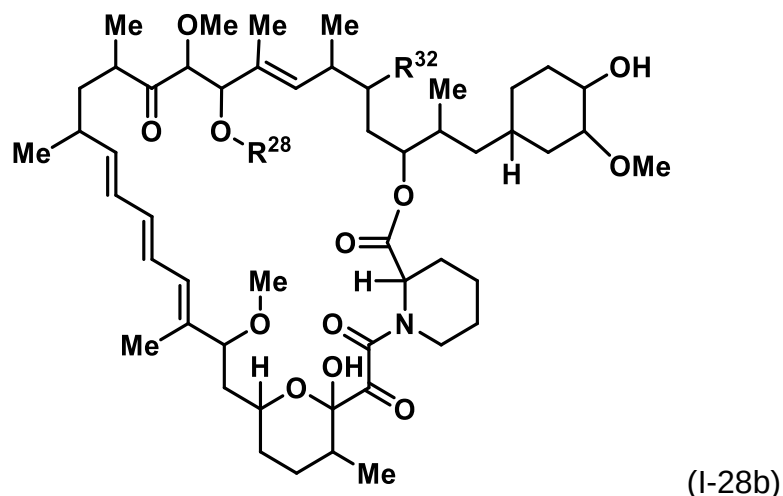
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-A^1-A^2-B$.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 y A^1 están ausentes.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 está ausente.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^3 está ausente.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está representado por la estructura de Fórmula (I-28b):



donde R^{28} es $-C(=Z^1)-R^{28a}$.

16. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es O.

17. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es S.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 y A^2 están ausentes.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^2 está ausente.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 está ausente.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

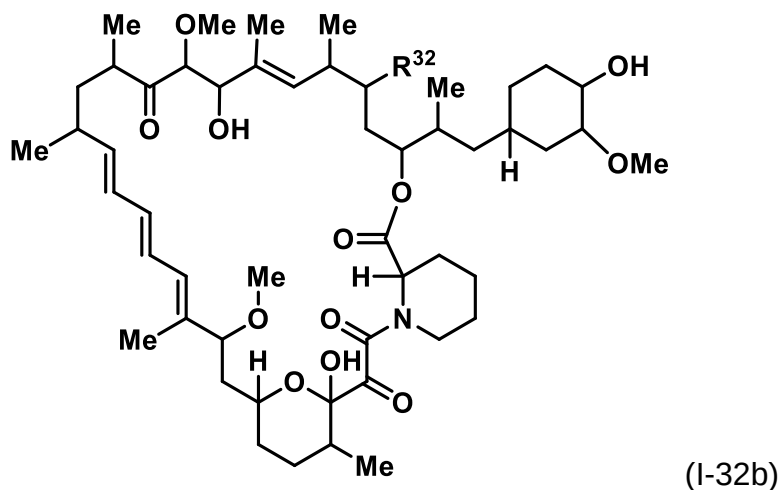
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-A^1-A^2-B$.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 y A^1 están ausentes.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 está ausente.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^3 está ausente.

26. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está representado por la estructura de Fórmula (I-32b):



donde R^{32} es $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$.

27. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es O.

28. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z^1 es S.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 y A^2 están ausentes.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^2 está ausente.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 está ausente.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

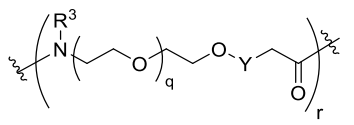
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-A^1-A^2-B$.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 y A^1 están ausentes.

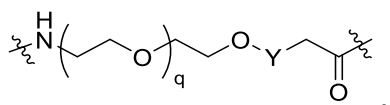
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 está ausente.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^3 está ausente.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es

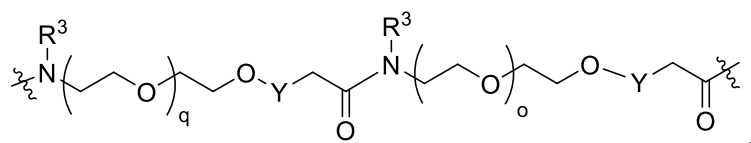


38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es

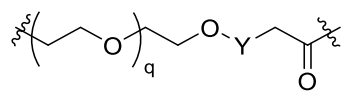


39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o

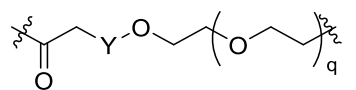
isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es



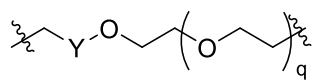
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es



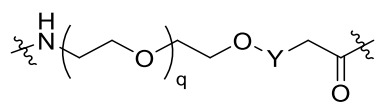
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es



42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 12-21, 23-33, y 34-36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^1 es

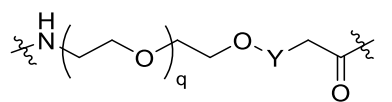


43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 12-17, 23-28, y 34-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L^2 es



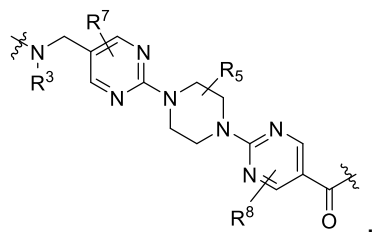
44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 12-17, 23-28, y 34-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o

isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L³ es



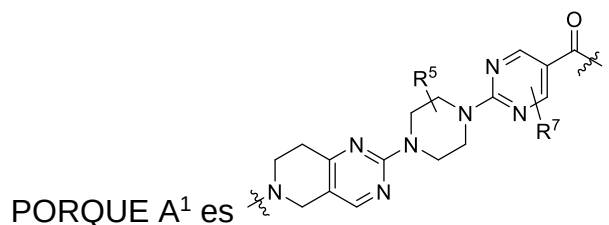
45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 9, 12, 15-18, 20, 23, 26-29, 31, 34, y 36-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A¹ está ausente.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



PORQUE A¹ es

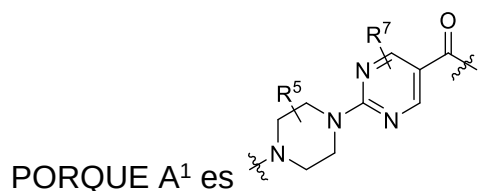
47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



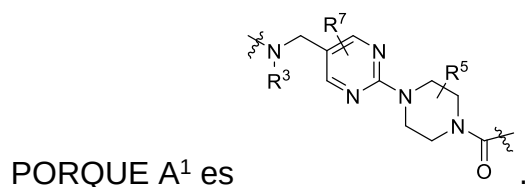
PORQUE A¹ es

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable,

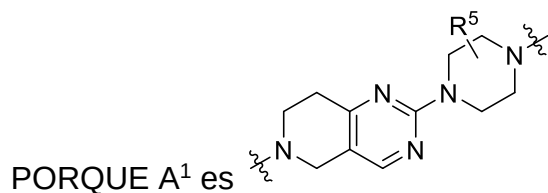
tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



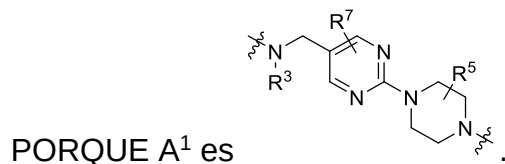
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO

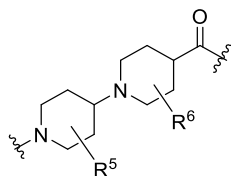


51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



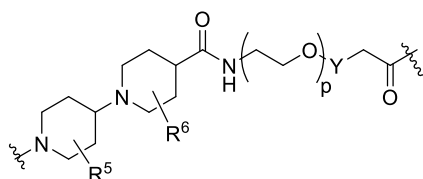
52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable,

tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



PORQUE A¹ es.

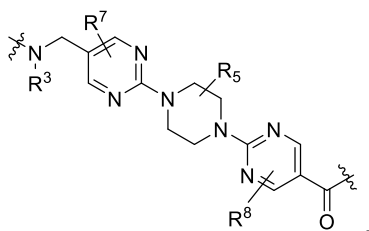
53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 8, 10-11, 13-17, 19, 21-22, 24-28, 30, 32-33, y 35-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO



PORQUE A¹ es

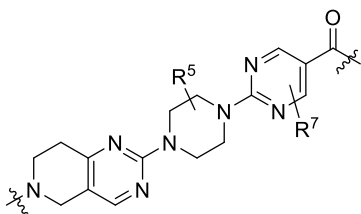
54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 15-19, 26-30, y 37-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² está ausente.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es

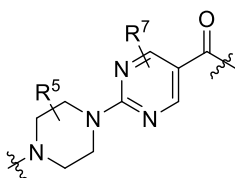


56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o

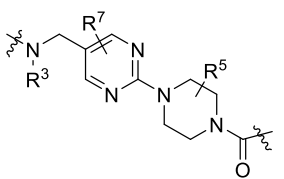
isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es



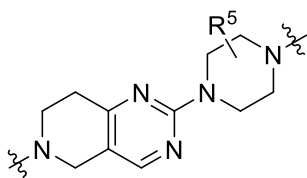
57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es



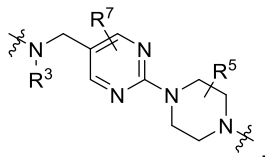
58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es



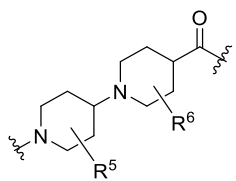
59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es.



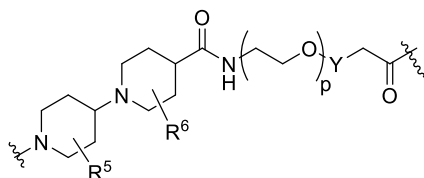
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es



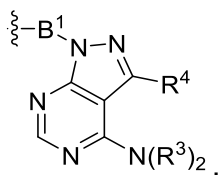
61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es.



62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-17, 20-28, y 31-42, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A² es

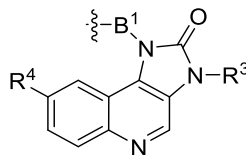


63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano



del mismo, donde B es

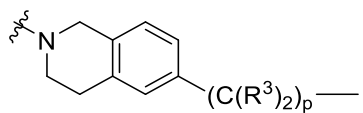
64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano



del mismo, CARACTERIZADO PORQUE B es

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE B¹ es $^{-\zeta}-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$.

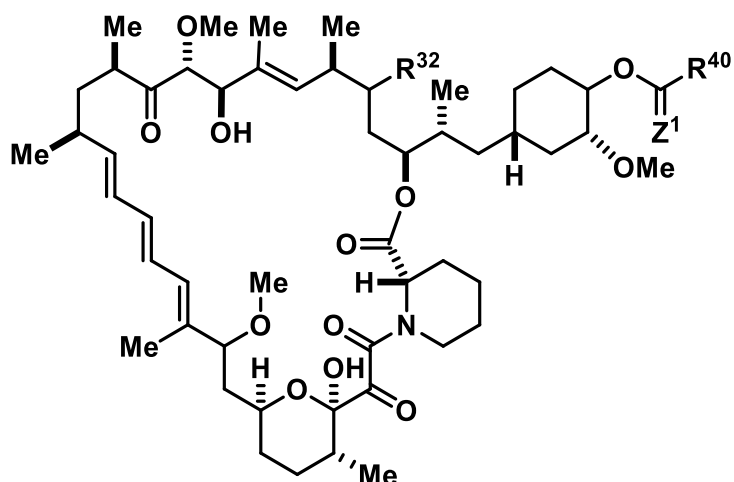
66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano



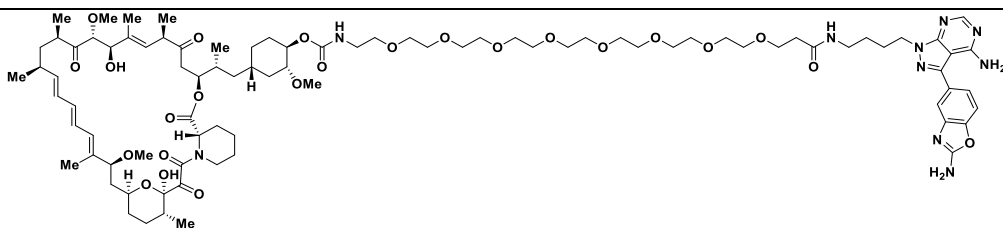
del mismo, CARACTERIZADO PORQUE B¹ es

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-CN, o $-C(O)NR^3$ -heteroarilo.

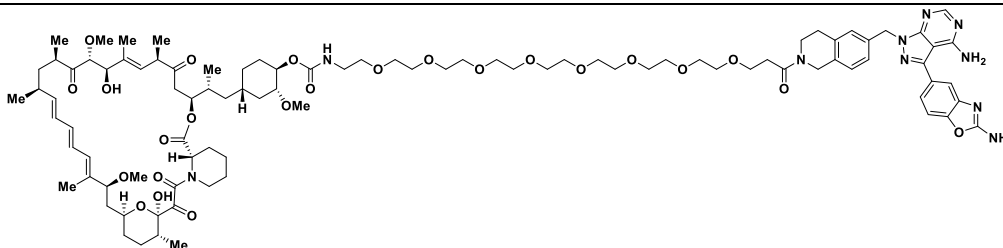
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 37-67, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto tiene la siguiente fórmula:



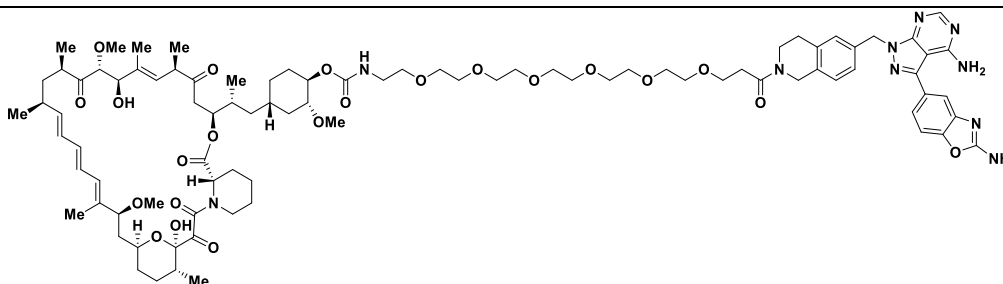
69. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE está seleccionado entre el grupo que consiste en:



