

P-2021/15486

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0008224**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN 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 AMGEN INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **12947** notificado electrónicamente el 1 de agosto de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veinte y nueve (29) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 26 de enero de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se eliminaron las reivindicaciones 4, 11, 26 y 30. También se ajustó la numeración y la dependencia de las demás reivindicaciones.
- 1.2 En la reivindicación 1 se limitó la definición de R^1 , R^2 , R^6 y R^x .
- 1.3 Las reivindicaciones 2, 3, 5-10, 12-25, 27-29, 31 y 32 se modificaron de modo que se respete la dependencia con la reivindicación 1 y su gramática.
- 1.4 Se eliminó la columna "Ej. #" en la antigua reivindicación 31 (nueva reivindicación 27).

- 1.5 Se agrego la nueva reivindicación 28, esta reivindicación encuentra soporte en la antigua reivindicación 31 y en los ejemplos de la solicitud como fue presentada.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas en la descripción originalmente presentada, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

3. Título

El examinador señala que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, de acuerdo con lo establecido en el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Al respecto, me permito manifestar que el solicitante desea modificar el título de la solicitud por el siguiente: "COMPUESTOS DERIVADOS DE N-(PIRIMIDIN-4-IL)BENZAMIDA O N-(PIRIDIN-4-IL)BENZAMIDA COMO MODULADORES KIF18A".

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 presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1** El examinador asegura que *"las reivindicaciones 1 a 6, 16, 21 a 24 y 32, no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, R11, R12, R10a, R10b, R10c, R10d, R10e, R10f, R10g, R10h, R10i, y R10j, R10k, R10l, R11a, R12a, R13a, R4b, R8b, R10l, R11b, R12b, y R13b comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción"*.

Sin estar de acuerdo con el examinador, pero con el propósito de promover la continuidad del proceso, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 1 ha sido modificada a fin de incluir definiciones más limitadas de los sustituyentes R¹ a R⁹ y R^x, de acuerdo con lo establecido en las anteriores reivindicaciones 26 y 30 (cuya claridad y concisión no fue objetada por el examinador), restringiendo así su alcance.

- 4.2** Asimismo, el examinador señala que *"las reivindicaciones 1 a 6, 16, 21 a 24 y 32 no están debidamente sustentadas en la descripción por las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, R11, R12, R10a, R10b, R10c, R10d, R10e, R10f, R10g, R10h, R10i, y R10j, R10k, R10l, R11a, R12a, R13a, R4b, R8b, R10l, R11b, R12b, y R13b no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados"*.

A este respecto, se hace notar nuevamente la drástica limitación realizada en el alcance de las reivindicaciones, con la cual puede considerarse como superada la objeción del señor examinador.

- 4.3** Por otra parte, el examinador informa que *"la reivindicación 31 hace referencia a la descripción o a los dibujos, según la expresión "Ej. N°". Se sugiere eliminar la referencia a la descripción, a los dibujos o a las tablas"*.

En este sentido, el solicitante ha decidido seguir las amables sugerencias del señor examinador, eliminando la columna que hacía referencia a los números de los ejemplos en la reivindicación correspondiente.

- 4.4** Por último, el examinador informa que *"el capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que las definiciones para los sustituyentes R1 a*

R9 y Rx del compuesto de fórmula (I) no son específicas lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger”.

Como se mencionó previamente, las reivindicaciones adjuntas han sido drásticamente limitadas por medio de la definición de los sustituyentes R¹ a R⁹ y R^x de manera específica, con lo cual se considera que la objeción ha sido superada.

5. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, por medio de la limitación de los sustituyentes R¹ a R⁹ y R^x, que corresponden a una razonable generalización de aquellos compuestos ejemplificados en la descripción.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

6. Nivel inventivo

Además, el examinador señala que las antiguas reivindicaciones 1-32 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento **D1** (WO2011085261).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “*se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta

que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en el documento D1, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

Ahora bien, en este caso particular, el examinador, *"D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de biaril-amida sustituidos para el tratamiento del cáncer (Resumen; Pág. 39-46, Ej. 42; reivindicaciones 1, 11, 21-23)."*

Asimismo, el examinador indica que *"La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el anillo sustituido de piridina o pirimidina unido a benzamida sustituida"*