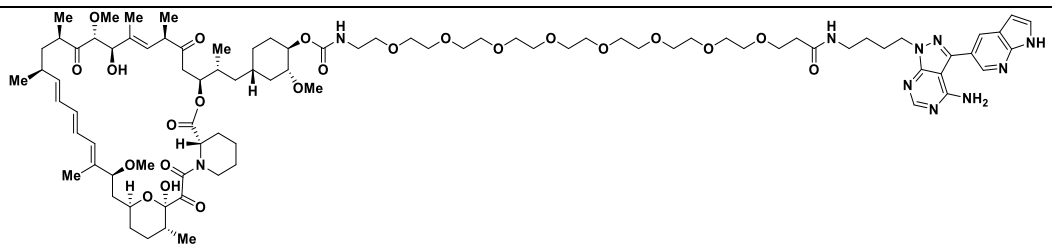
Ejemplo 1



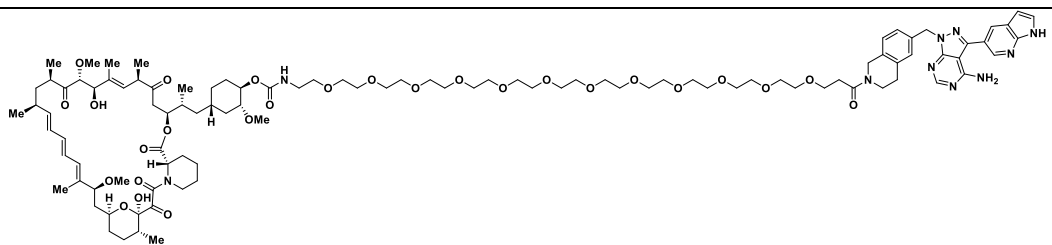
Ejemplo 2



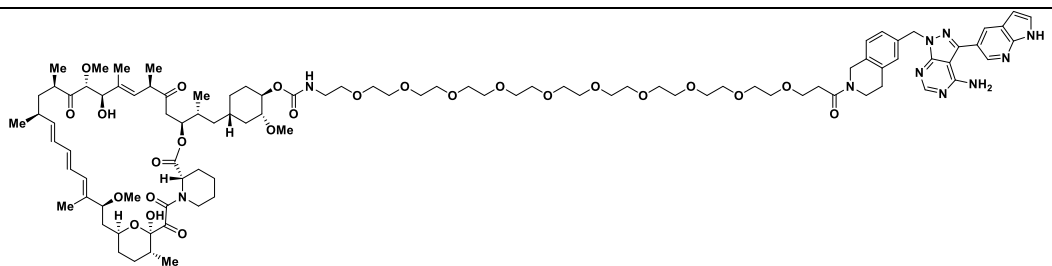
Ejemplo 3



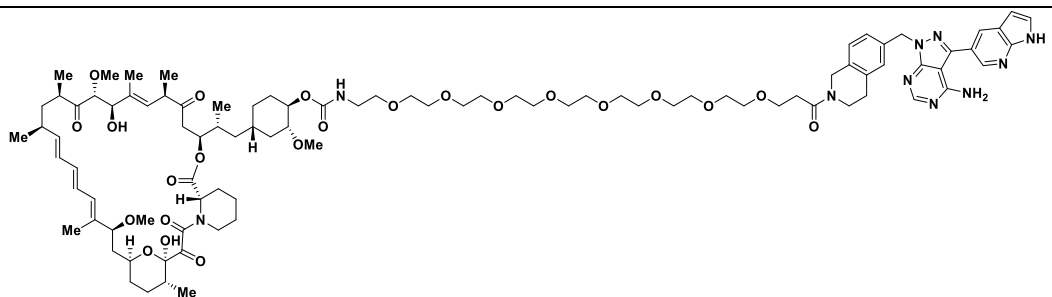
Ejemplo 4



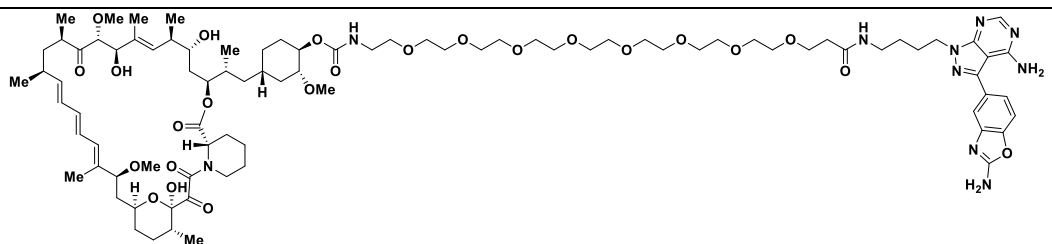
Ejemplo 5



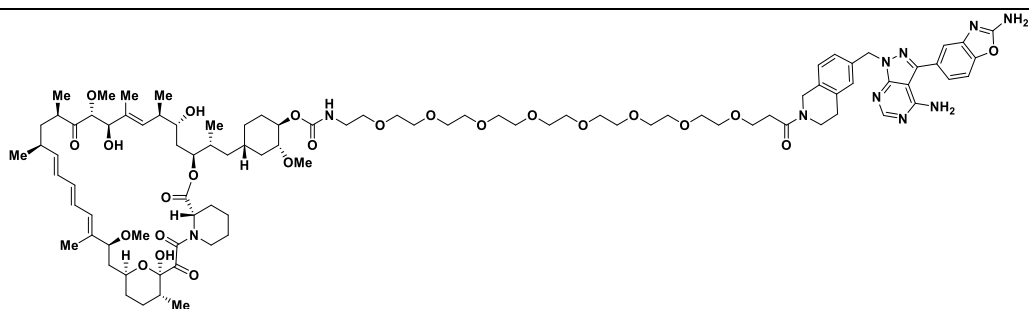
Ejemplo 6



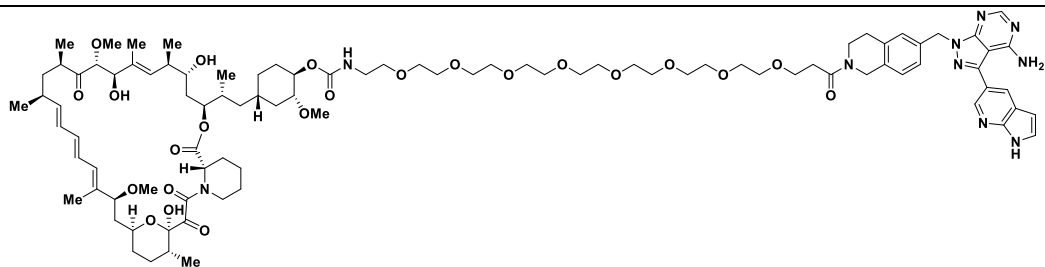
Ejemplo 7



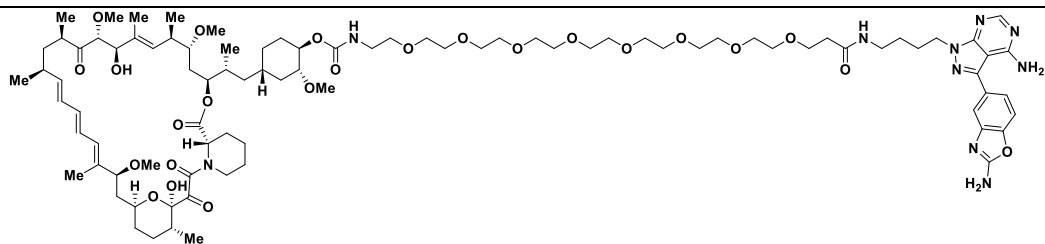
Ejemplo 8



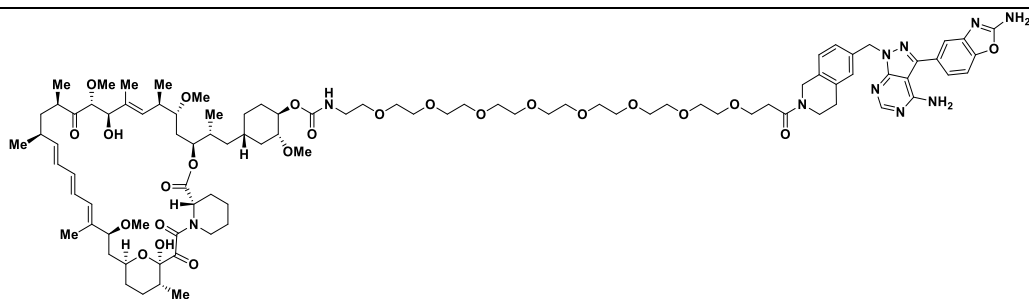
Ejemplo 9



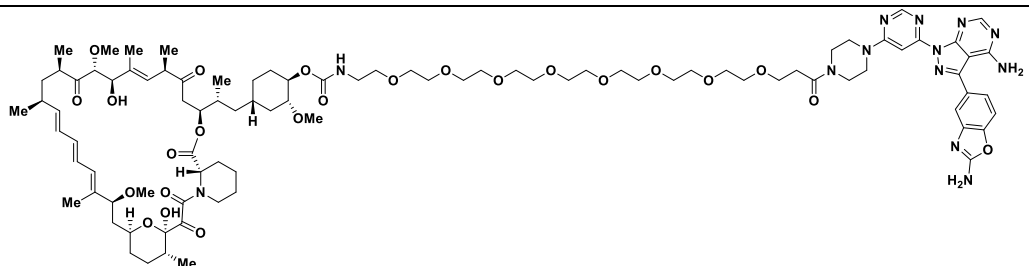
Ejemplo 10



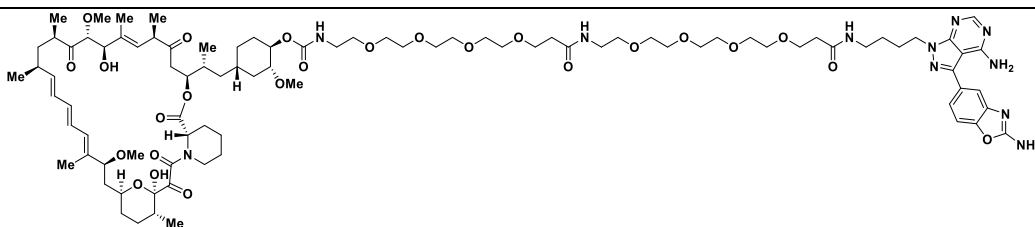
Ejemplo 11



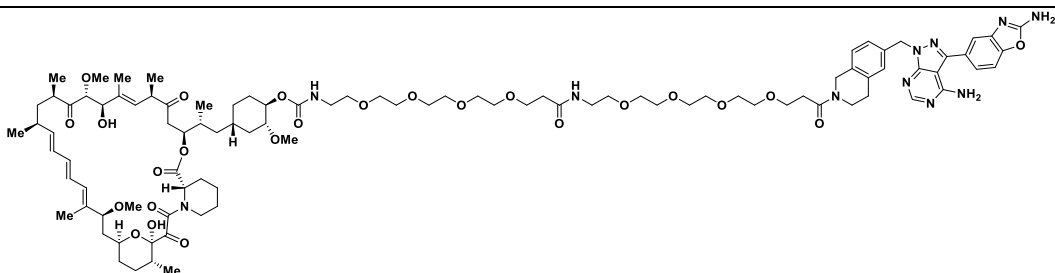
Ejemplo 12



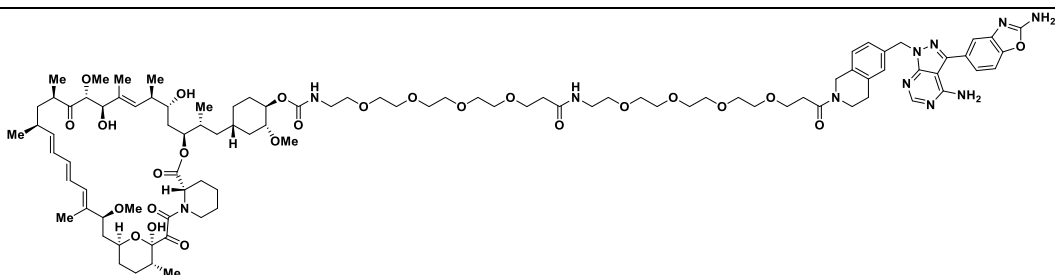
Ejemplo 13



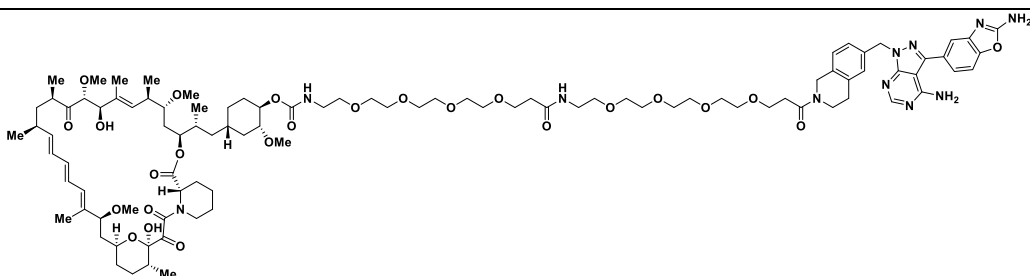
Ejemplo 14



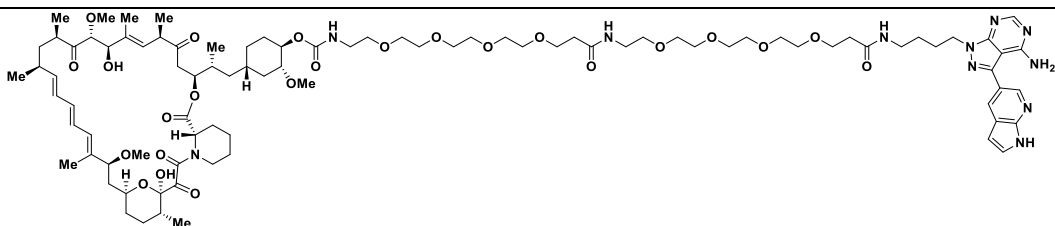
Ejemplo 15



Ejemplo 16

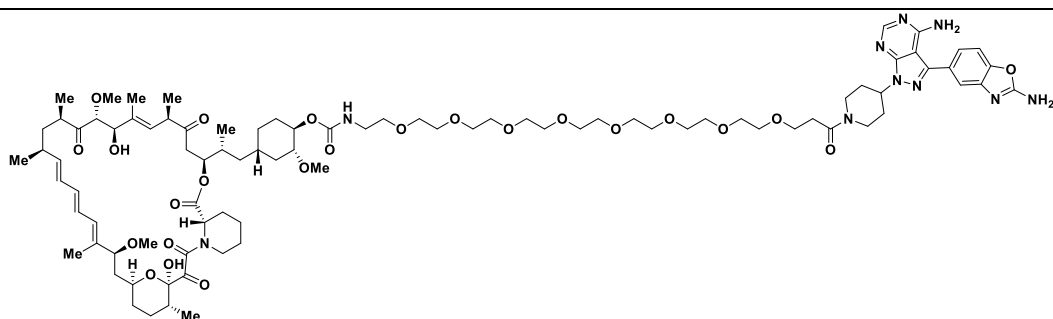


Ejemplo 17

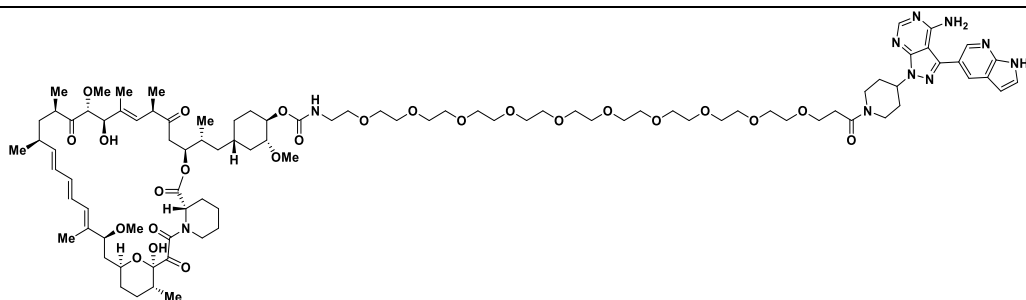


Ejemplo 18