De otro lado, el examinador menciona que *"No hay evidencia de que el incluir específicamente el anillo sustituido de piridina o pirimidina unido a benzamida sustituida proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la actividad para el tratamiento del cáncer ya había sido prevista en dicho documento (Resumen)"*

Y también advierte que *"Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?"*

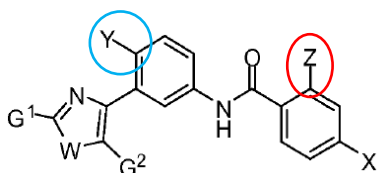
Posteriormente, el examinador indica que *"(...)el incluir el anillo sustituido de piridina o pirimidina unido a benzamida sustituida no constituye un efecto inesperado, toda vez que D1 ya anticipaba la actividad contra el cáncer, además, el anillo de fenilo del documento D1 es bioisótero con el anillo de piridina o pirimidina del compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud que, de hecho, contempla un número muy extenso de alternativas"*

Finalmente, el examinador concluye que "la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo bioisótero en los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia"

La materia reclamada es inventiva a la luz de D1

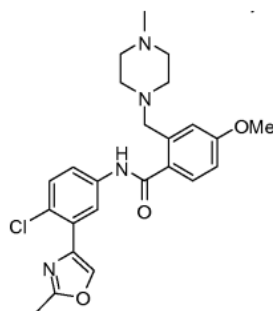
Al respecto, el solicitante desea resaltar en primera medida que, tal como lo indica el título de D1, los compuestos divulgados en D1 tienen un blanco terapéutico diferente (hedgehog), que está asociado con una vía de señalización diferente. D1 ni siquiera menciona KIF18A, por lo que una persona normalmente versada en la materia no se habría referido a D1 para llegar a los inhibidores de KIF18A como se reclaman actualmente. Por lo tanto, la selección de este documento por parte del examinador demuestra que se empleó una aproximación retrospectiva a la hora de evaluar el nivel inventivo de la solicitud.

Ahora bien, incluso si la persona normalmente versada en la materia, a pesar de la diferencia en los problemas técnicos que se abordan en D1 y la presente solicitud, considerara de alguna manera las enseñanzas de D1, no habría sido obvio modificar esos compuestos para obtener los compuestos reivindicados, debido a las diferencias estructurales significativas que se exploran a continuación. Con referencia a la Fórmula (I) de D1 reproducida a continuación, una persona normalmente versada habría tenido que, al menos, reemplazar C-Y (azul) con N y C-Z (rojo) con piperidinilo unido a N.



Fórmula I de D1

Sin embargo, D1 no enseña ni sugiere realizar estas modificaciones. En cambio, D1 requiere que ambos anillos unidos al grupo amida sean fenilo, lo que efectivamente impide formar uno de los anillos piridinilo o pirimidilo. Además, todos los compuestos D1 que presentan una estructura de heterociclilo en su posición Z, incluido el Ejemplo 42 identificado en el Oficio No. 12947, presentan un espaciador de metileno entre la estructura de heterociclilo y el resto de la molécula, lo que evita de manera efectiva tener una estructura de heterociclilo piperidinilo directamente unido en la posición correspondiente:



Ejemplo 42 de D1

D1 no proporciona ninguna motivación para realizar todos los cambios estructurales que habrían sido necesarios para diseñar los compuestos reivindicados y no ofrece ninguna expectativa de que hacerlo produciría inhibidores de KIF18A. En consecuencia, no habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia llegar a los compuestos reivindicados basados en D1 sin usar las enseñanzas de la presente solicitud, esto es, sin hacer uso de la retrospectiva.