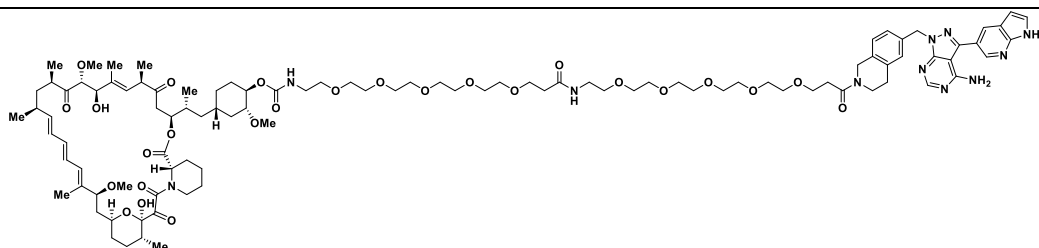




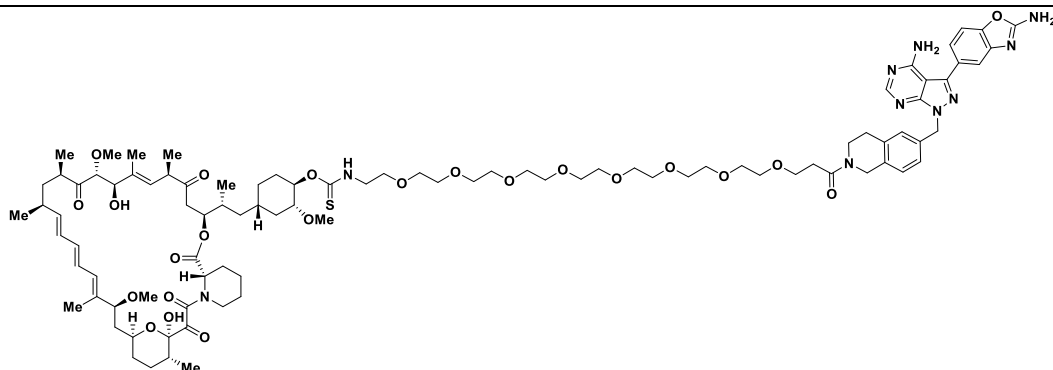
Ejemplo 19



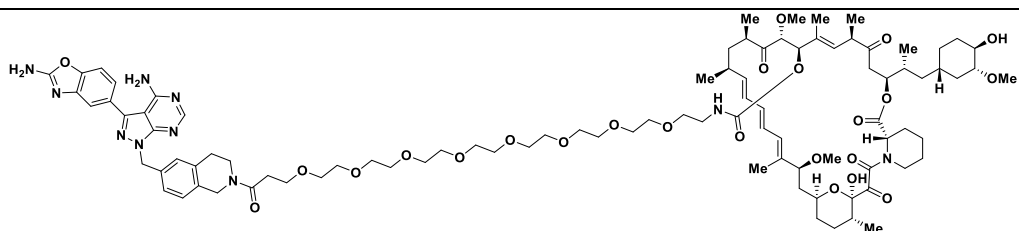
Ejemplo 20



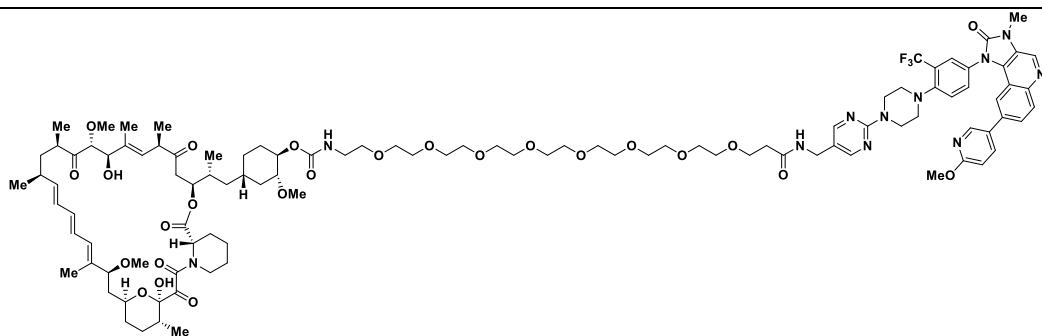
Ejemplo 21



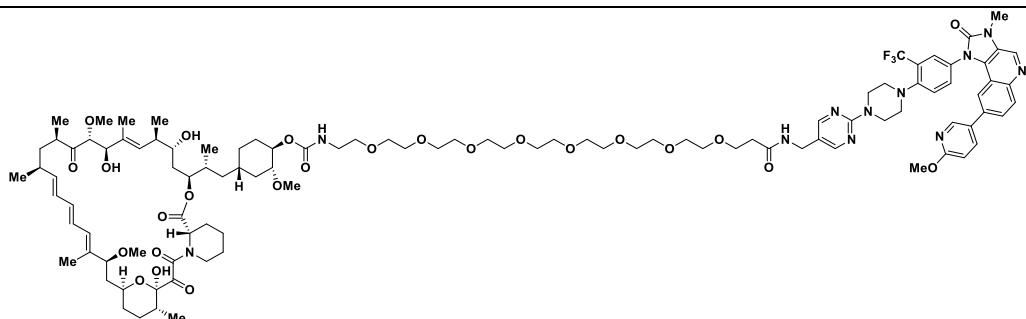
Ejemplo 22



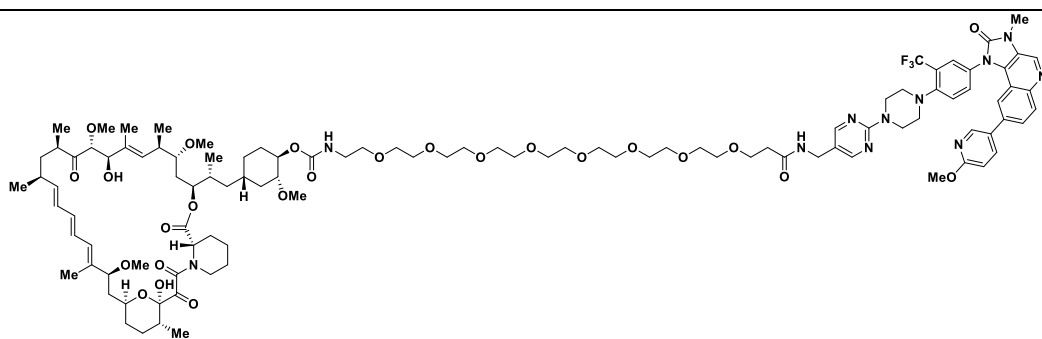
Ejemplo 23



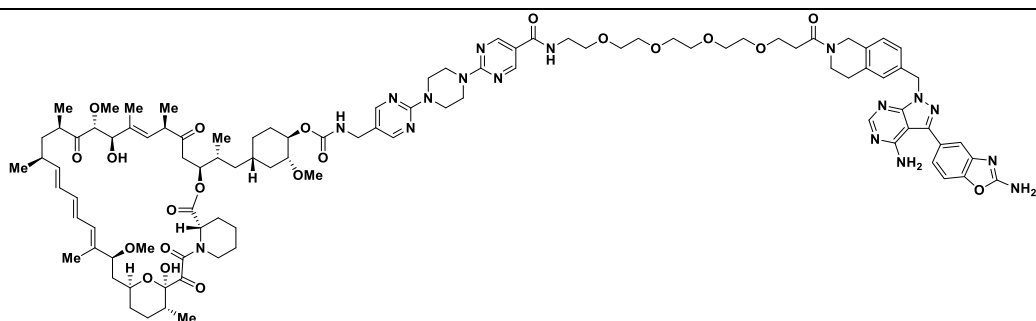
Ejemplo 24



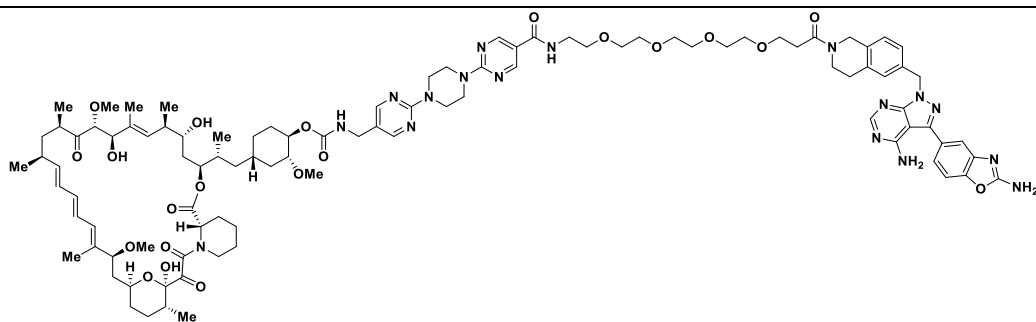
Ejemplo 25



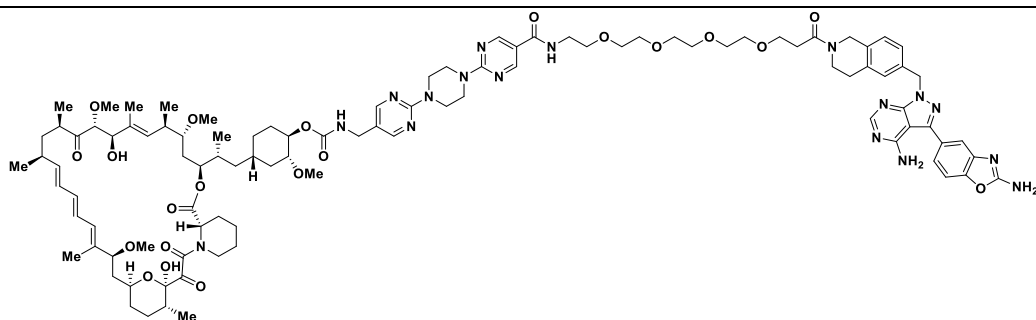
Ejemplo 26



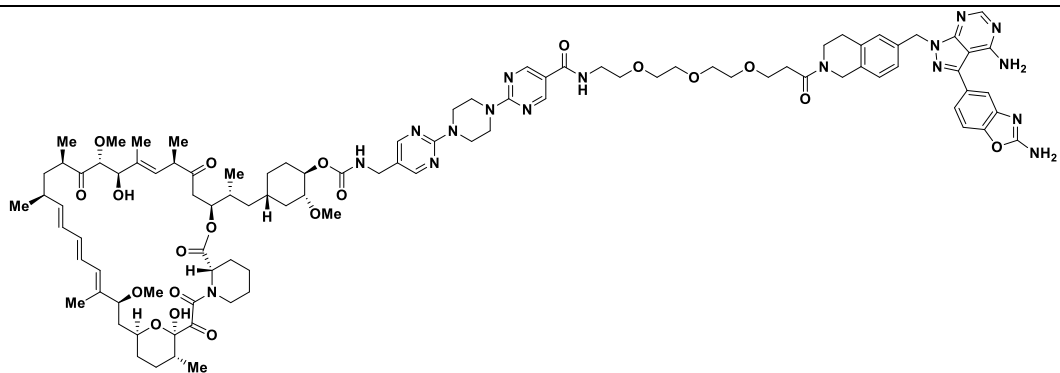
Ejemplo 27



Ejemplo 28

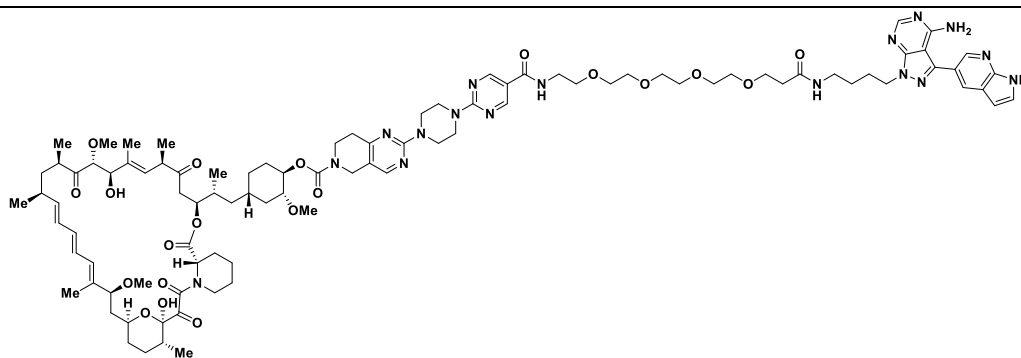


Ejemplo 29

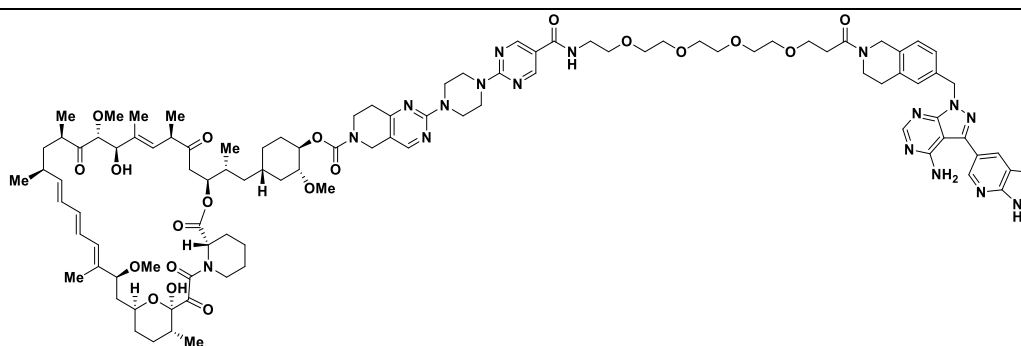


Ejemplo 30

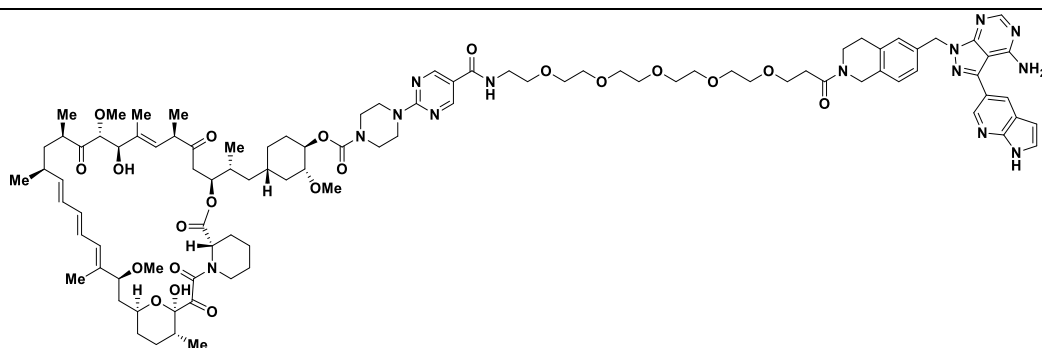




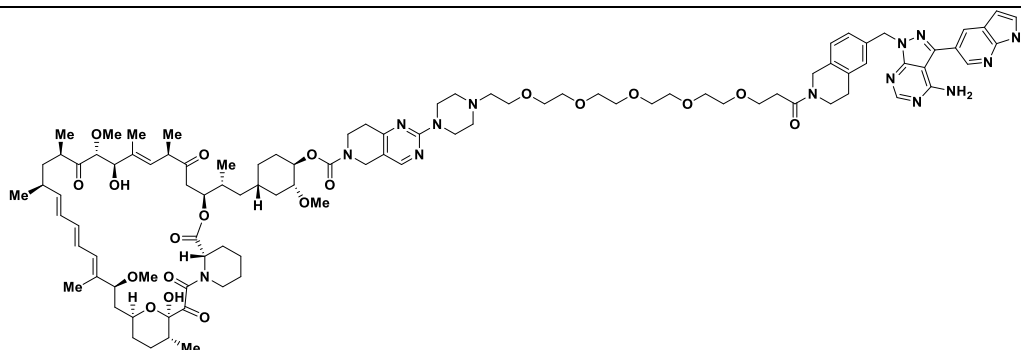
Ejemplo 35



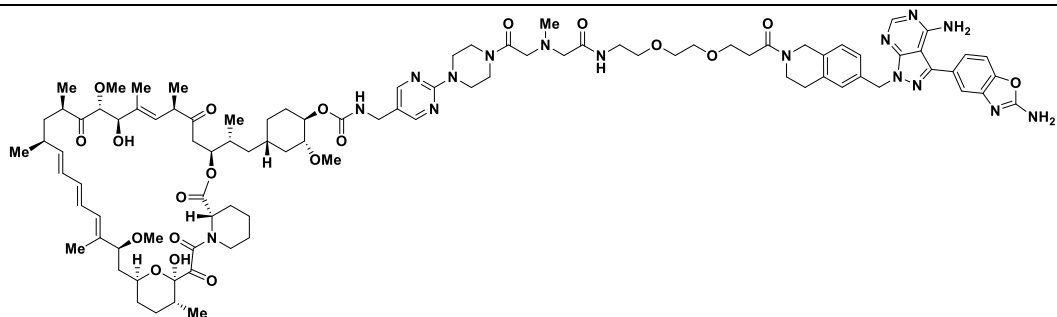
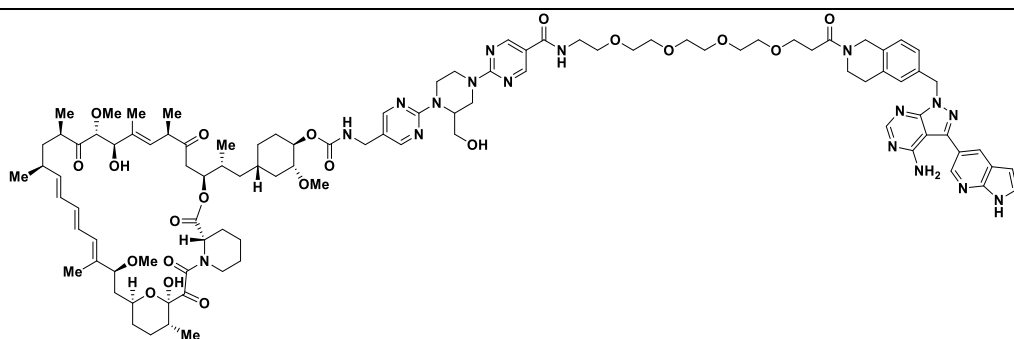
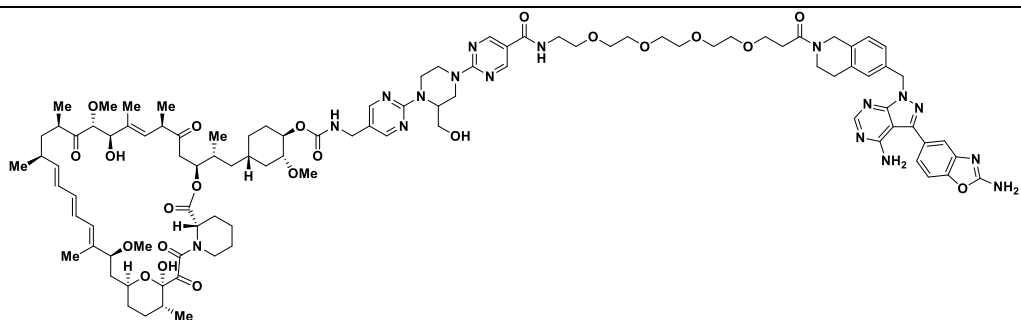
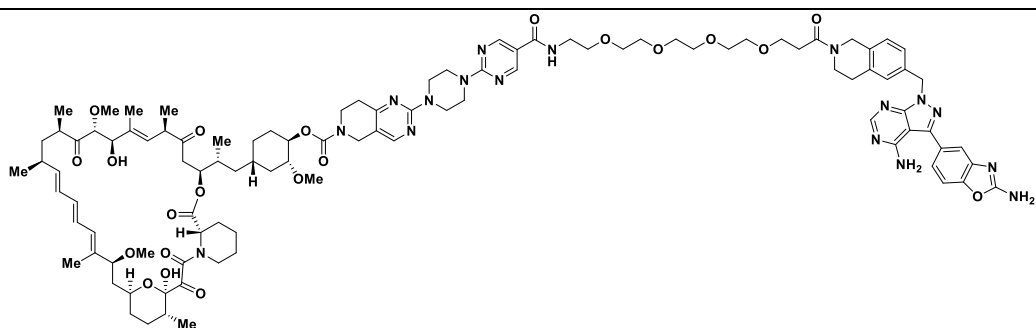
Ejemplo 36