Por todas las razones anteriores, cada una de las nuevas reivindicaciones es nueva e inventiva a la luz de D1.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

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

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera

suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y

- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

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

8. Anexos

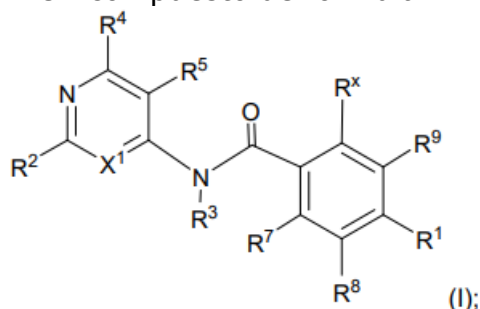
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinte y nueve (29) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

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 fórmula I:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X¹ es N o -CR⁶;

R¹ es -CN, o un grupo -Z-R¹² en el que Z es -alc C₀₋₄-, -NR¹¹SO₂-, -SO₂NR¹¹-, S(=O)(=NH)-, -SO₂-, C₀₋₄alc-O-, -(C=O)-, o - (C=O)NR¹¹

R² es halo o un grupo -Y-R¹³, en el que Y es -alc C₀₋₄-, NH-(CH₂)₀₋₄, o -O-alc C₀₋₄;

R³ es H;

R⁴ es H, R^{4a} o R^{4b};

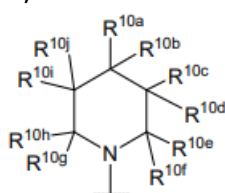
R⁵ es H;

R⁶ es H o halo;

R⁷ es H o halo;

R⁸ es H, halo, alc C₁₋₈, -OH, o -O-R^{8b};

R⁹ es H;



R_x es

Cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, halo, R^{10k}, o R^{10l};

o alternatively, cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b}, pareja R^{10c} y R^{10d}, pareja R^{10e} y R^{10f}, pareja R^{10g} y R^{10h}, o pareja R¹⁰ⁱ y R^{10j}, independientemente, se pueden combinar con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, 6 miembros formando un ciclo espiro con el anillo Rx; en el que dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre el grupo que consiste de O y S, y además en el que dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo consistiendo de F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -ORa, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -NRaRa, y oxo;

R¹¹ es H, R^{11a}, o R^{11b};

R¹² es H, R^{12a}, o R^{12b};

R¹³ es R^{13a} o R^{13b};

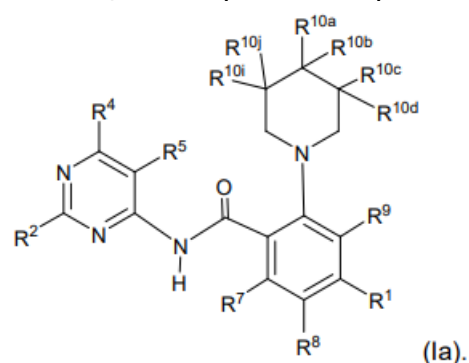
R^{4a}, R^{10k}, R^{11a}, R^{12a}, y R^{13a} son independientemente, en cada caso, un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre el grupo que consiste de O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que

consiste de F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -ORa, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)Rb, -C(=O)ORa, -C(=O)NRaRa, -C(=NRa)NRaRa, -OC(=O)Rb, -OC(=O)NRaRa, -O alc C₂₋₆NRaRa, -Oalc C₂₋₆ORa, -SRa, -S(=O)Rb, -S(=O)₂Rb, -S(=O)₂NRaRa, -NRaRa, -N(Ra)C(=O)Rb, -N(Ra)C(=O)ORb, -N(Ra)C(=O)NRaRa, -N(Ra)C(=NRa)NRaRa, -N(Ra)S(=O)₂Rb, -N(Ra)S(=O)₂NRaRa, -NRaalC C₂₋₆NRaRa, -NRaalC C₂₋₆ORa, -alc C₁₋₆NRaRa, -alc C₁₋₆ORa, -alc C₁₋₆N(Ra)C(=O)Rb, -alc C₁₋₆OC(=O)Rb, -alc C₁₋₆C(=O)NRaRa, -alc C₁₋₆C(=O)ORa, R¹⁴, y oxo;

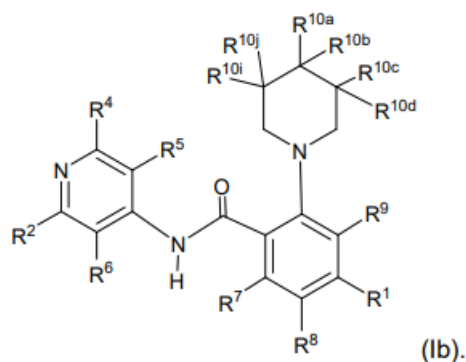
R^{4b}, R^{8b}, R¹⁰ⁱ, R^{11b}, R^{12b}, y R^{13b} se seleccionan independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, -ORa, -Ohaloalc C₁₋₄, y CN; R¹⁴ es independientemente, en cada caso, un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomo seleccionados entre el grupo que consiste de O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -ORa, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)Rb, -C(=O)ORa, -C(=O)NRaRa, -C(=NRa)NRaRa, -OC(=O)Rb, -OC(=O)NRaRa, -Oalc C₂₋₆NRaRa, -Oalc C₂₋₆ORa, -SRa, -S(=O)Rb, -S(=O)₂Rb, -S(=O)₂NRaRa, -NRaRa, -N(Ra)C(=O)Rb, -N(Ra)C(=O)ORb, -N(Ra)C(=O)NRaRa, -N(Ra)C(=NRa)NRaRa, -N(Ra)S(=O)₂Rb, -N(Ra)S(=O)₂NRaRa, -NRaalC C₂₋₆NRaRa, -NRaalC C₂₋₆ORa, -alc C₁₋₆NRaRa, -alc C₁₋₆ORa, -alc C₁₋₆N(Ra)C(=O)Rb, -alc C₁₋₆OC(=O)Rb, -alc C₁₋₆C(=O)NRaRa, -alc C₁₋₆C(=O)ORa, y oxo; R^a es independientemente, en cada caso, H o Rb; y

R^b es independientemente, en cada caso, alc C₁₋₆, fenilo o bencilo, en el que el alc C₁₋₆ está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de halo, -OH, -alc OC₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, y -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄; y el fenilo o bencilo está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de halo, alc C₁₋₄, haloalc C₁₋₃, -OH, -Oalc C₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, y -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de formula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



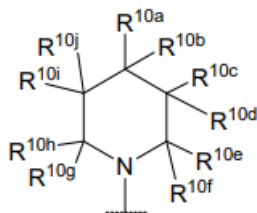
3. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de formula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



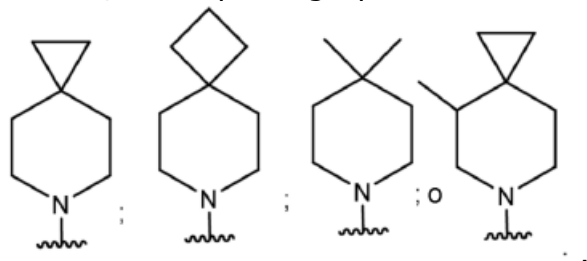
4. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , y R^{10j} es H, halo, alc C_{1-6} , o haloalc C_{1-4} ; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combina con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado de 3, 4 o 5 miembros formando un ciclo espiro con el anillo Rx ; en la que dicho anillo contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre el compuesto de formula (I) O y S.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , y R^{10j} es H, metilo, o etilo; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combina con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo formando un ciclo espiro con el anillo Rx .

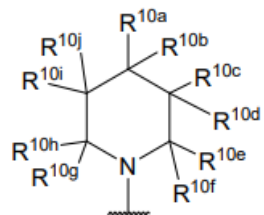
6. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del



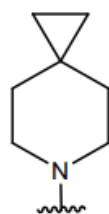
mismo, en el que el grupo es:



7. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del



mismo, en el que el grupo es

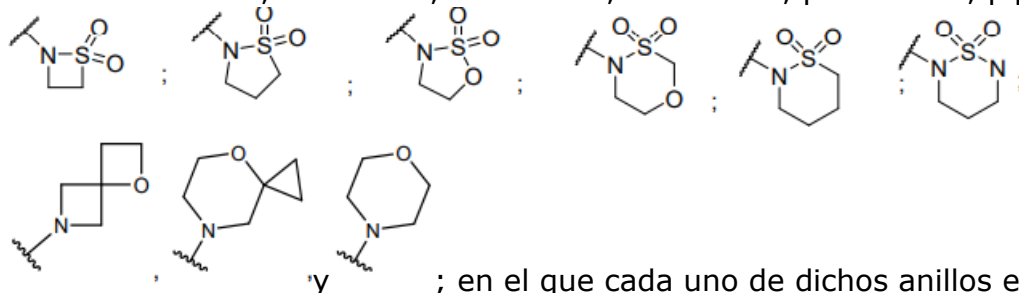


8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-\text{CN}$, o un grupo $-\text{Z}-R^{12}$, en la que Z es un enlace, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, SO_2- , $-(\text{C}=\text{O})-$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$; y