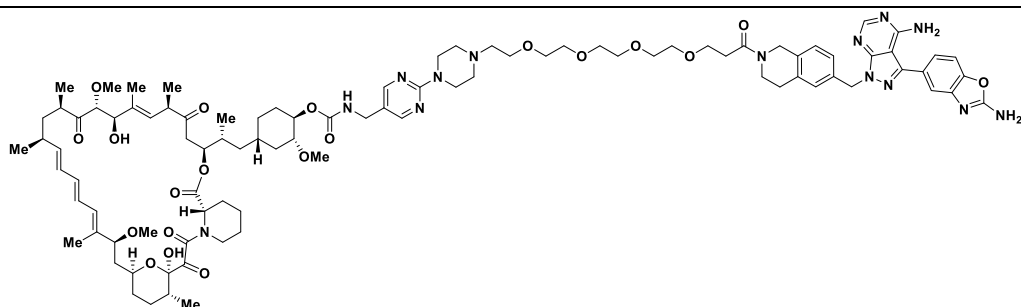


Ejemplo 37

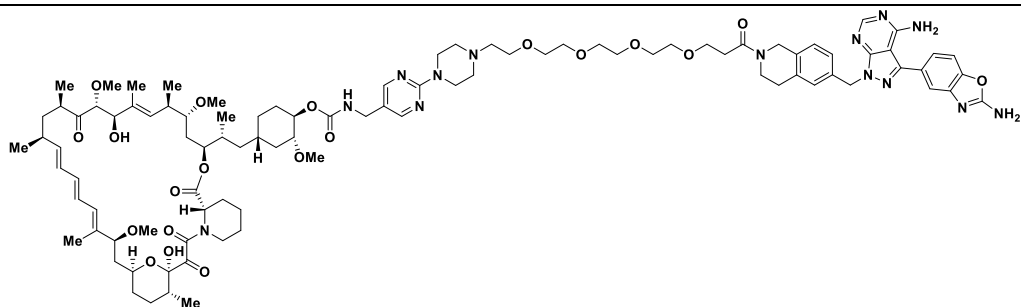


Ejemplo 38

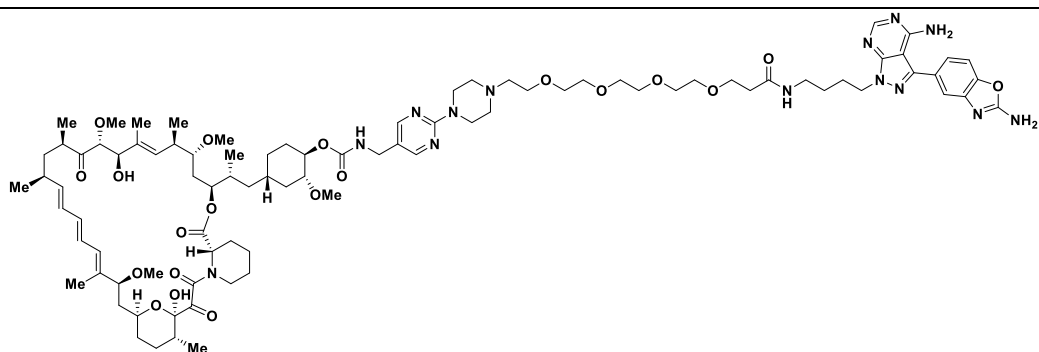




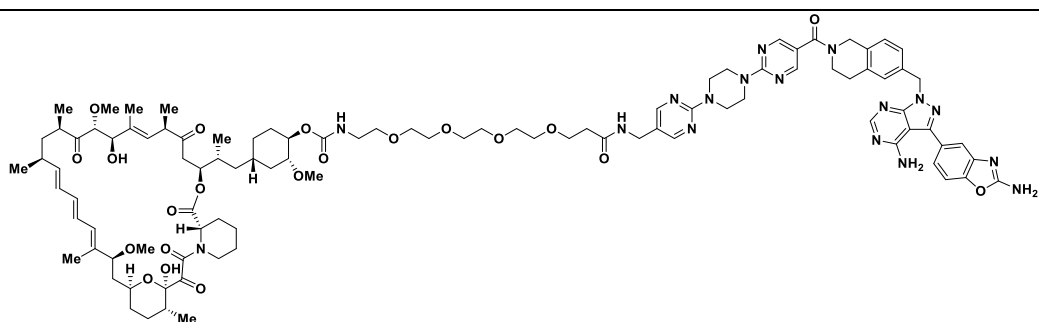
Ejemplo 43



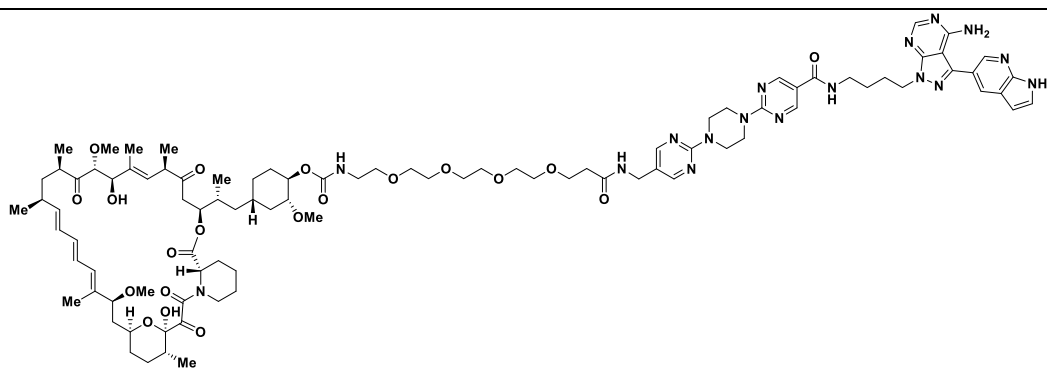
Ejemplo 44



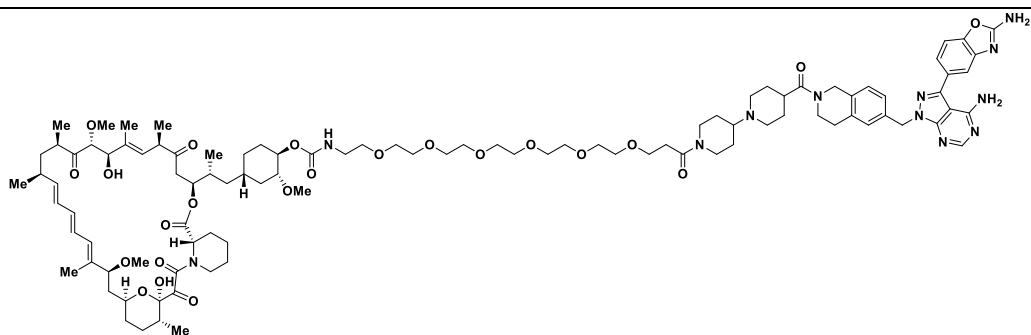
Ejemplo 45



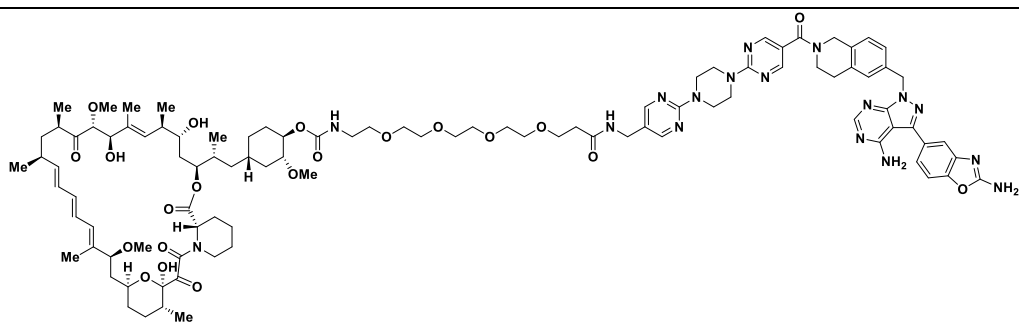
Ejemplo 46



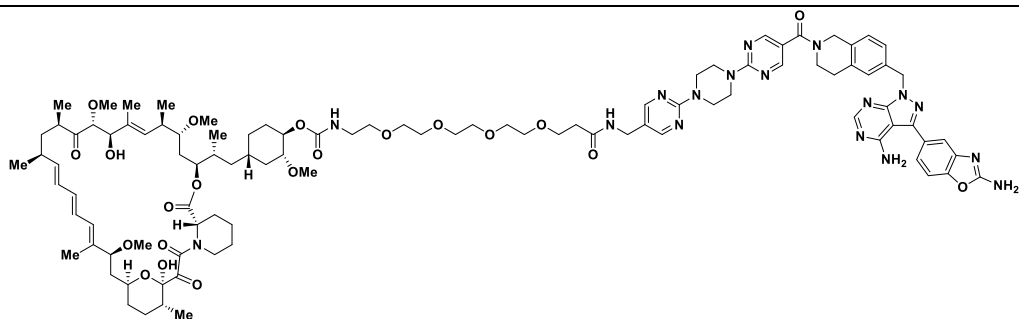
Ejemplo 47



Ejemplo 48

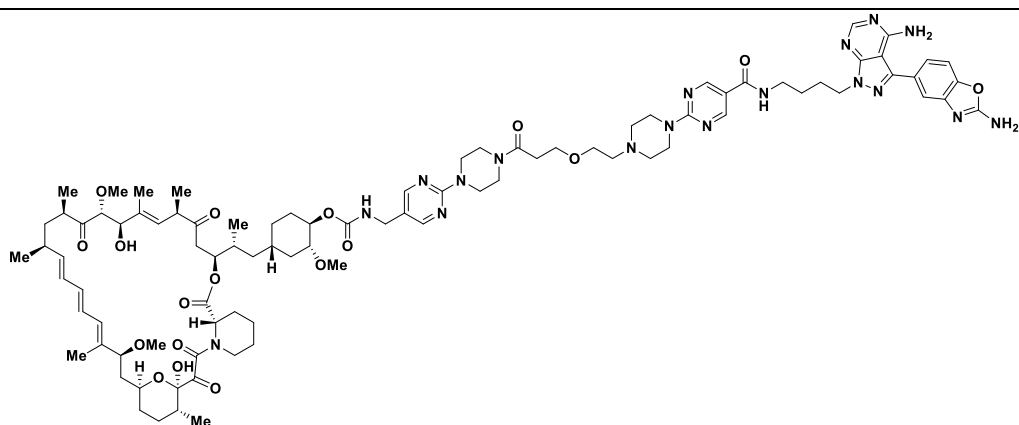


Ejemplo 49

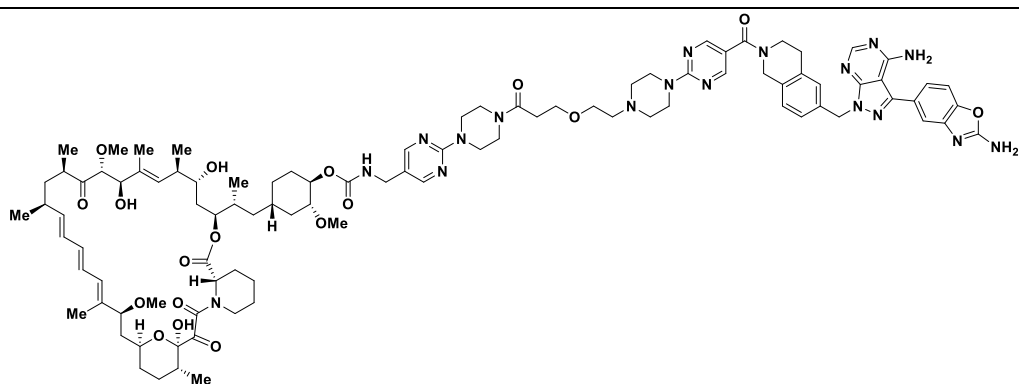


Ejemplo 50

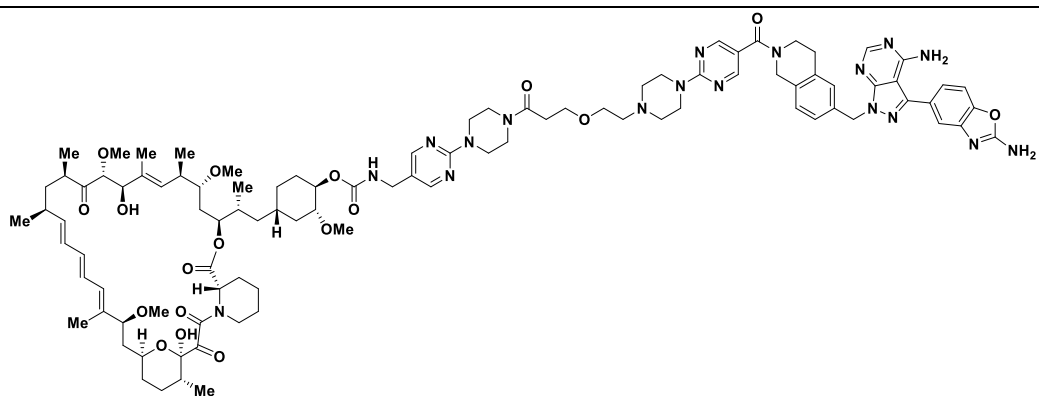




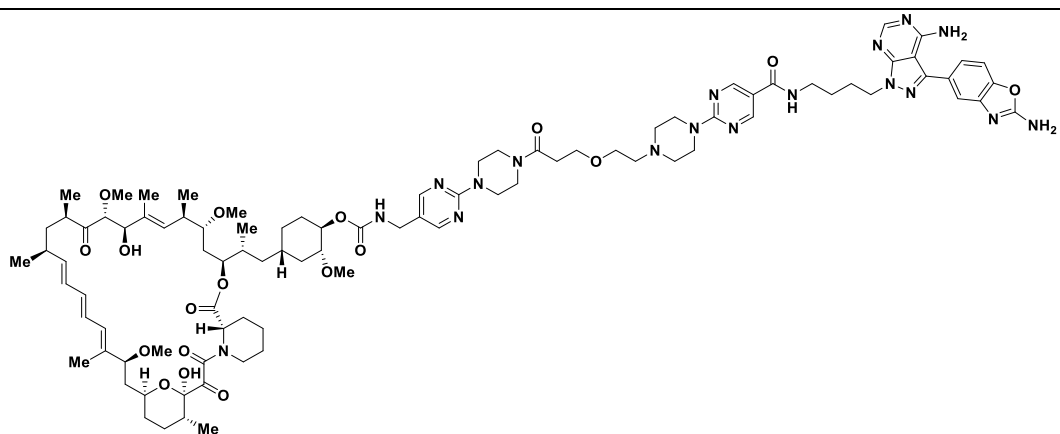
Ejemplo 54



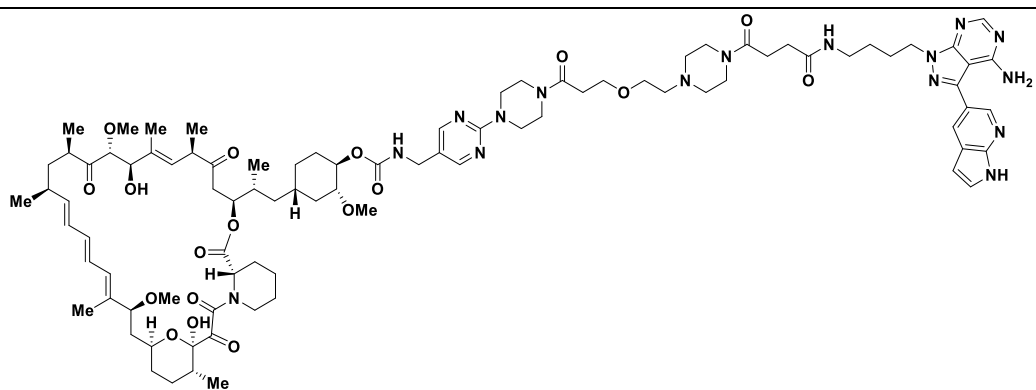
Ejemplo 55



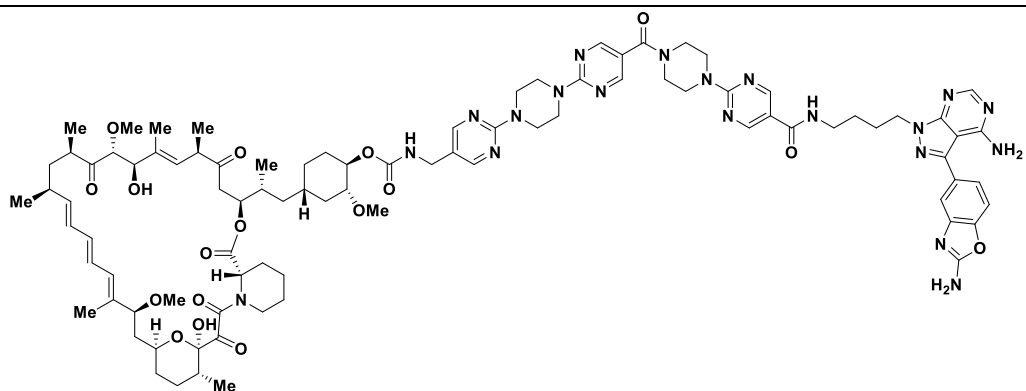
Ejemplo 56



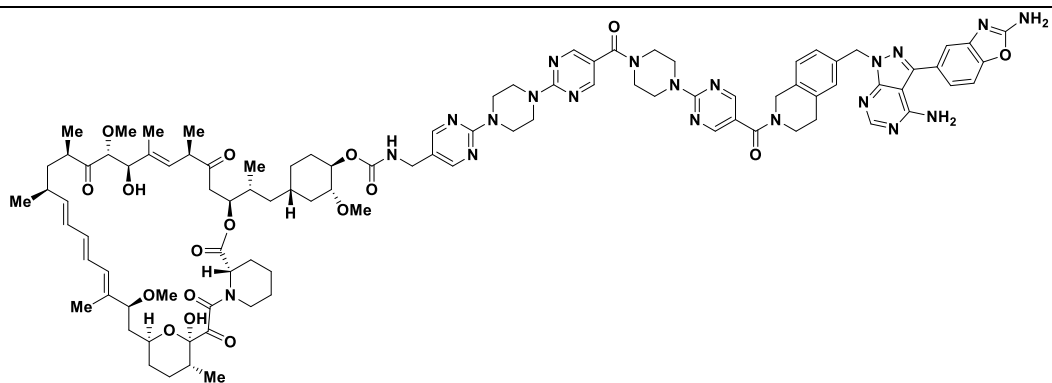
Ejemplo 57



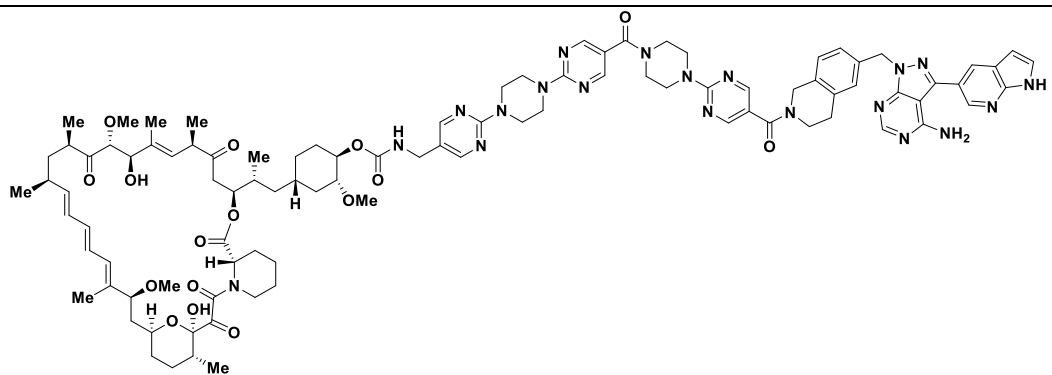
Ejemplo 58



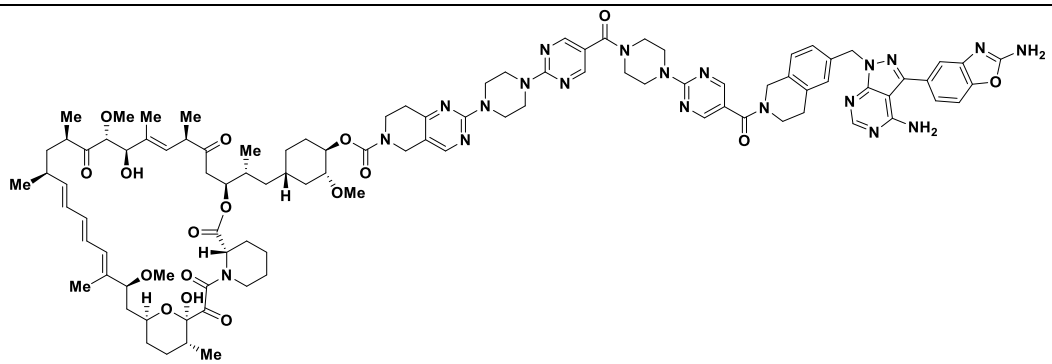
Ejemplo 59



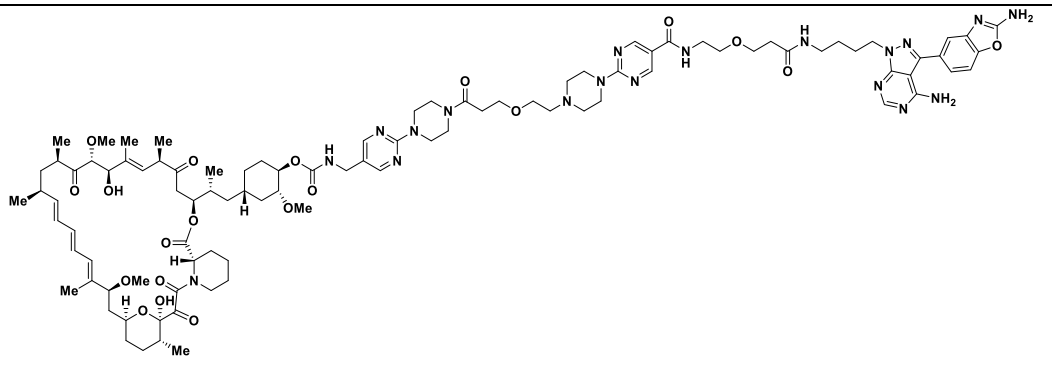
Ejemplo 60



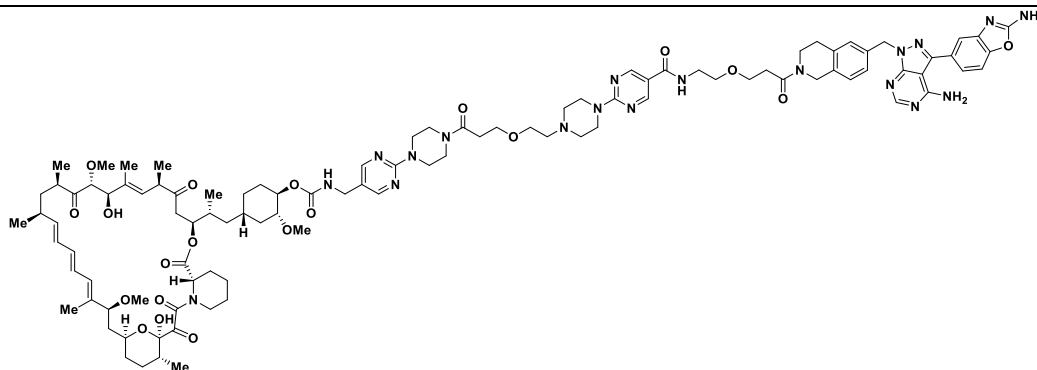
Ejemplo 61



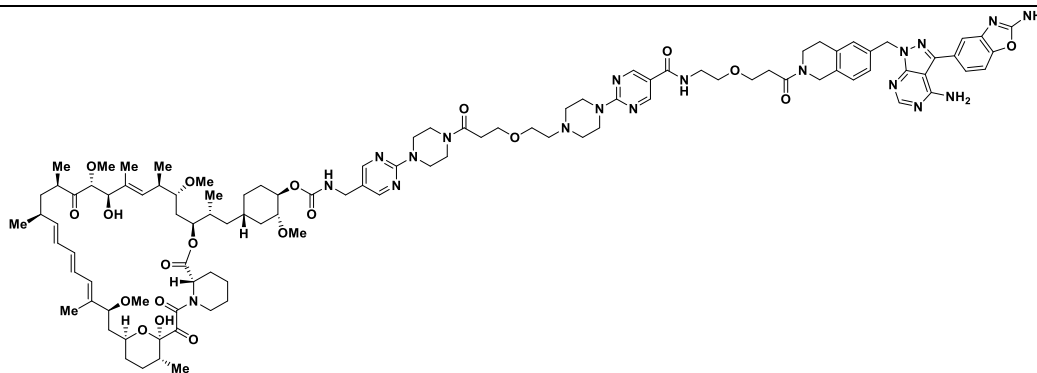
Ejemplo 62



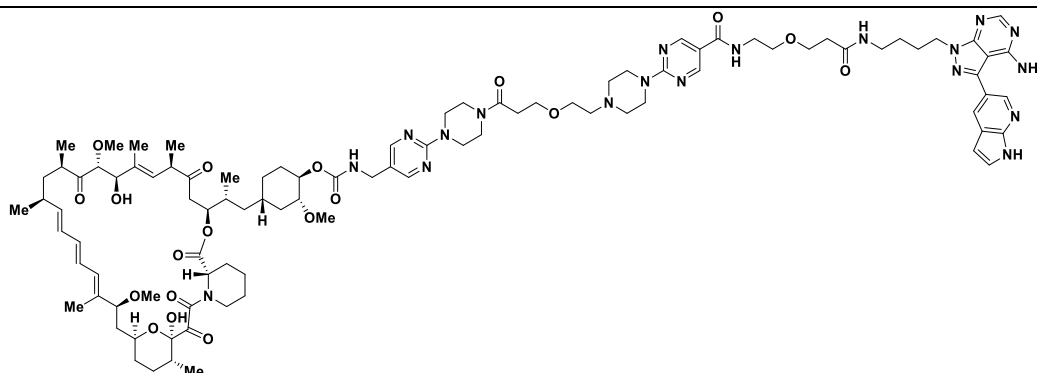
Ejemplo 63



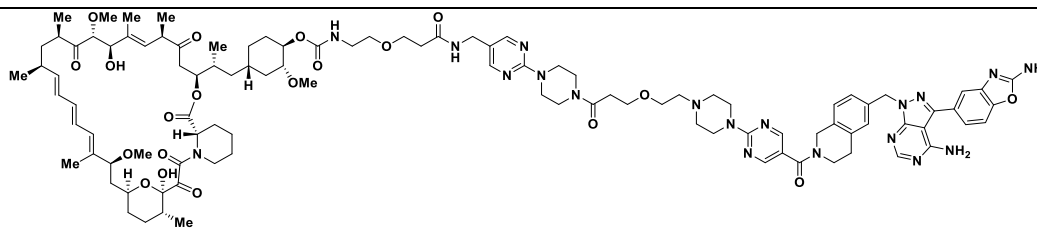
Ejemplo 64



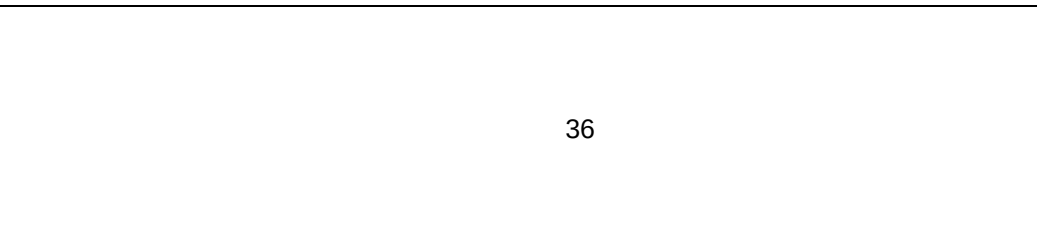
Ejemplo 65

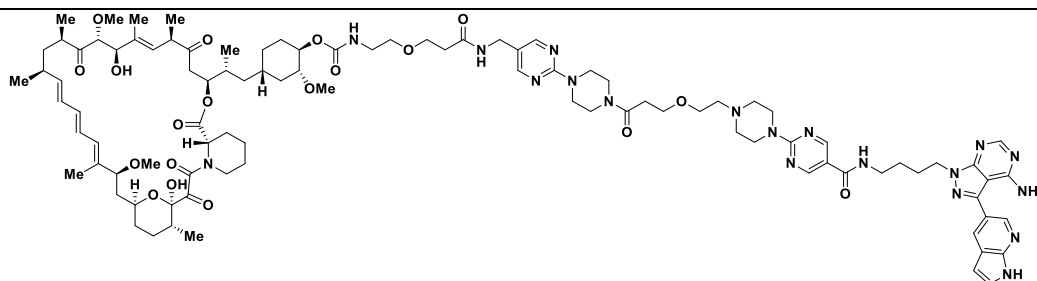


Ejemplo 66

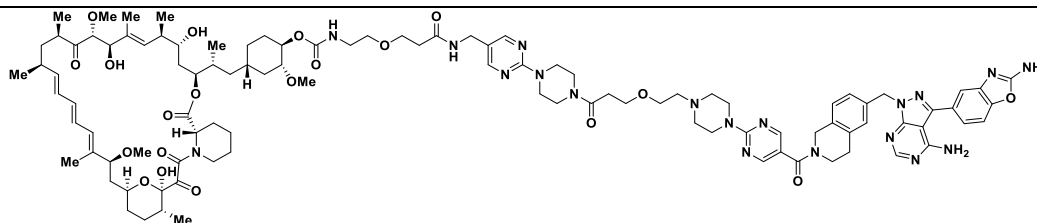


Ejemplo 67

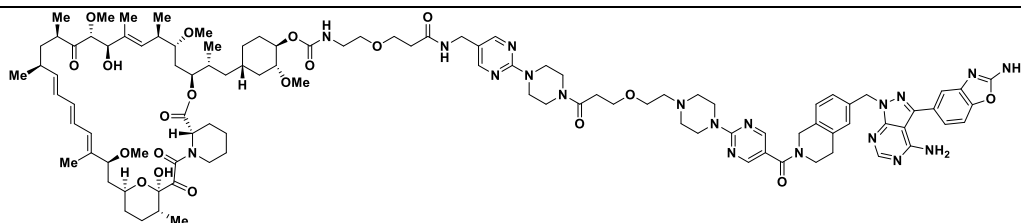




Ejemplo 68



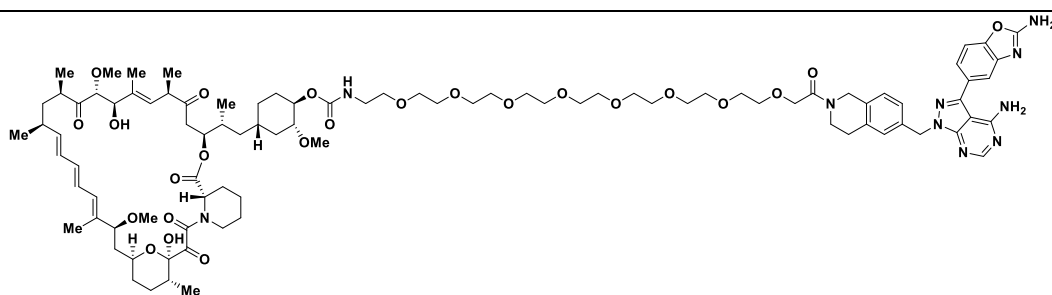
Ejemplo 69



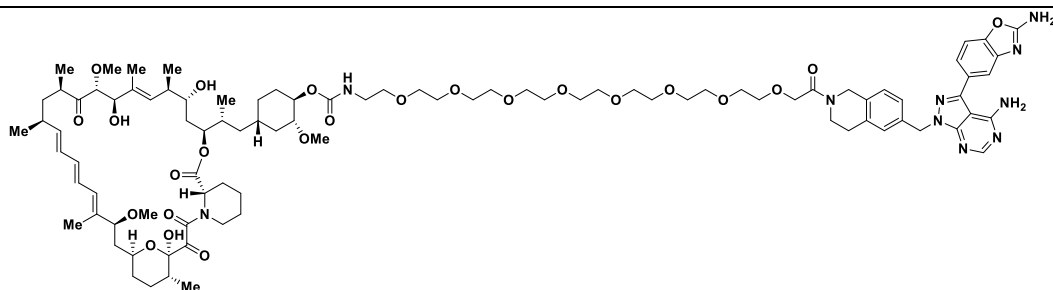
Ejemplo 70

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo.

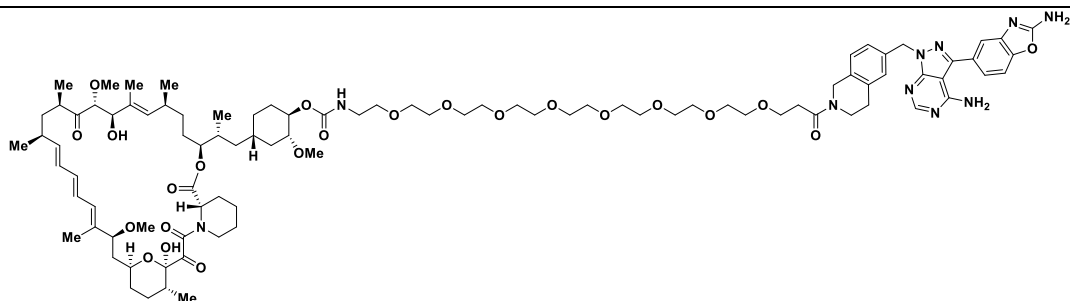
70. Un compuesto seleccionado entre el grupo CARACTERIZADO PORQUE consiste en:



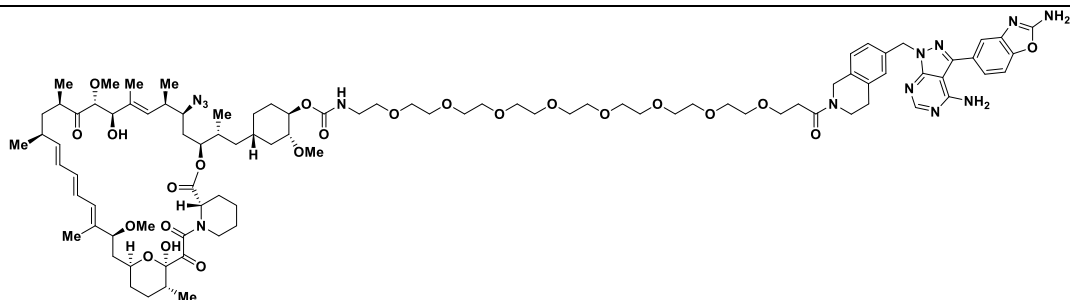
Ejemplo 71



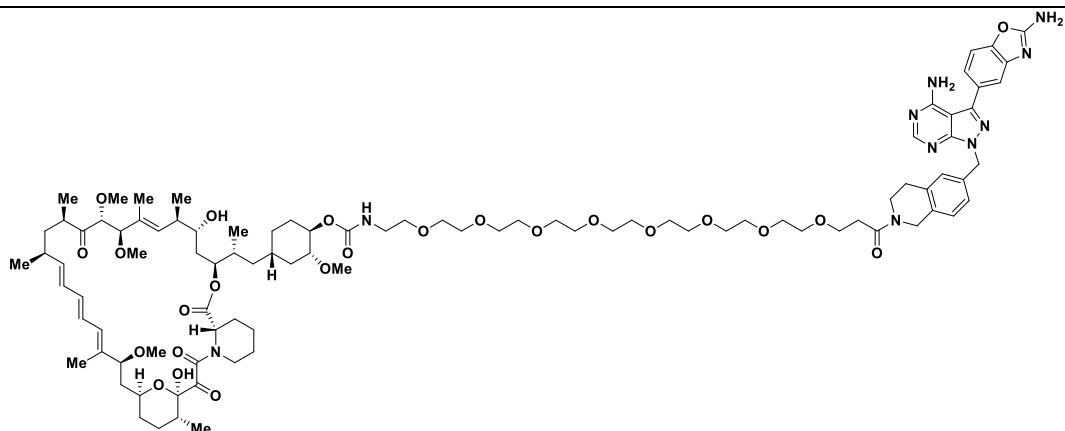
Ejemplo 72



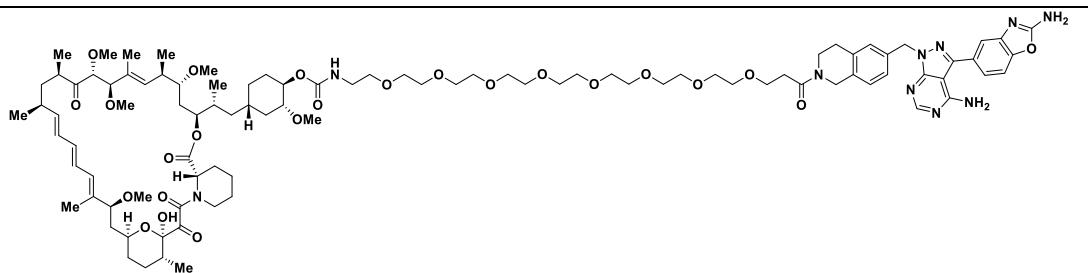
Ejemplo 73



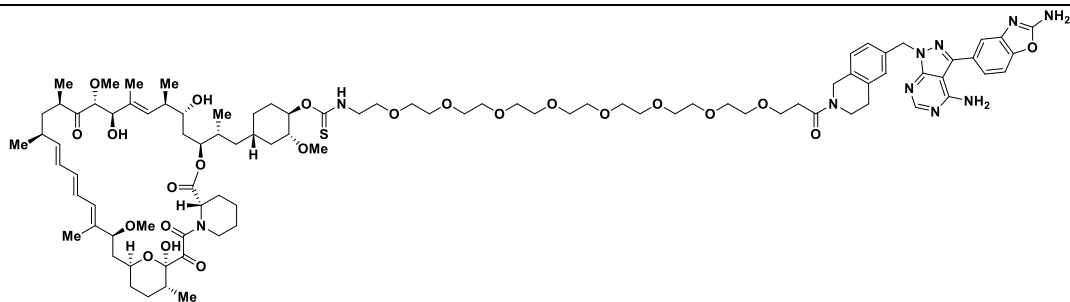
Ejemplo 74



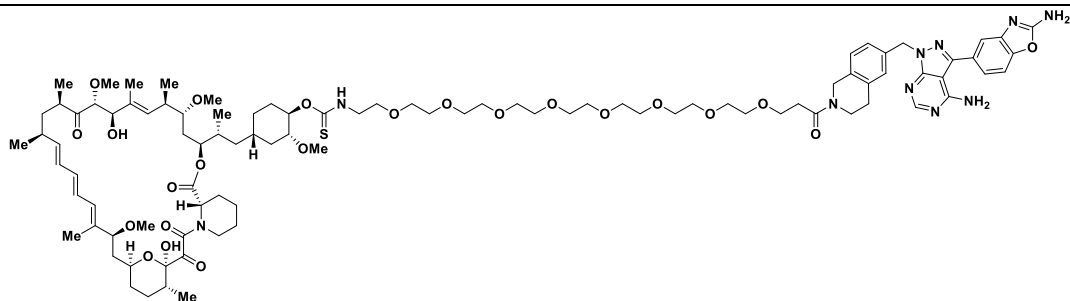
Ejemplo 75



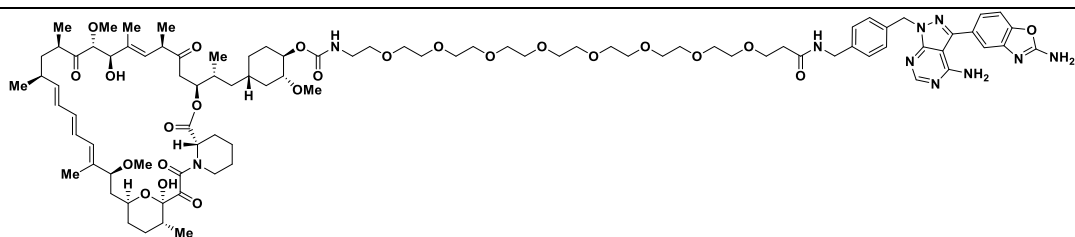
Ejemplo 76



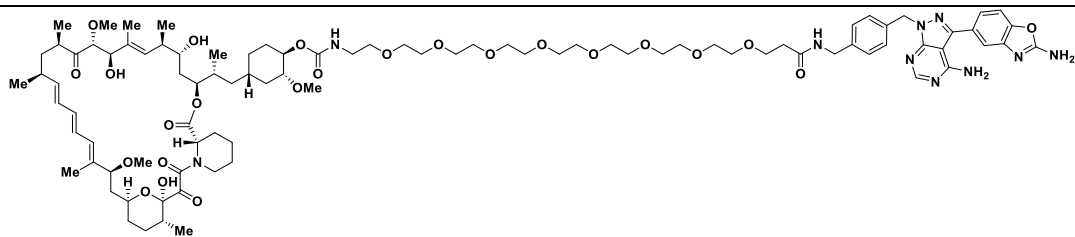
Ejemplo 77



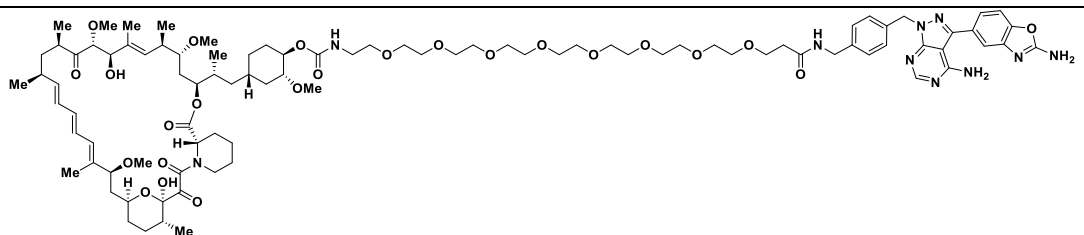
Ejemplo 78



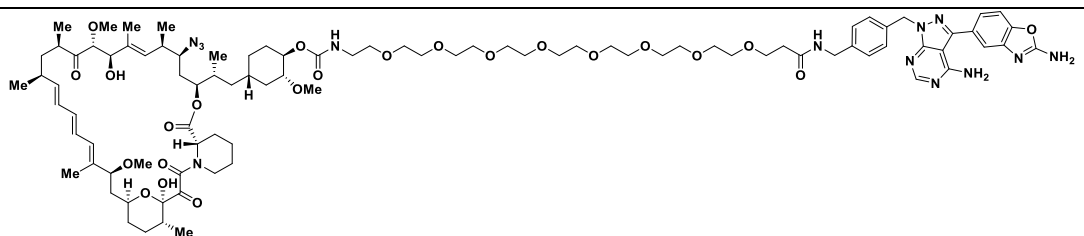
Ejemplo 79



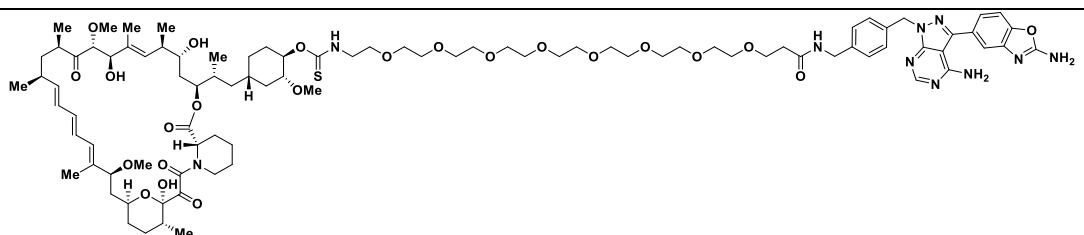
Ejemplo 80



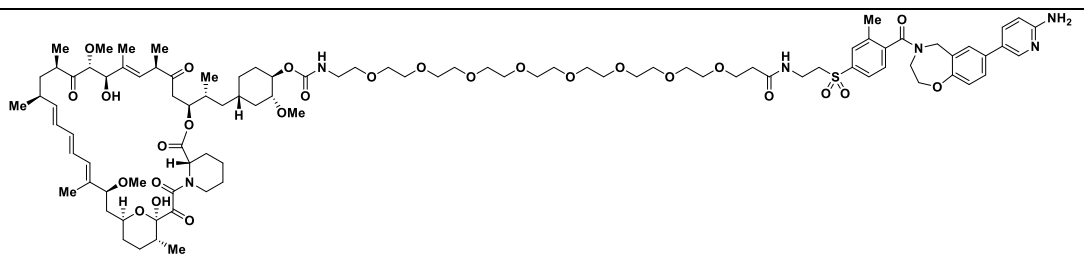
Ejemplo 81



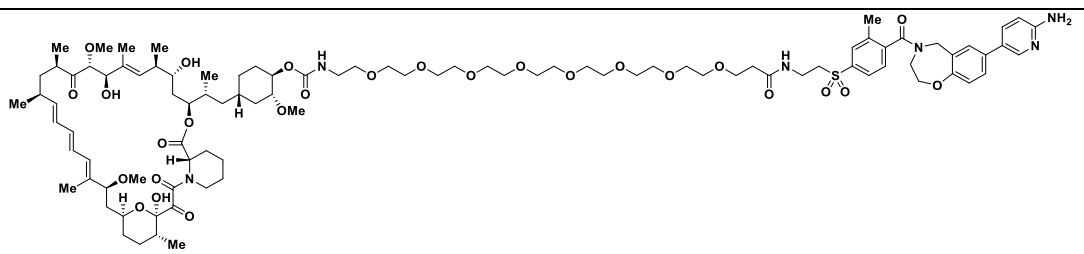
Ejemplo 82



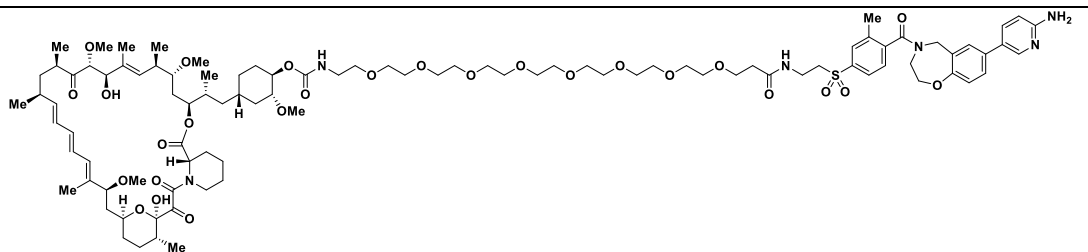
Ejemplo 83



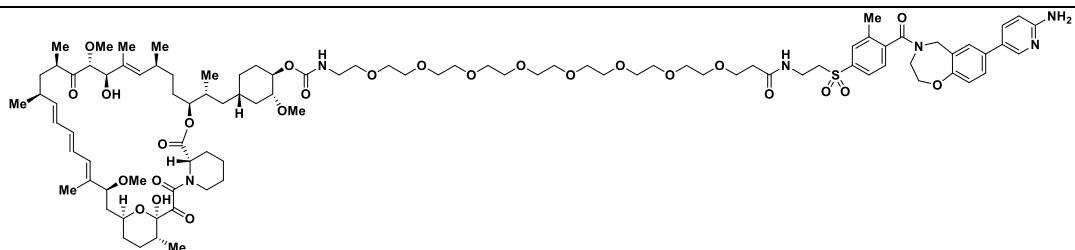
Ejemplo 84



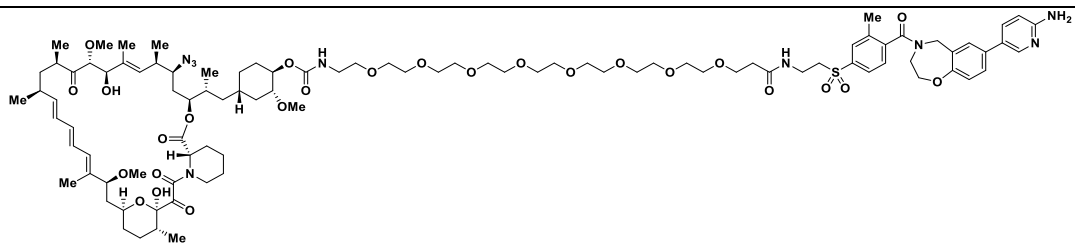
Ejemplo 85



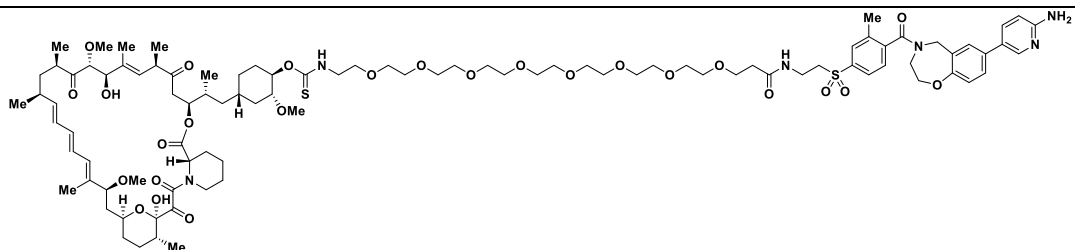
Ejemplo 86



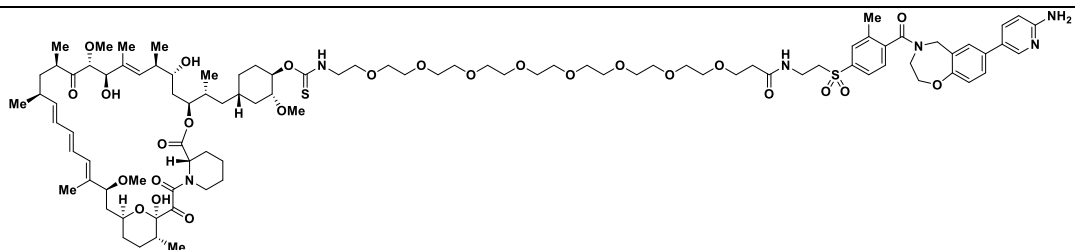
Ejemplo 87



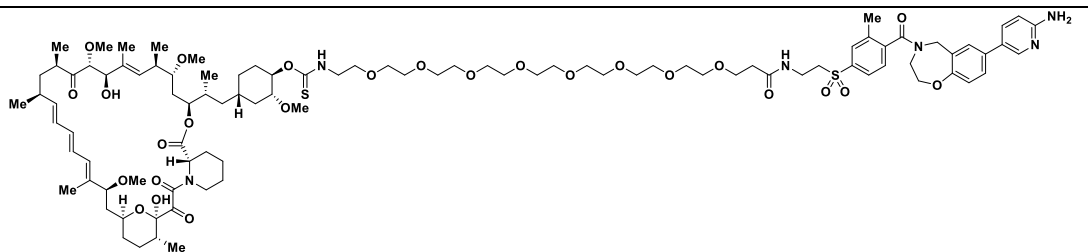
Ejemplo 88



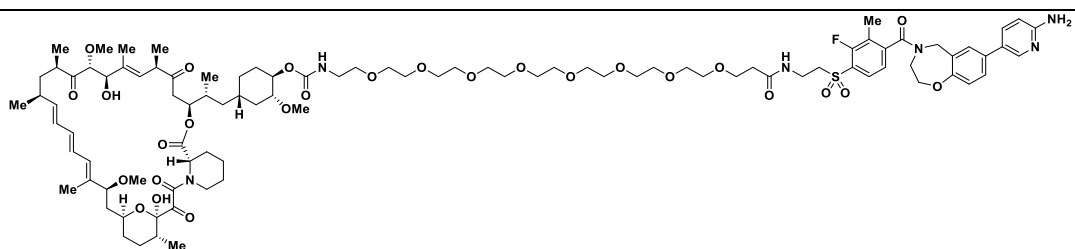
Ejemplo 89



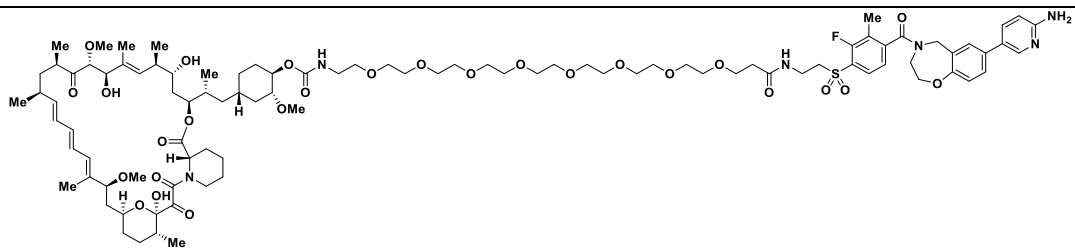
Ejemplo 90



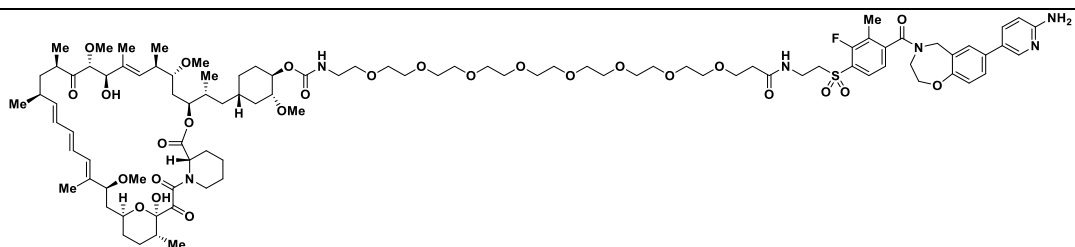
Ejemplo 91



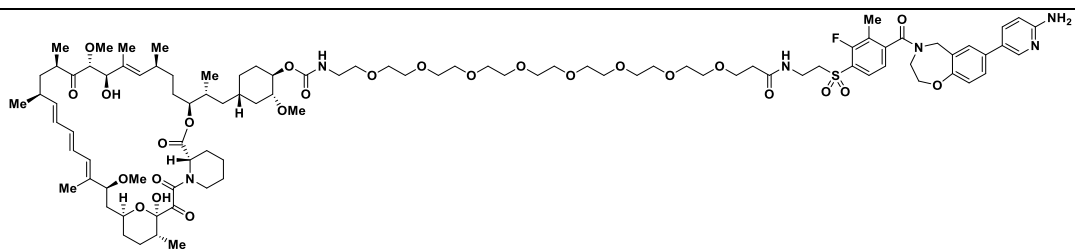
Ejemplo 92



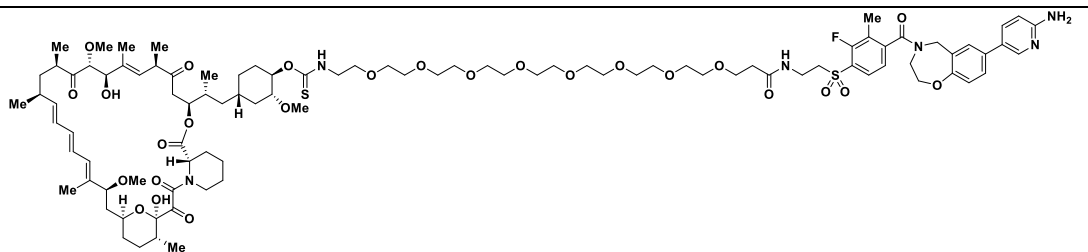
Ejemplo 93