R^{12} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

(a) H;

(b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, azetidinilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo,



; en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de OH, F, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, NH_2 , CN, y oxo; y

(c) alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-\text{CN}$, o un grupo $-\text{Z}-R^{12}$, en el que Z es un enlace, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$; y

(a) R^{12} es H;

(b) R^{12} es oxetanilo o ciclopropilo; o

(c) R^{12} es alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un grupo $-\text{Z}-R^{12}$, en el que Z es $-\text{NHSO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NH}-$; y R^{12} es oxetanilo, ciclopropilo, o alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un grupo $-\text{Z}-R^{12}$, en el que Z es $-\text{NHSO}_2-$ y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es halo o un grupo $-\text{Y}-R^{13}$, en el que Y es un enlace $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_0-4-$, u $-\text{O}-(\text{CH}_2)_0-4-$; y

R^{13} es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o

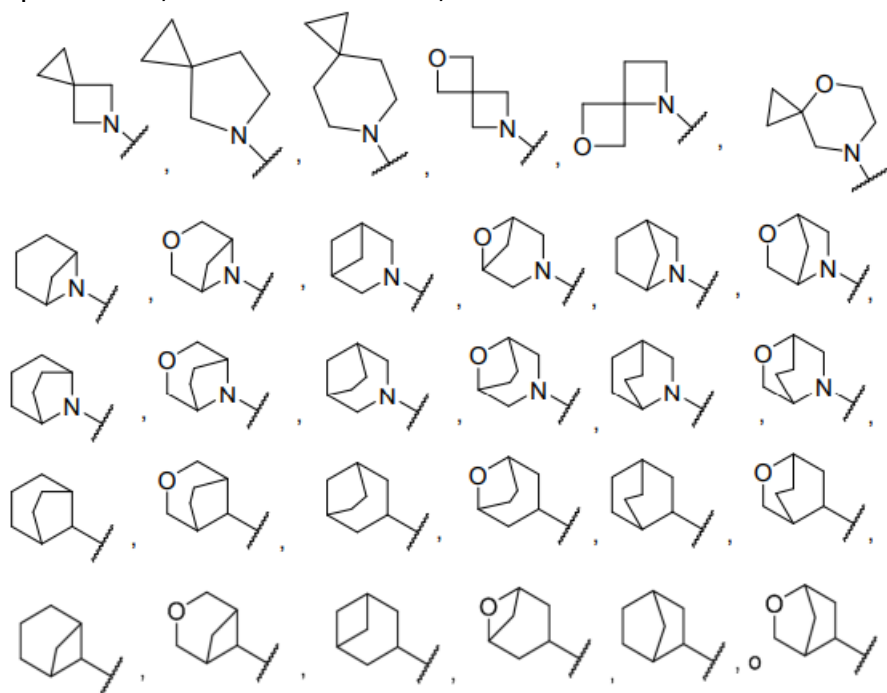
un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3

átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre el grupo que consiste de O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, alc C_{1-6} , haloalc C_{1-4} , $-\text{OH}$, $-\text{Ohaloalc C}_{1-4}$, CN, R^{14} , y oxo; o

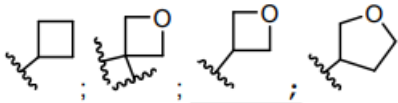
R^{13} es alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{Ohaloalc C}_{1-4}$, y CN.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es un anillo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, o 2 átomos de N y 0 o 1 átomo de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, alc C_{1-6} , haloalc C_{1-4} , -OH, -Ohaloalc C_{1-4} , CN, R^{14} , y oxo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es (a) halo; (b) un grupo $-Y-R^{13}$, en el que Y es un enlace; y R^{13} es morfolinilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo,



en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, metilo, CF_3 , -OH, -OCHF₂, CN, y oxo; o (c) un grupo $-Y-R^{13}$, en el que Y es NH, -O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)-(CH₂)-, o -O-(CH₂)-

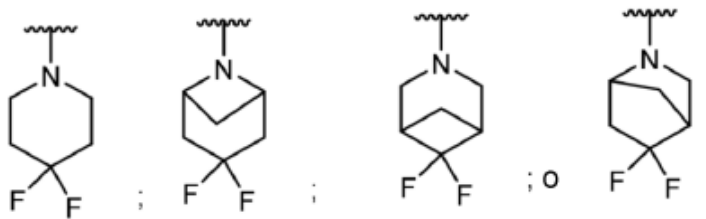
(CH₂)-(CH₂)-, y en el que R^{13} es  o alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, metilo, CF_3 , -OH, y CN.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es morfolinilo o piperidinilo sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, metilo, CF_3 , -OH, -OCHF₂, CN, y oxo.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es morfolinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) metilo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es piperidinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) fluoro.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es



19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es un enlace, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -SO₂-, -(C=O)-, o -(C=O)NH-.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹² es (a) H; (b) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, -OH, y -OCH₃; o (c) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomo seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -alc C₁₋₆OH, -OH, -OCH₃, -NH₂, u oxo.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, o 1,3,4-oxatiazinano.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es (a) H; (b) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH; o (c) ciclopropilo.

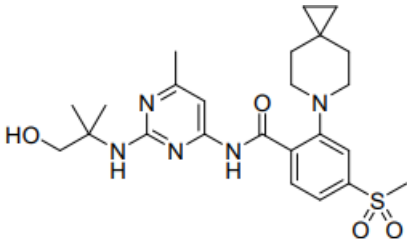
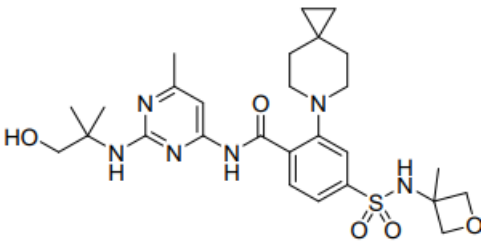
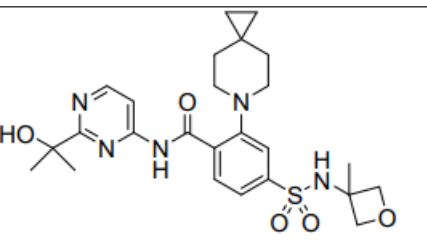
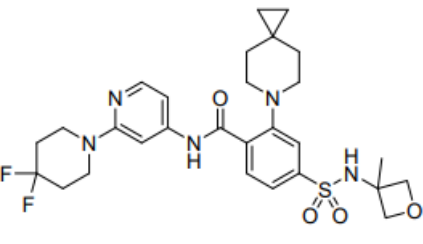
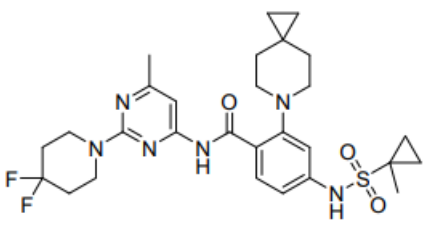
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es H o metilo.

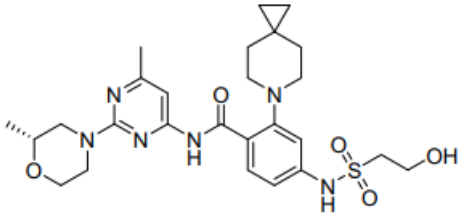
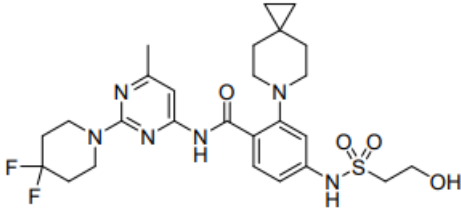
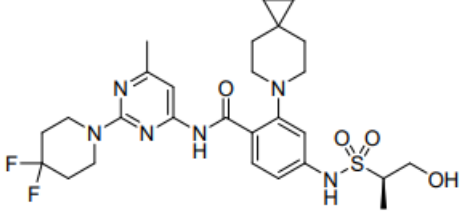
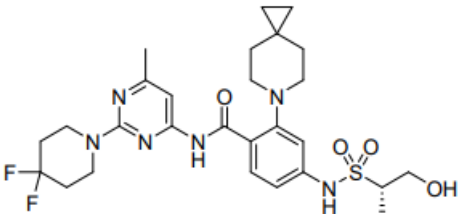
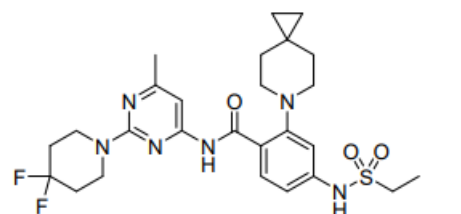
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 23, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es H o F.