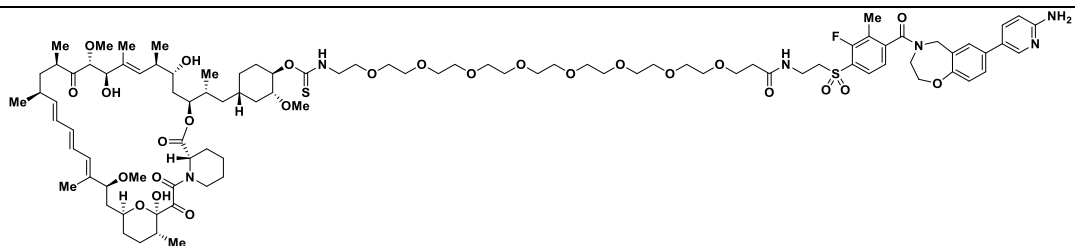
Ejemplo 94



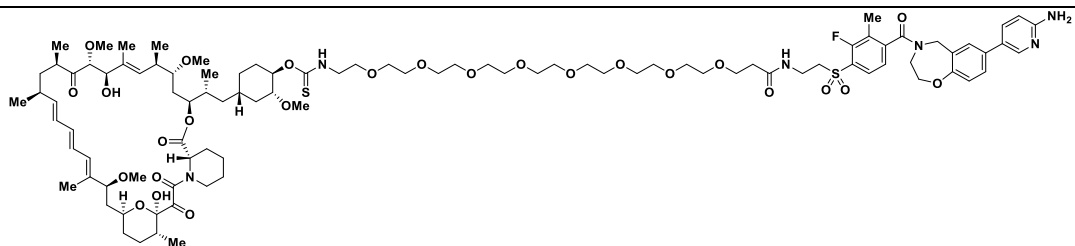
Ejemplo 95



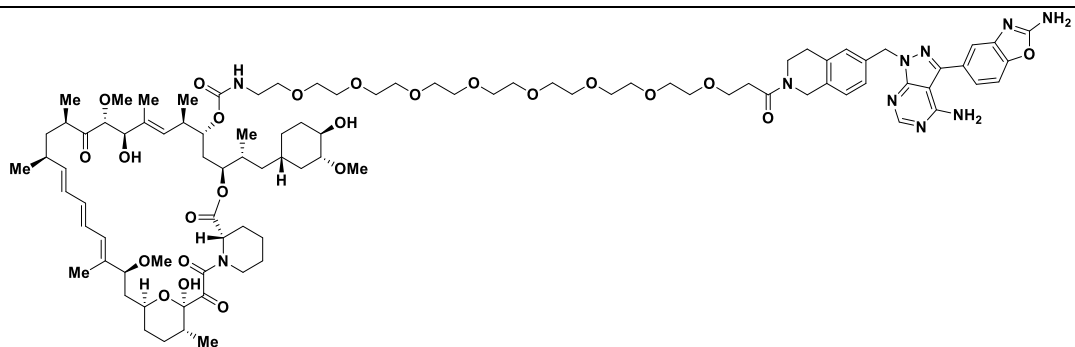
Ejemplo 96



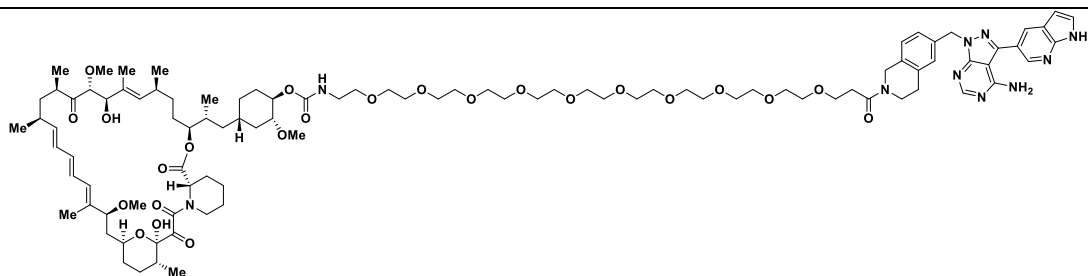
Ejemplo 97



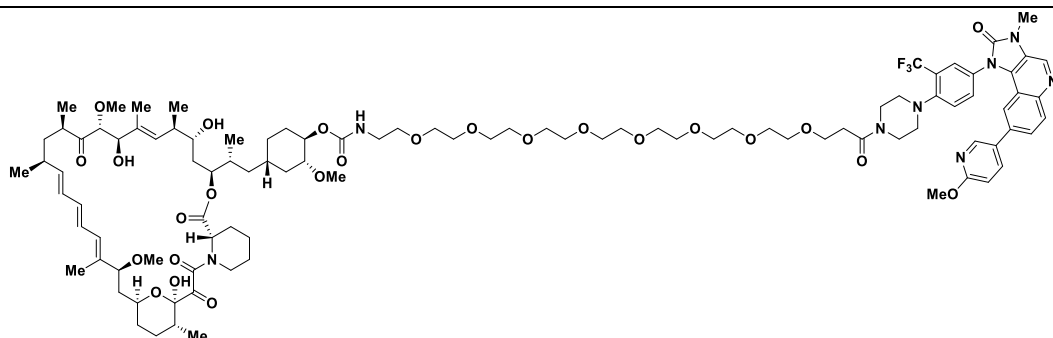
Ejemplo 98



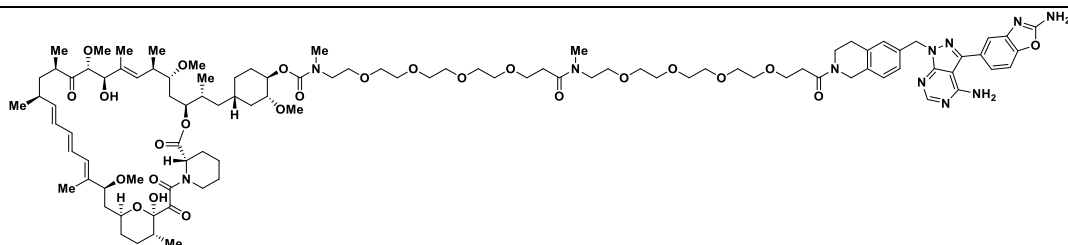
Ejemplo 99



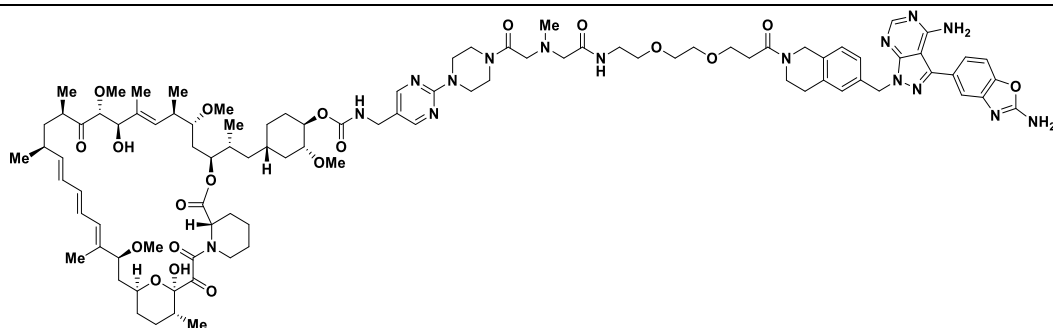
Ejemplo 100



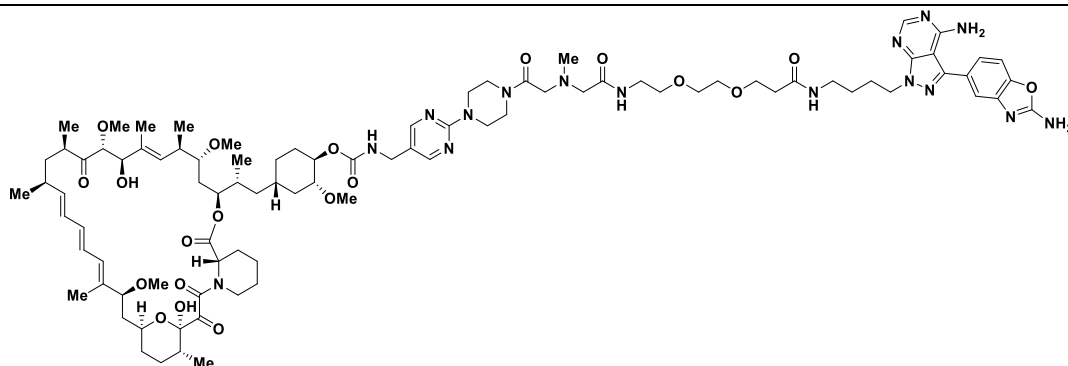
Ejemplo 101



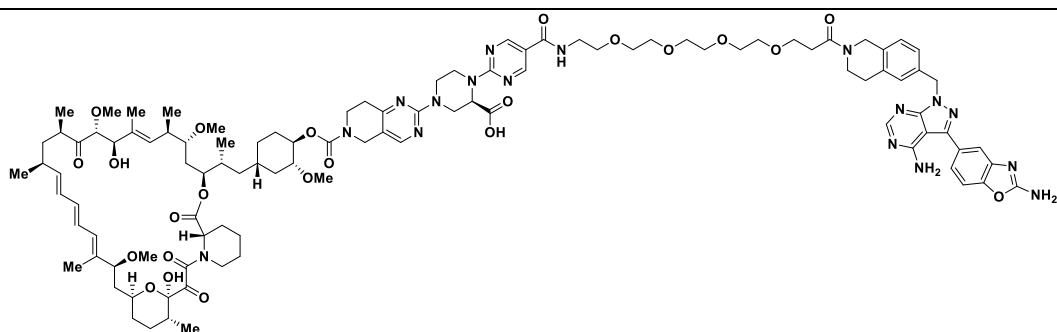
Ejemplo 102



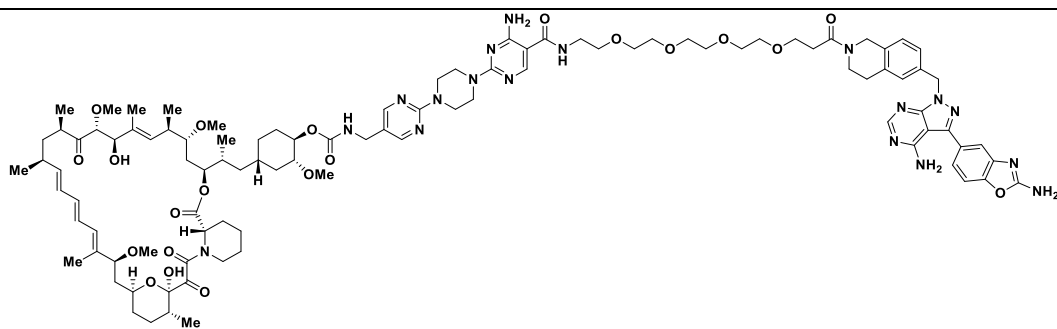
Ejemplo 103



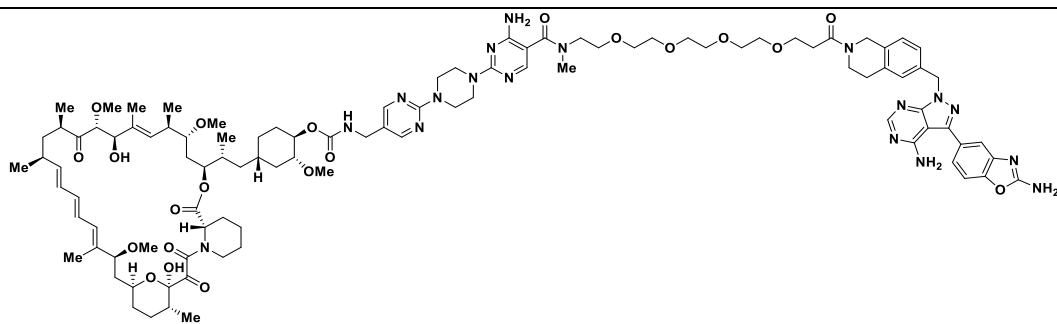
Ejemplo 104



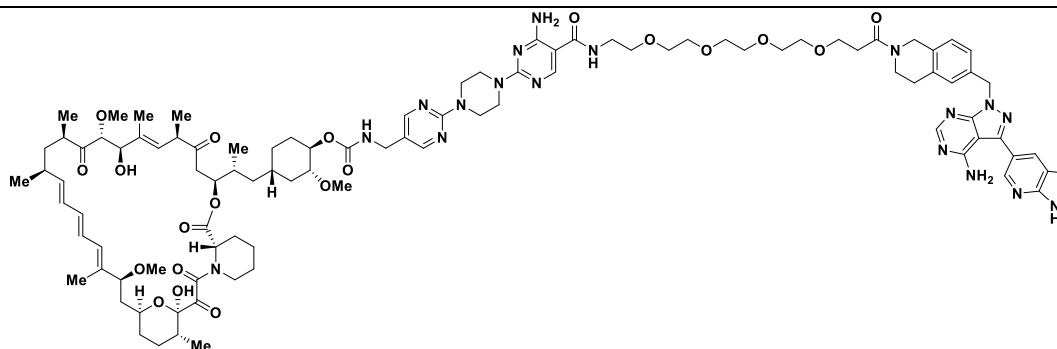
Ejemplo 105



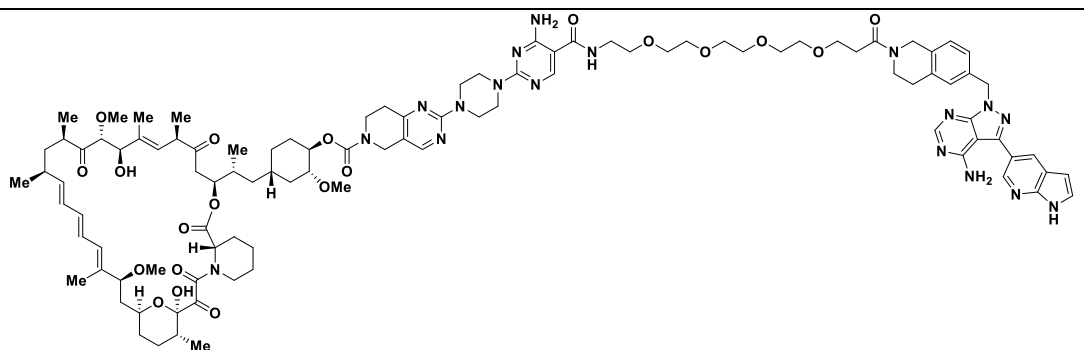
Ejemplo 106



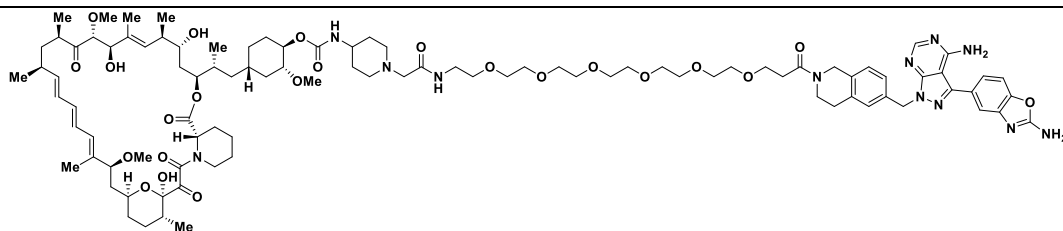
Ejemplo 107



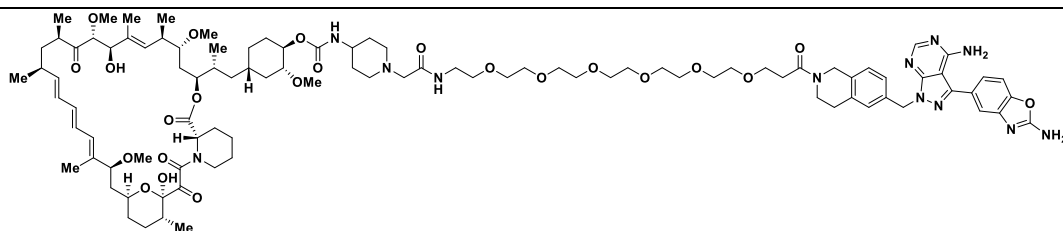
Ejemplo 108



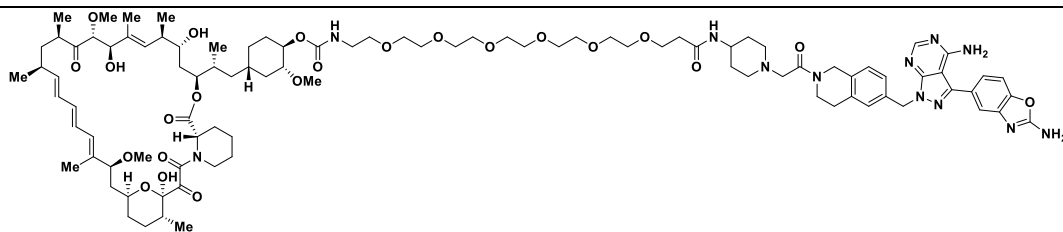
Ejemplo 109



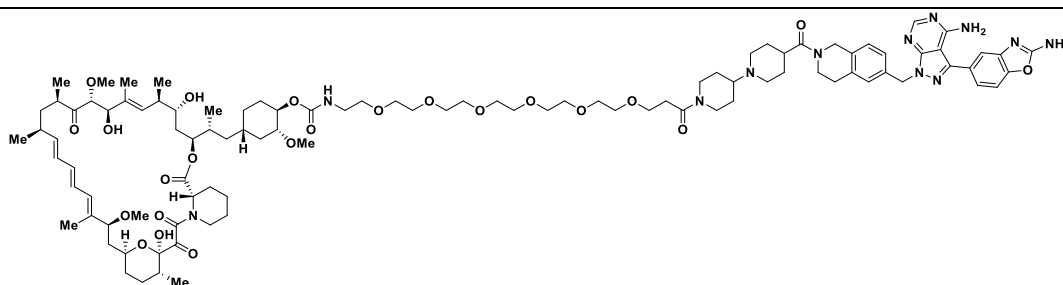
Ejemplo 110



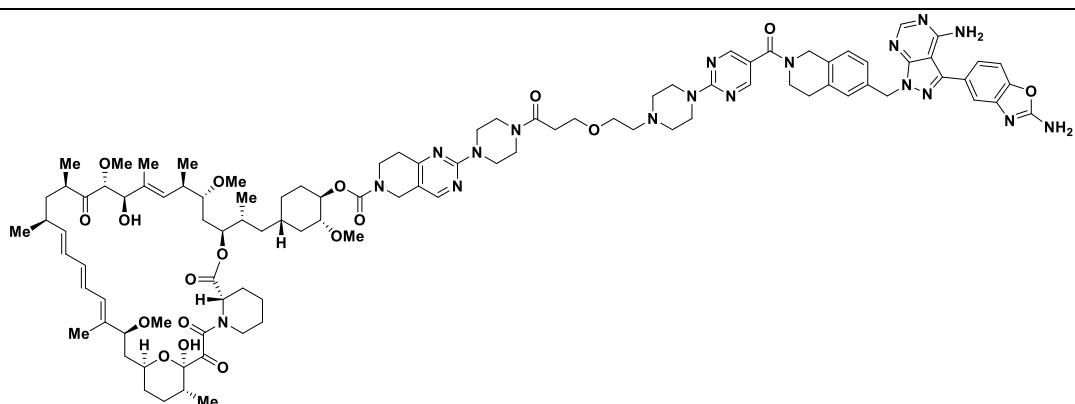
Ejemplo 111



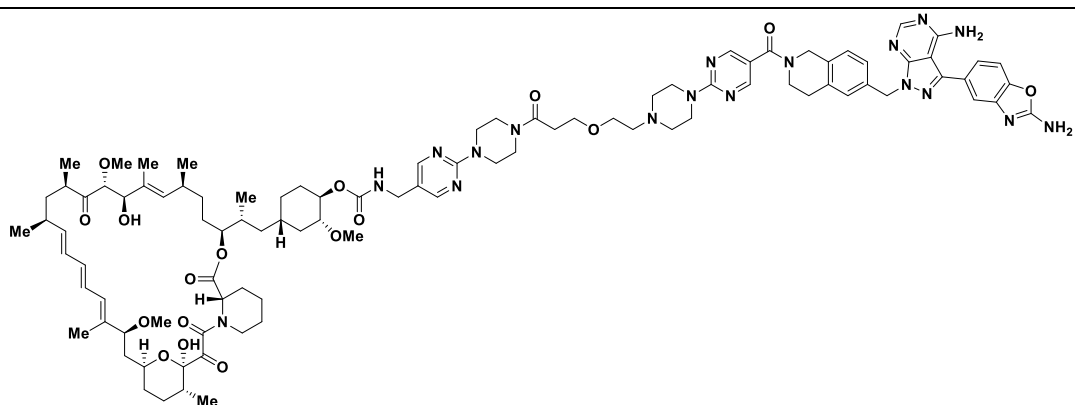
Ejemplo 112



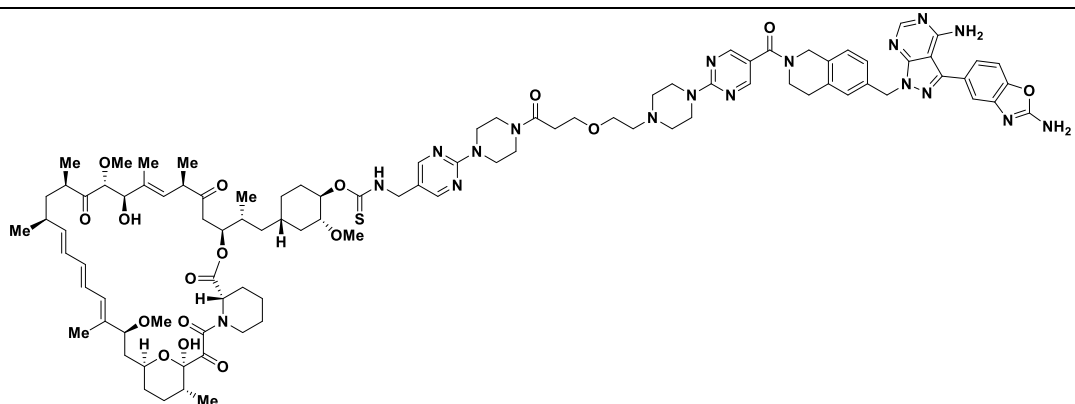
Ejemplo 113



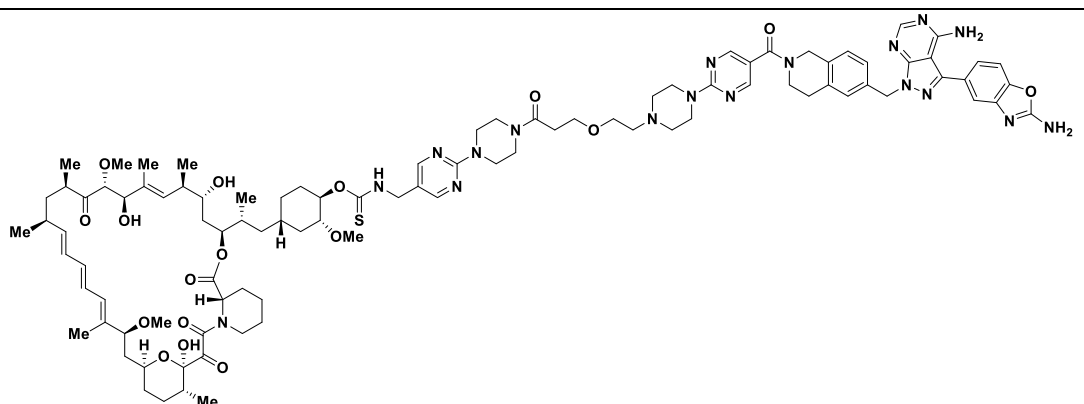
Ejemplo 114



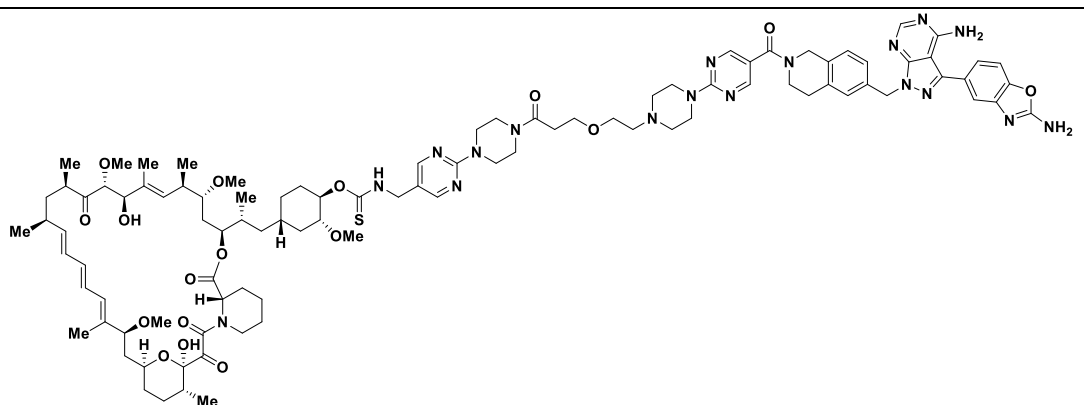
Ejemplo 115



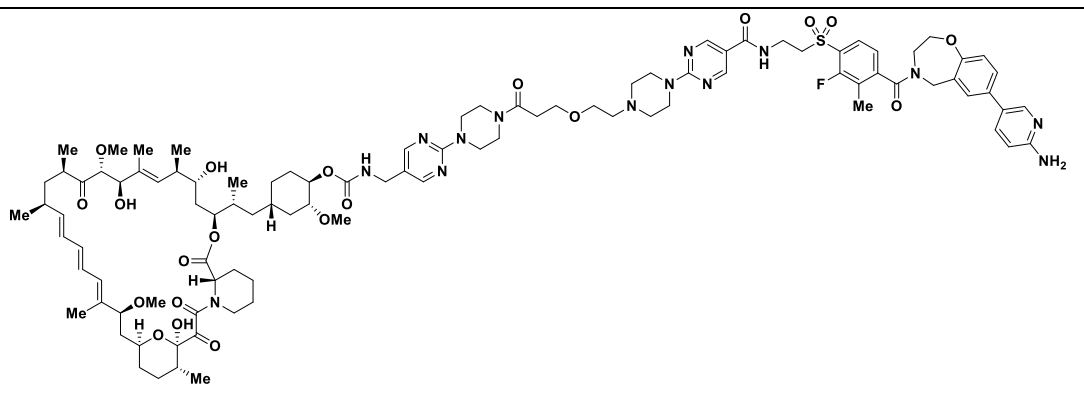
Ejemplo 116