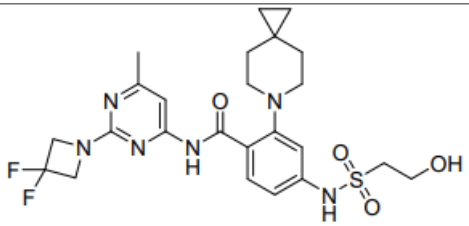
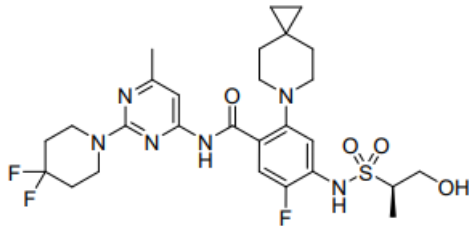
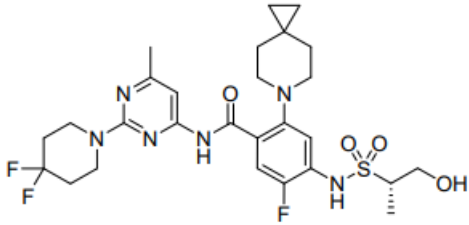
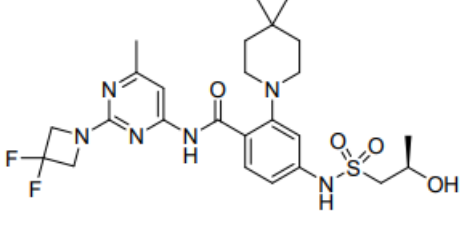
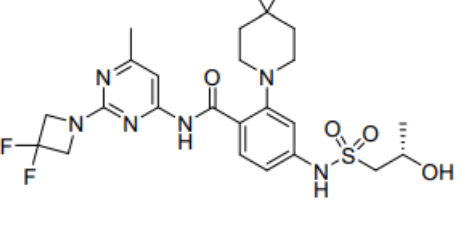
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es H o F.

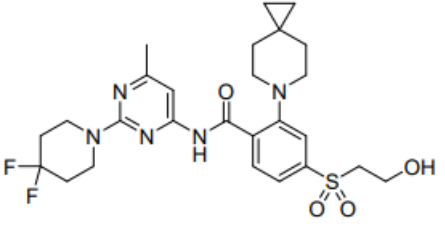
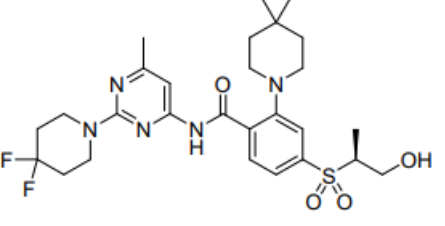
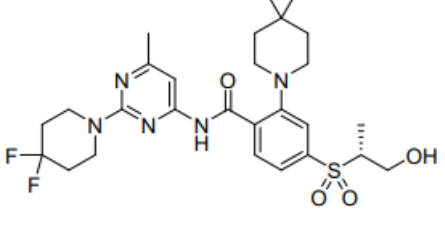
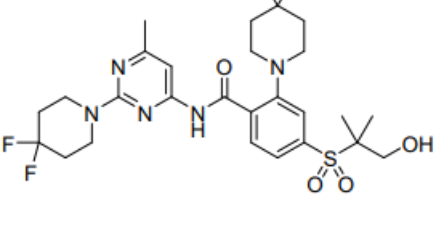
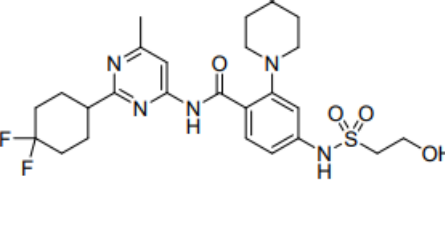
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es H.

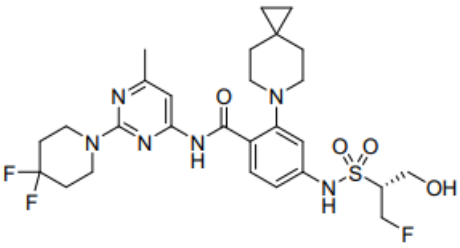
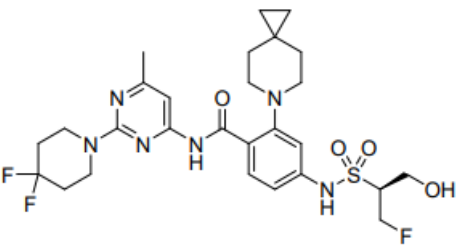
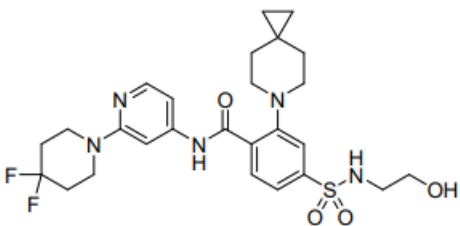
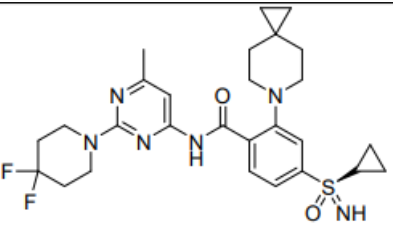
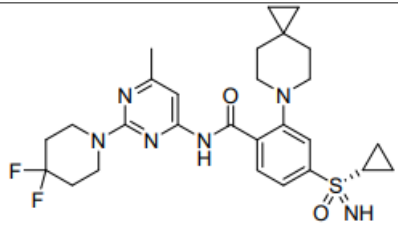
27. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

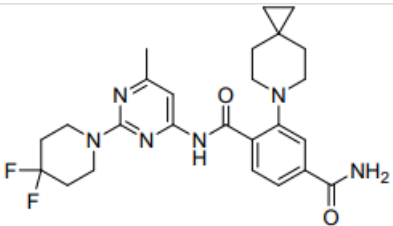
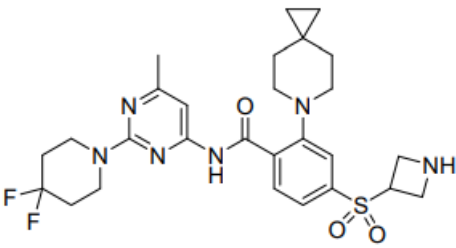
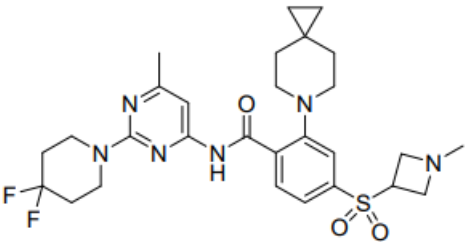
Estructura química	Nombre
	N-(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(2-Hidroxi-2-propanil)pirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

	(R)-4-((2- Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6- metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida
	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida

	N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(R)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(S)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

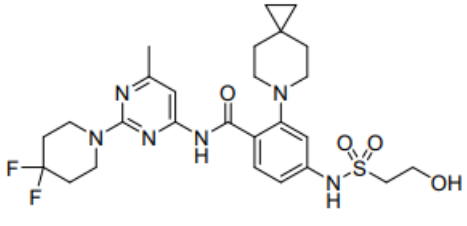
	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4- (R-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2- (4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil4-pirimidinil)benzamida
	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4- (S-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2- (4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil4-pirimidinil)benzamida

	(N1 -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida
	4-(Azetidin-3-ilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida y
	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida

; o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

28. El compuesto de la reivindicación 1, que es

	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6- il)benzamida
---	--

O una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0008224
Recibo: 23-222915
Fecha: 26/10/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 886984
CUS: 240781404

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE
PIPERIDIN-1-IL-6-PIRIMIDIN-4-IL-SULFONAMIDO-2-(6-AZASPIRO[2.5]OCTAN-6-IL)BENZAMIDA COMO
MODULADORES DE KIF-18A

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000