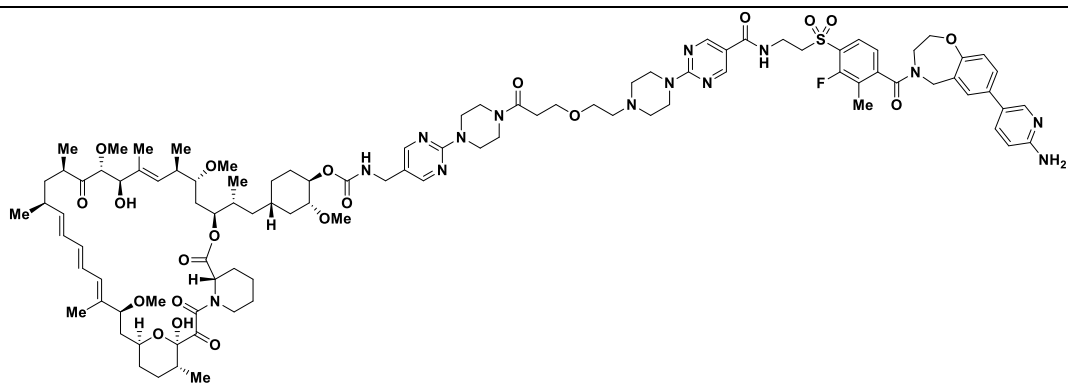
Ejemplo 117



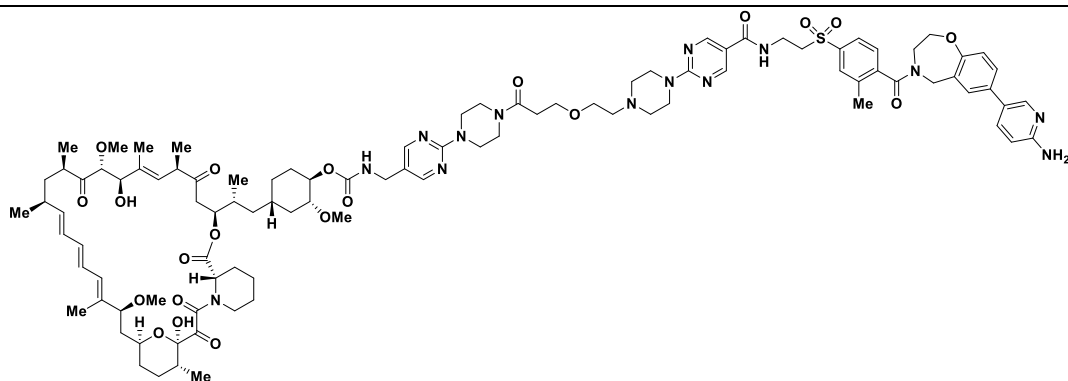
Ejemplo 118



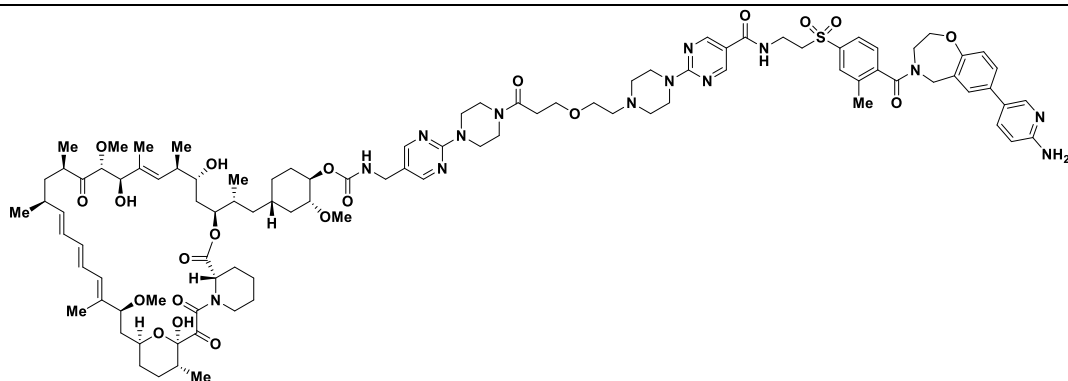
Ejemplo 119



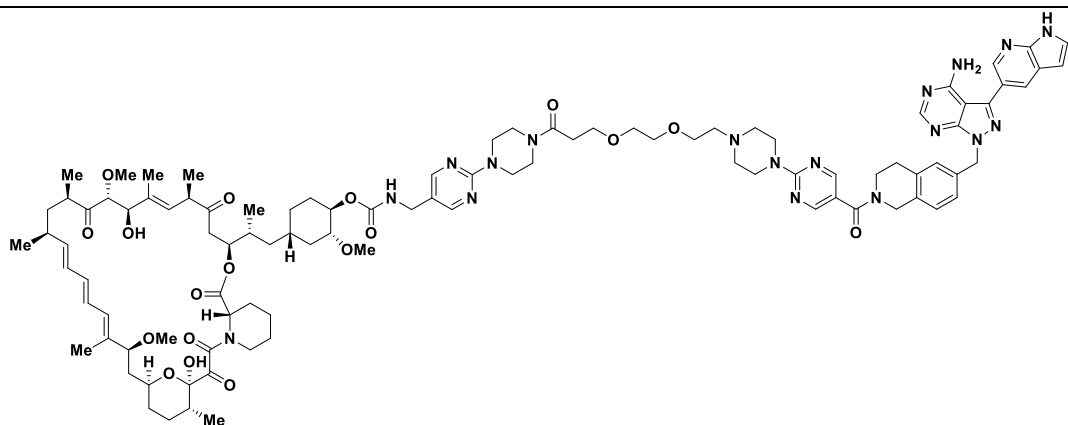
Ejemplo 120



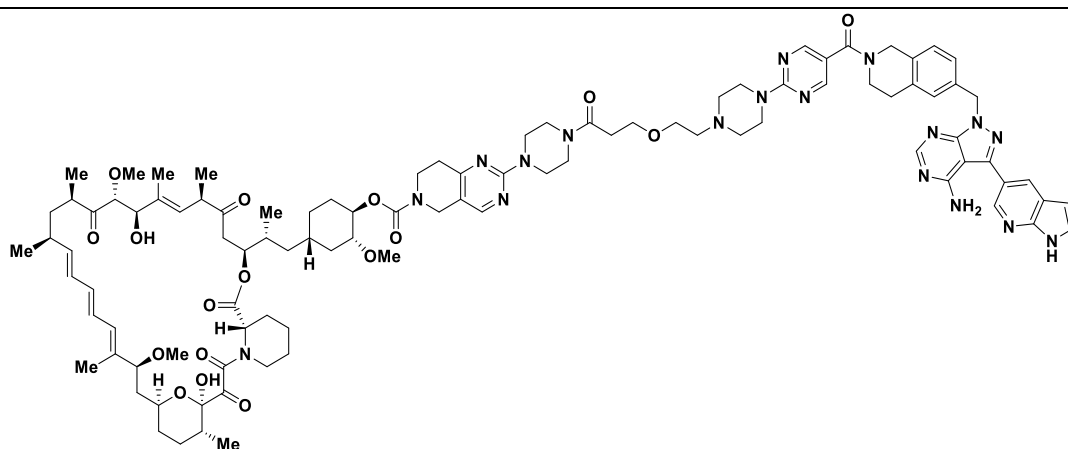
Ejemplo 121



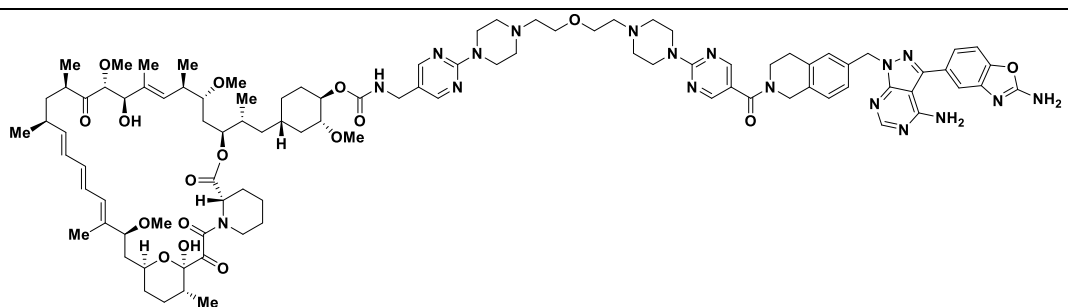
Ejemplo 122



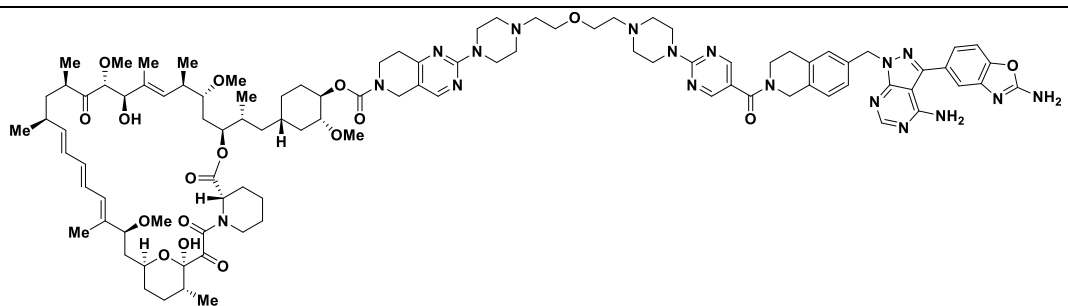
Ejemplo 123



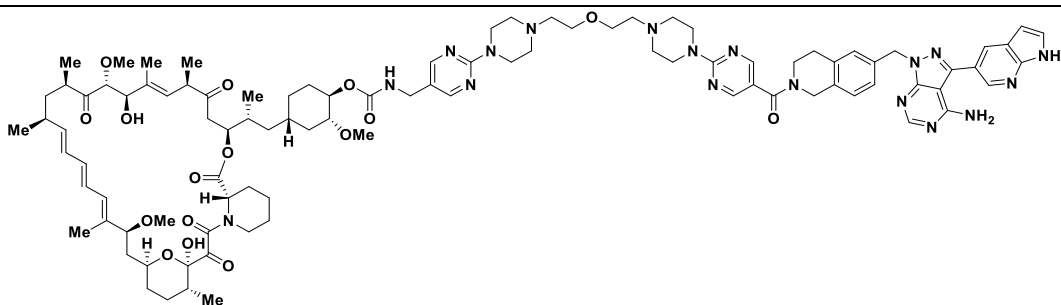
Ejemplo 124



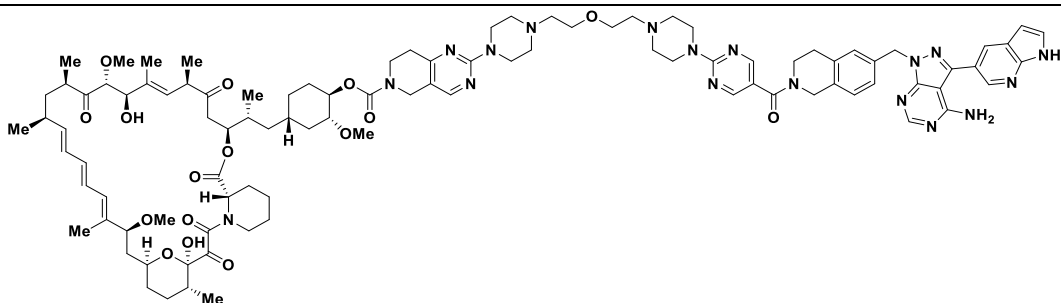
Ejemplo 125



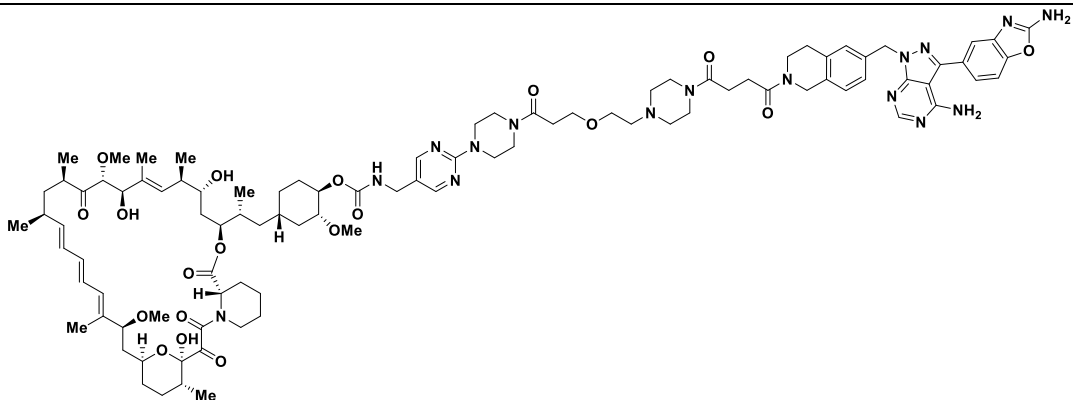
Ejemplo 126



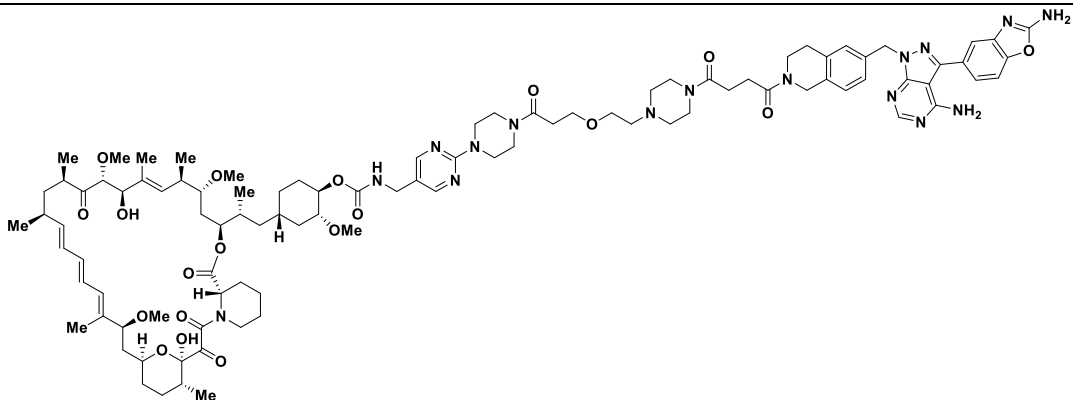
Ejemplo 127



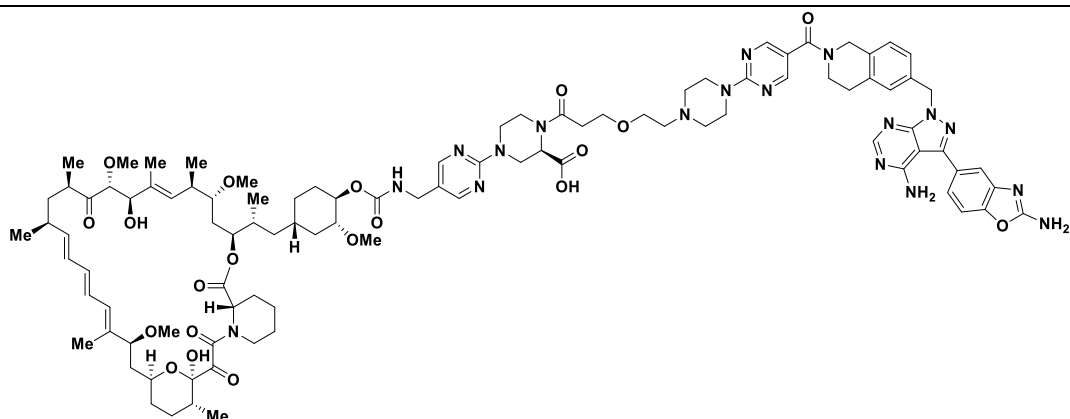
Ejemplo 128



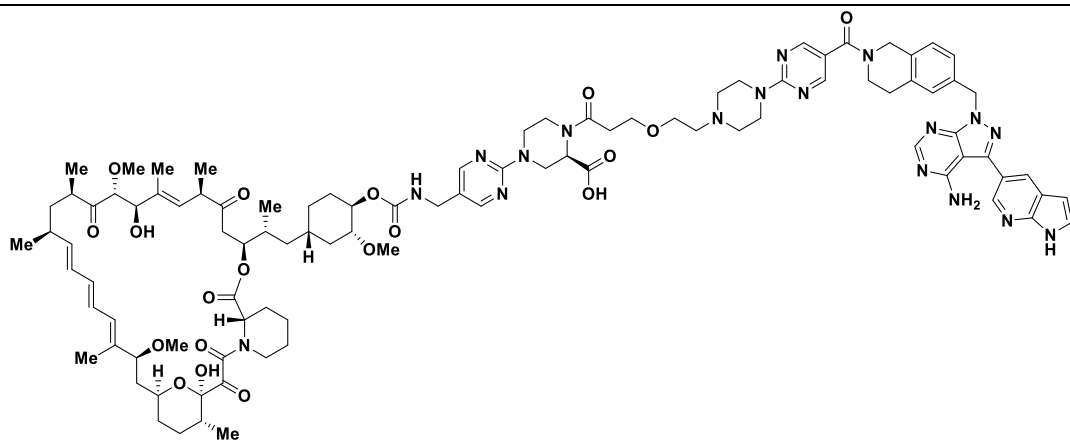
Ejemplo 129



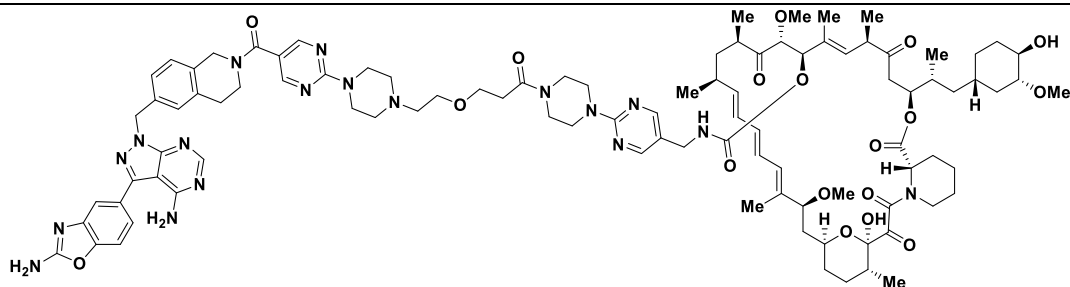
Ejemplo 130



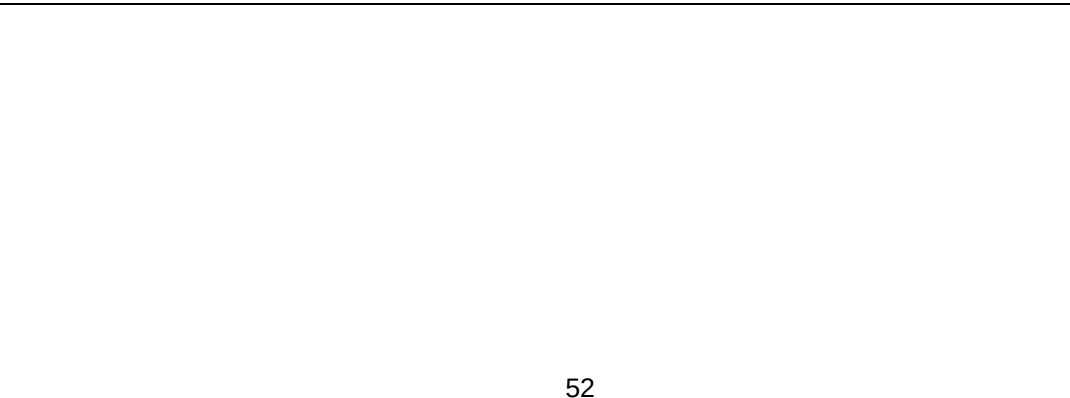
Ejemplo 131

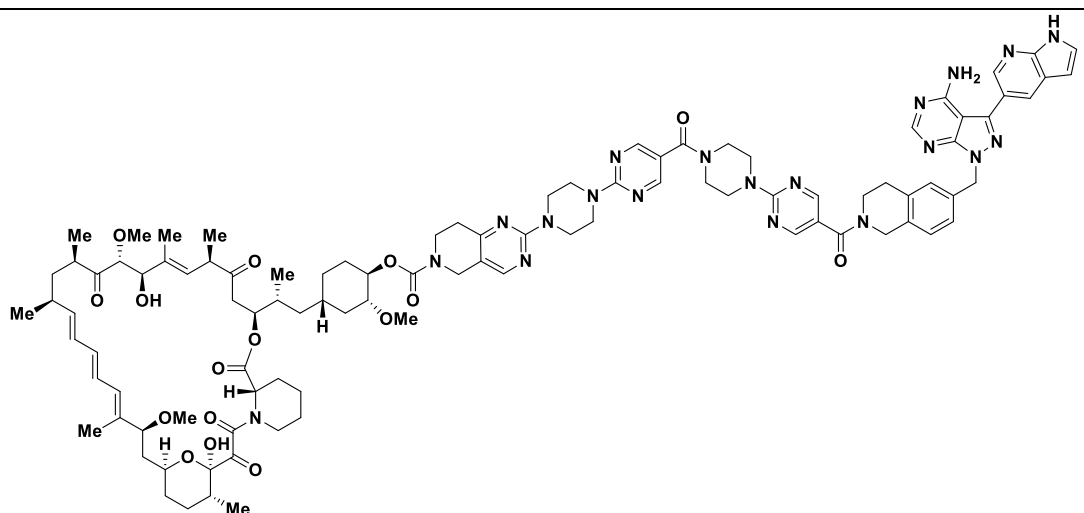


Ejemplo 132

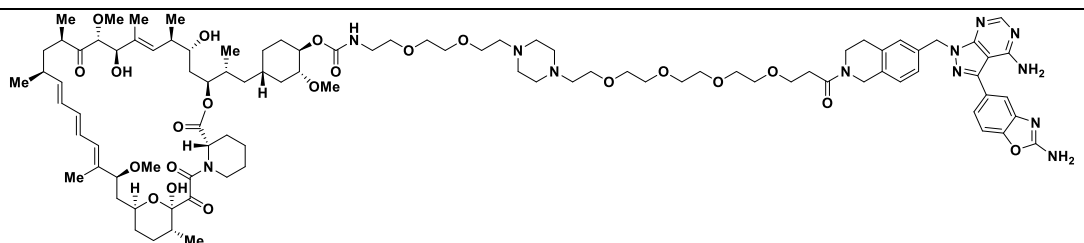


Ejemplo 133





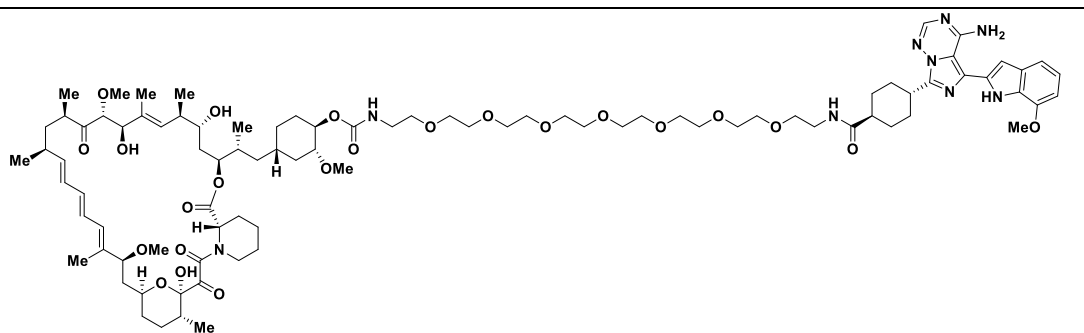
Ejemplo 134



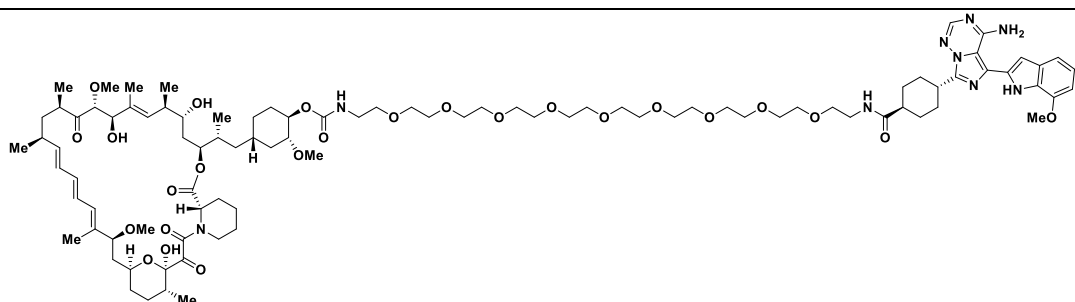
Ejemplo 135

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo.

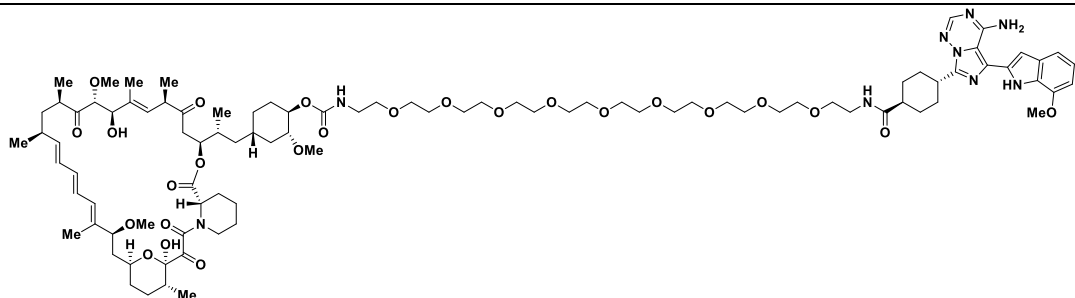
71. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE está seleccionado entre el grupo que consiste en:



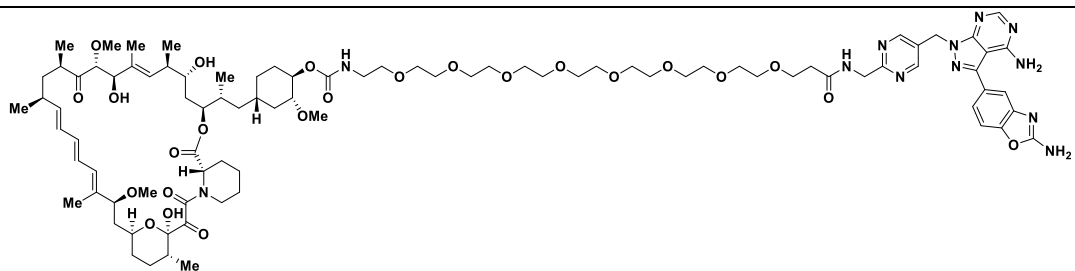
Ejemplo 136



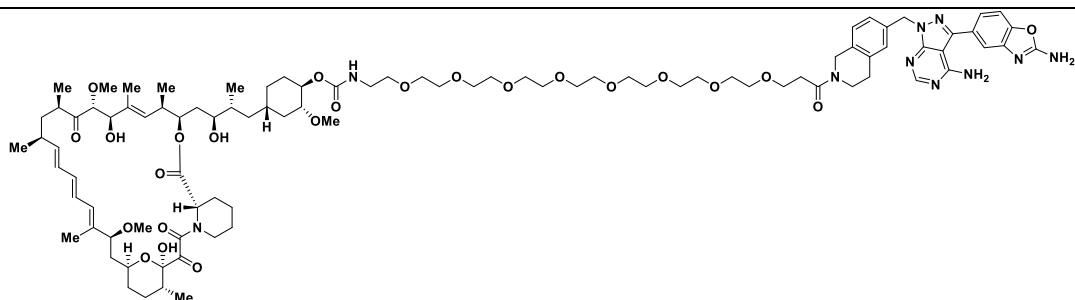
Ejemplo 137



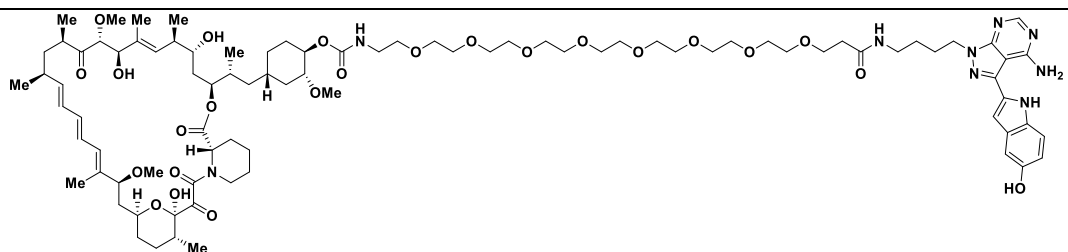
Ejemplo 138



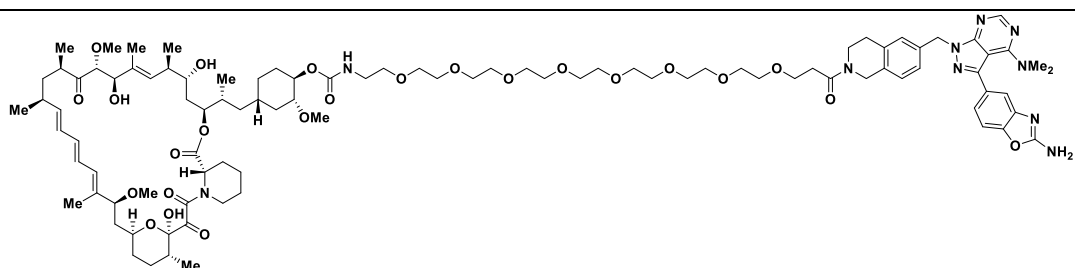
Ejemplo 139



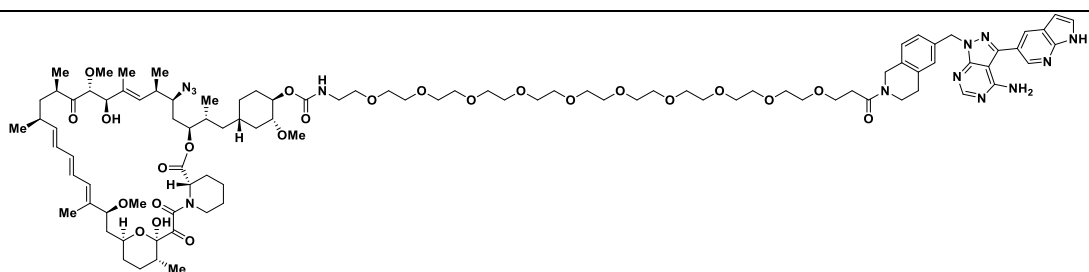
Ejemplo 140



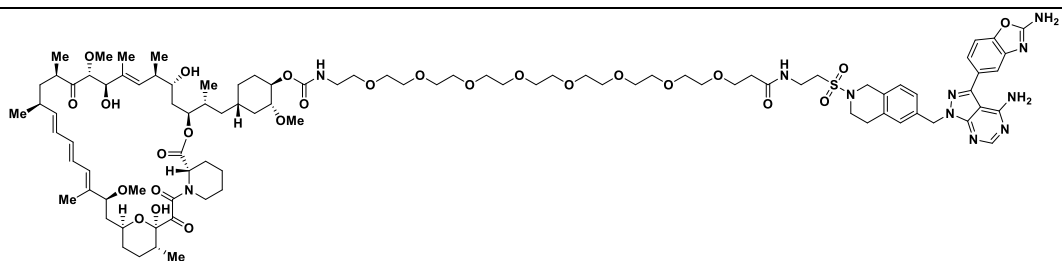
Ejemplo 141



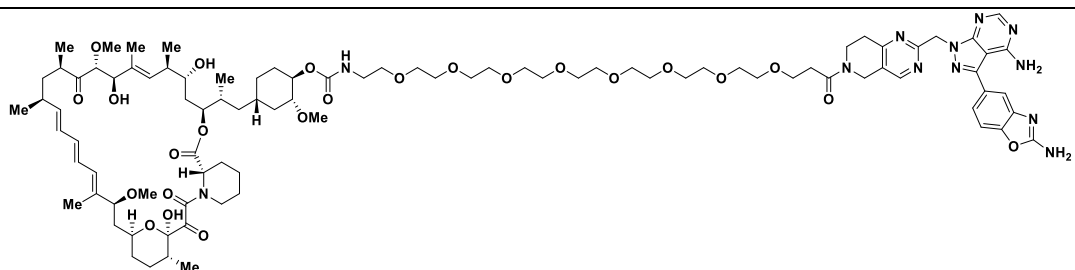
Ejemplo 142



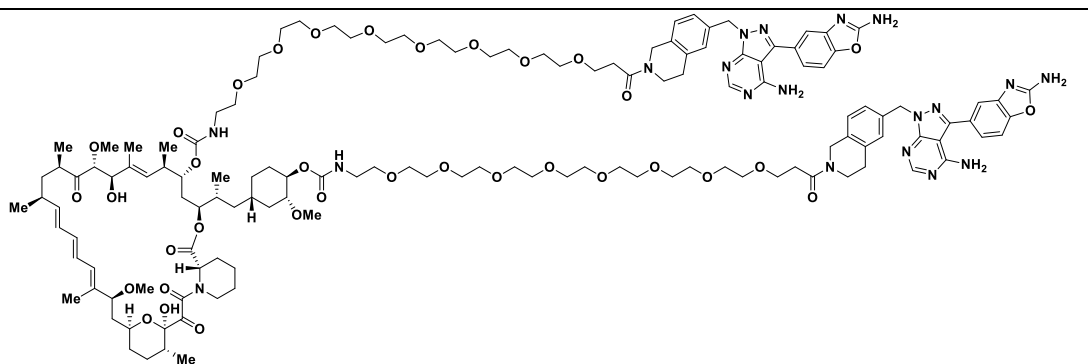
Ejemplo 143



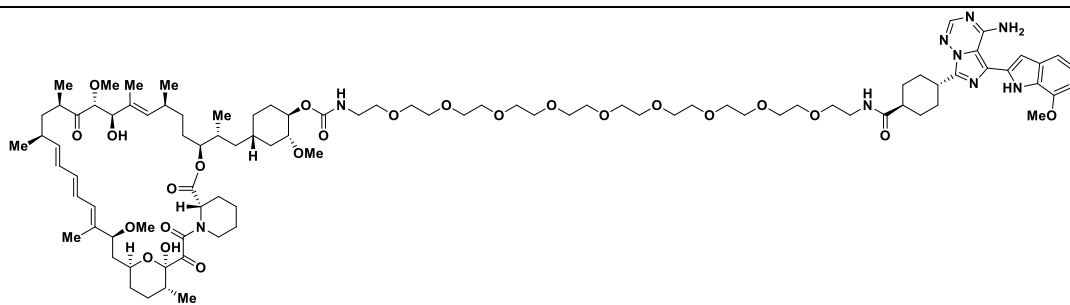
Ejemplo 144



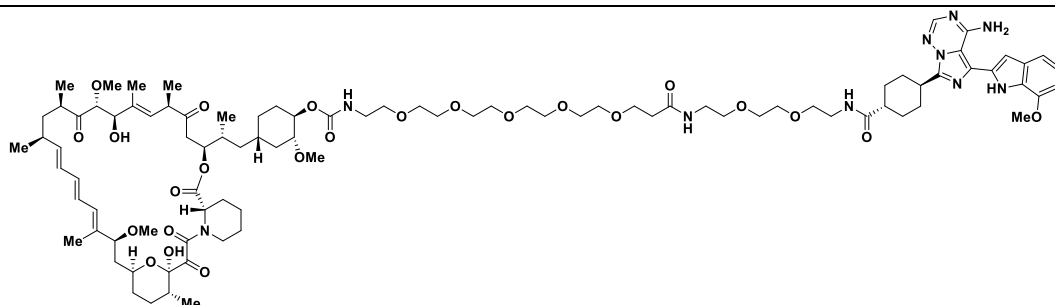
Ejemplo 145



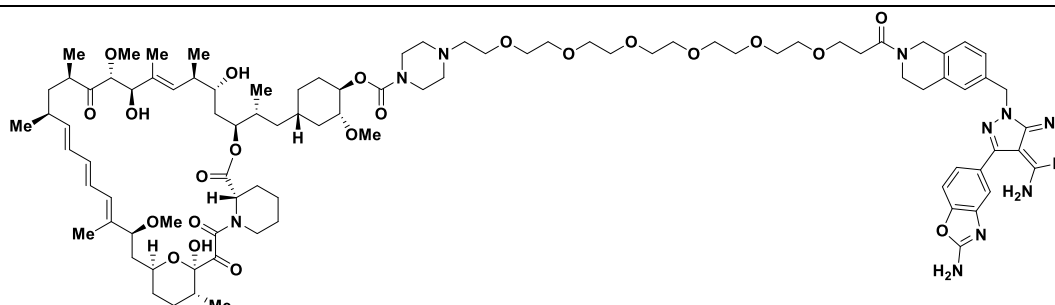
Ejemplo 146



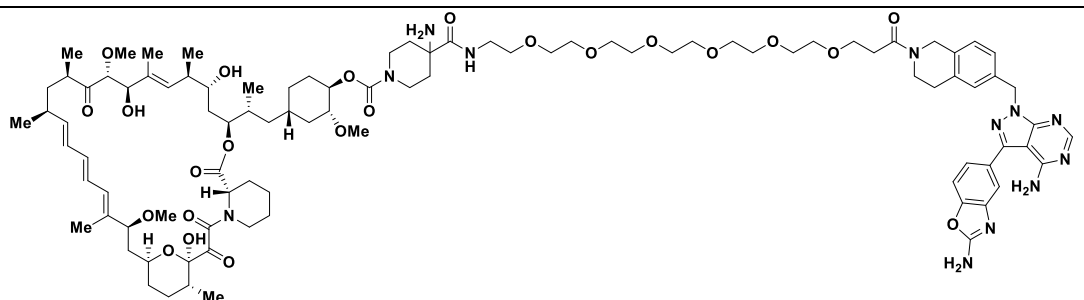
Ejemplo 147



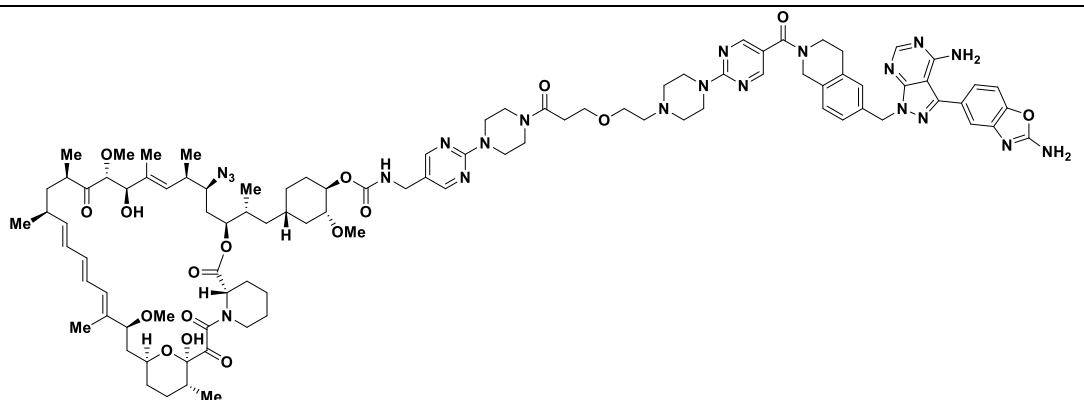
Ejemplo 148



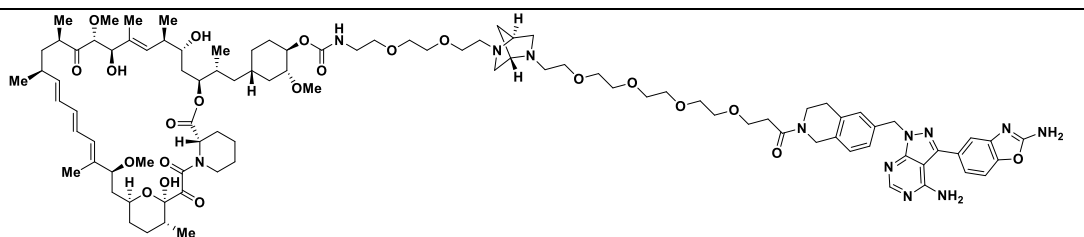
Ejemplo 149



Ejemplo 150



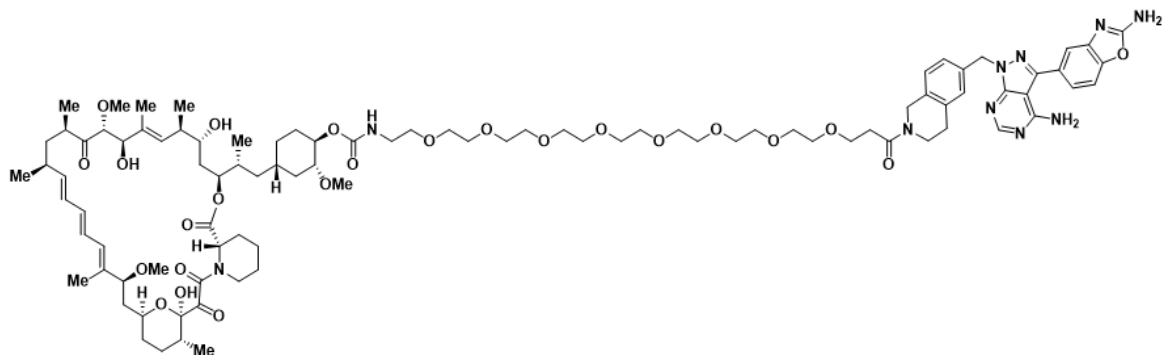
Ejemplo 151



Ejemplo 152

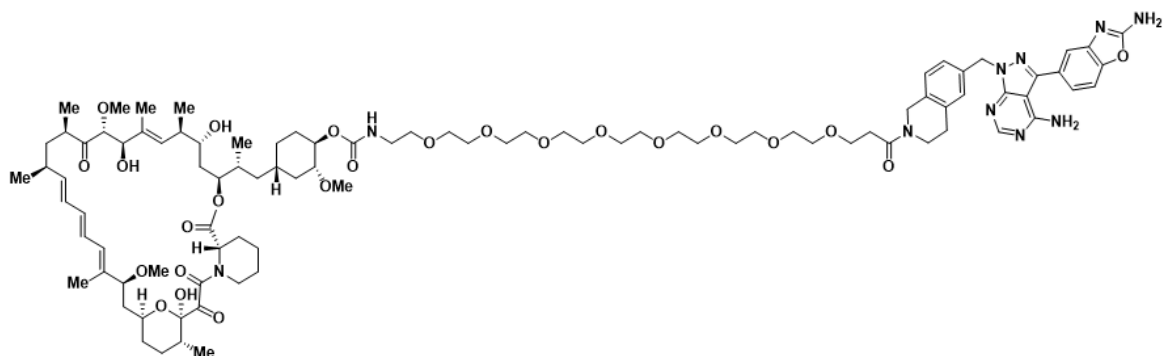
o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo.

72. Un compuesto que tiene la fórmula



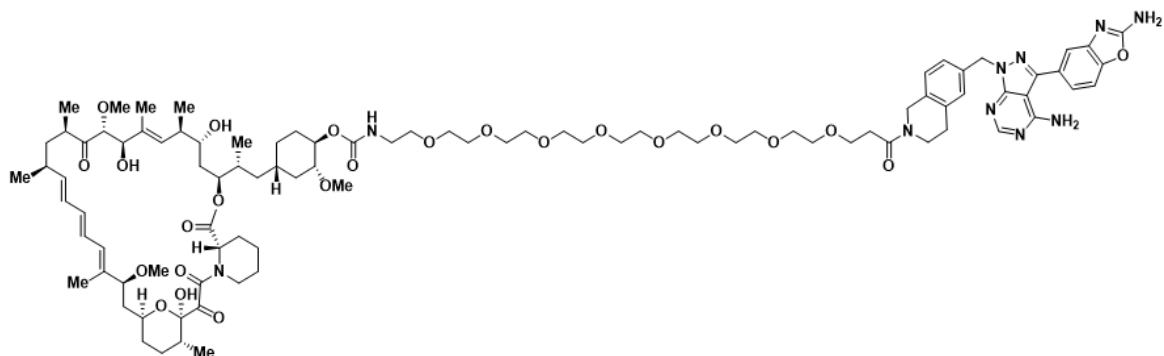
o un estereoisómero del mismo.

73. Un compuesto que tiene la fórmula



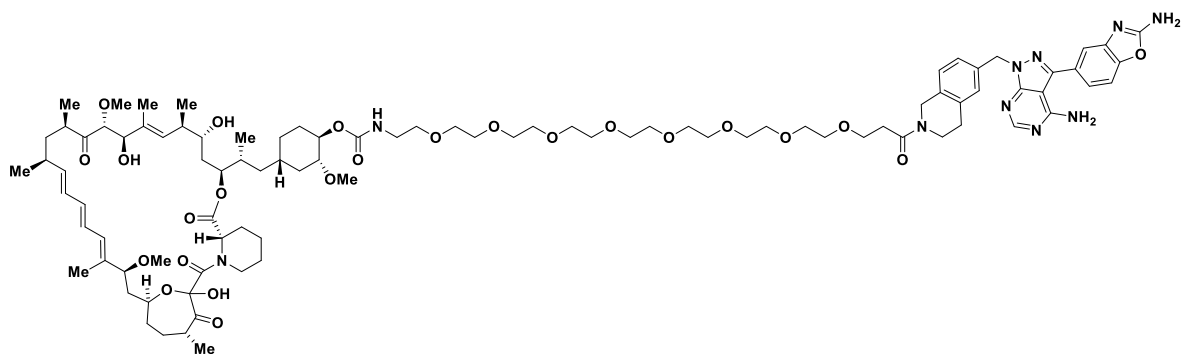
o un tautómero del mismo.

74. Un compuesto que tiene la fórmula



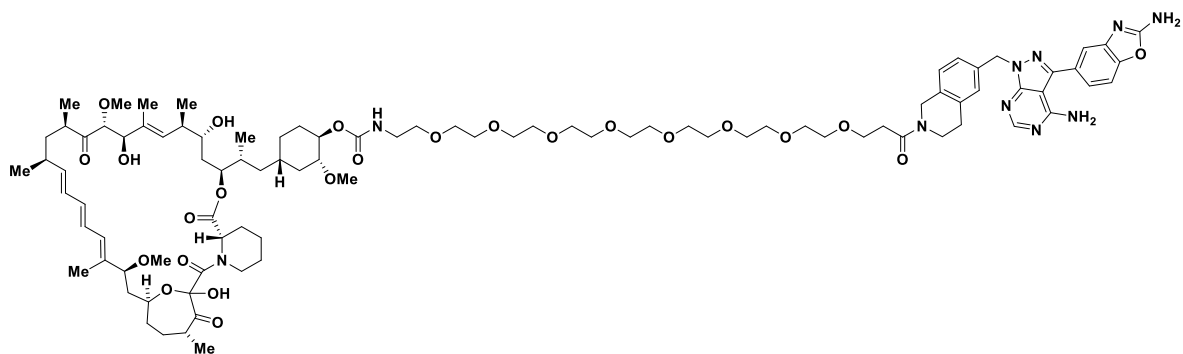
o un isómero de oxepano del mismo.

75. Un compuesto que tiene la fórmula



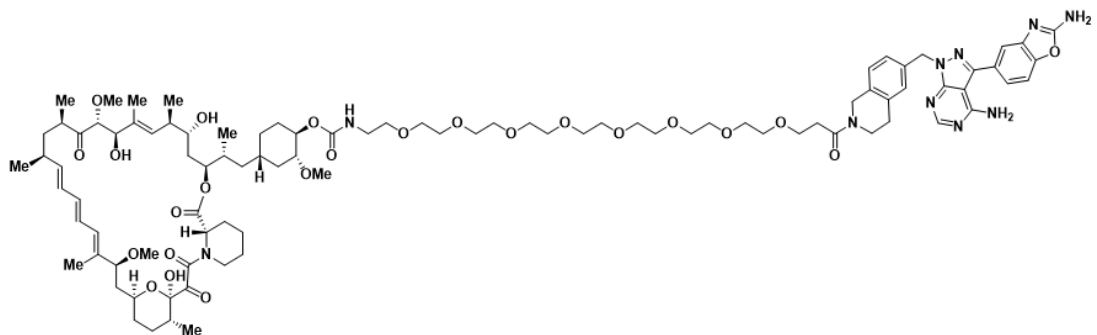
o un estereoisómero del mismo.

76. Un compuesto que tiene la fórmula

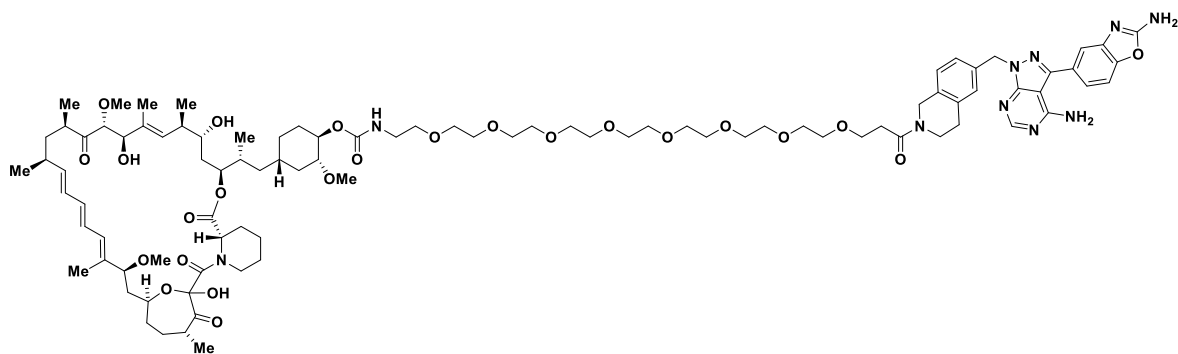


o un tautómero del mismo.

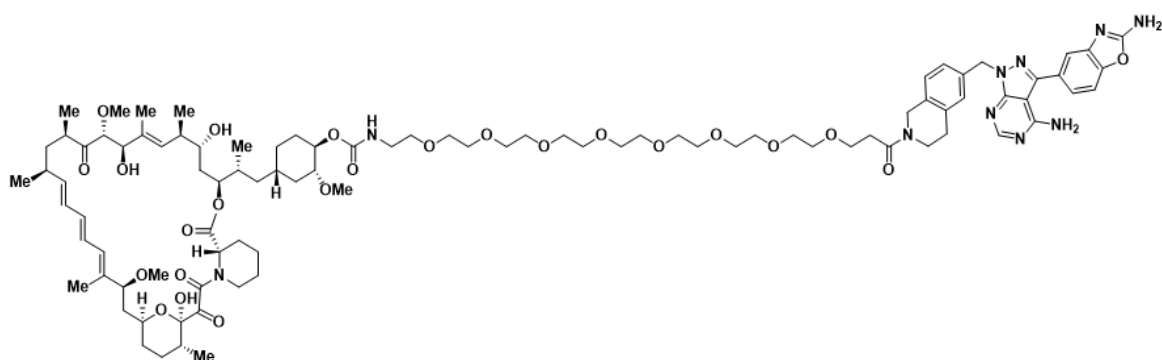
77. Un compuesto que tiene la fórmula



78. Un compuesto que tiene la fórmula

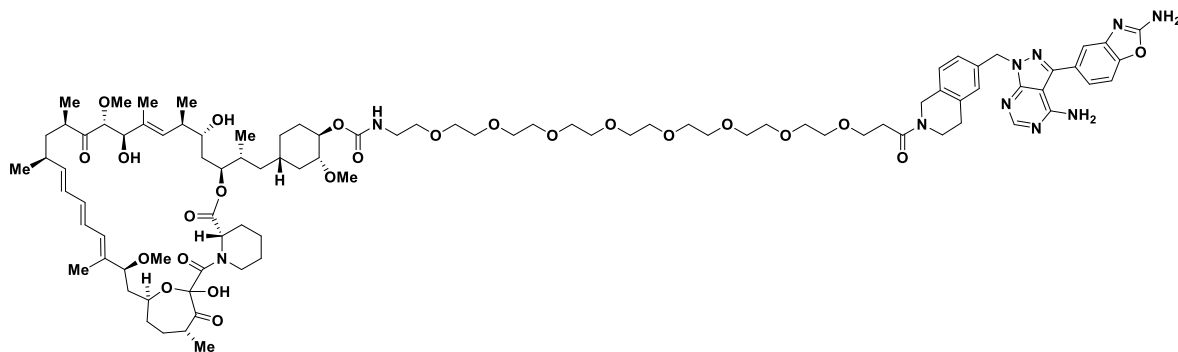


79. Una composición que comprende una mezcla de



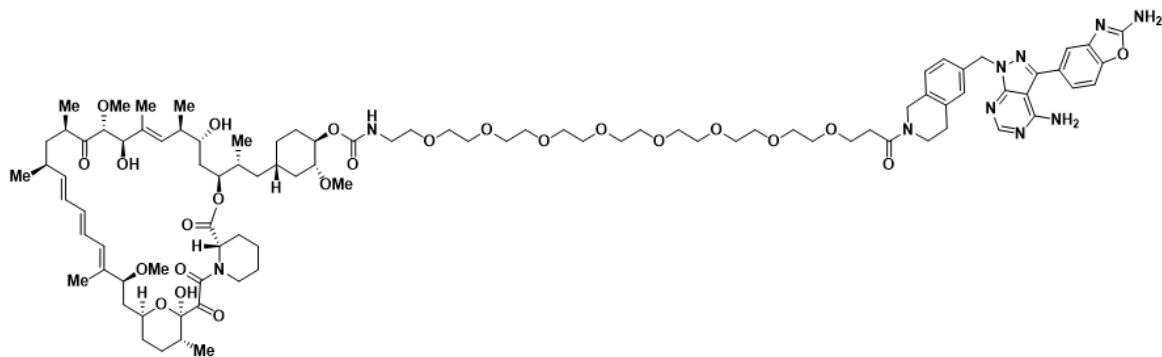
o un estereoisómero o tautómero del mismo

y

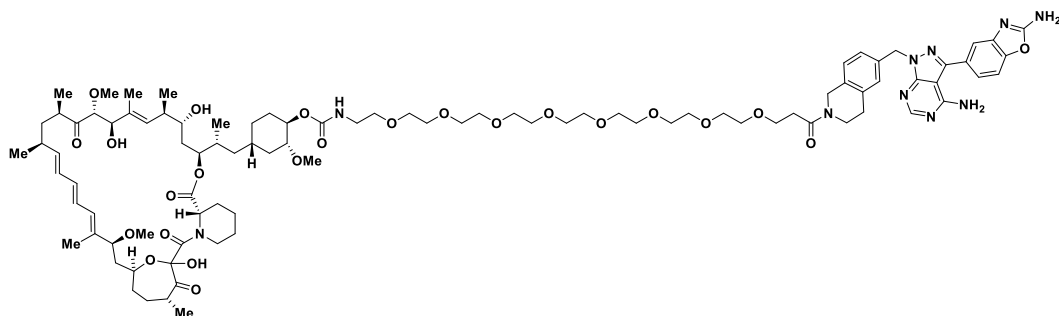


o un estereoisómero o tautómero del mismo.

80. Una composición que comprende una mezcla de



y



81. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-80, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o isómero de oxepano del mismo, y por lo menos uno entre un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0013865

Recibo: 23-161281

Fecha: 23/03/2023

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Pago PSE No: 806643

CUS: 1985468589

Patente PCT

ANÁLOGOS DE RAPAMICINA LIGADOS A C40, C28 Y C-32 COMO INHIBIDORES DE MTOR

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 1,521,500