

P-2021/10560

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0006098**Solicitud de patente a nombre de **ABBVIE INC.,****CALICO LIFE SCIENCES LLC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de las sociedades ABBVIE INC., y CALICO LIFE SCIENCES LLC, domiciliadas en Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **12939** notificado electrónicamente el 1 de agosto de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 25 de octubre de 2023, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al título

Afirma el examinador que “*el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones*”. A fin de superar la objeción, y siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título de la presente solicitud se modifica así:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE CLOROFLUOROFENOXI/ACETAMIDO
BICICLO[2.2.2.]OCTAN ACETAMIDAS SUSTITUIDAS, COMO MODULADORES DE LA
RESPUESTA AL ESTRÉS INTEGRADA (ISR) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LOS COMPRENDEN”.

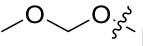
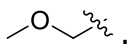
En vista de dicha modificación, es posible determinar que el título de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el artículo 27 de la Decisión 486.

2. Modificación a las Reivindicaciones

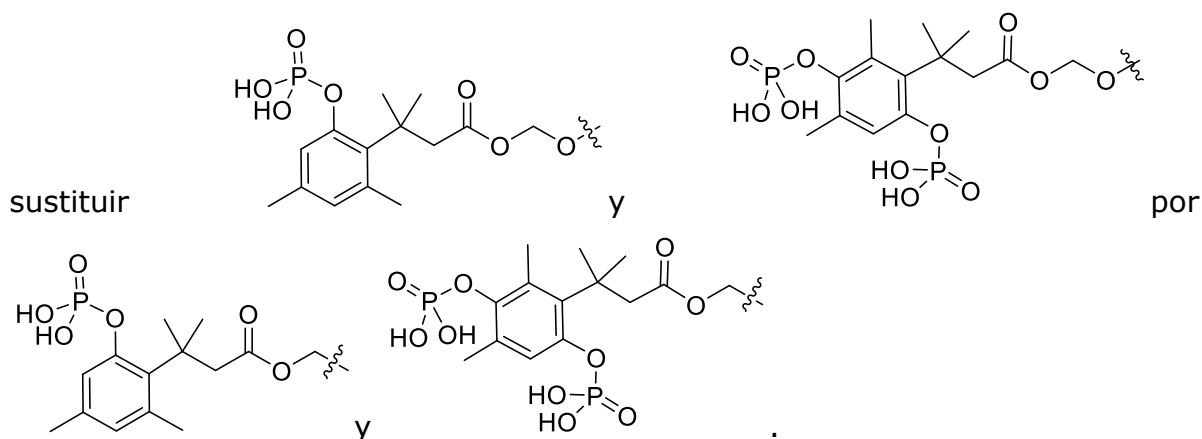
Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite,

presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de treinta y tres reivindicaciones (33) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1. Las antiguas reivindicaciones 1, 24 y 26 se han modificado para definir mejor los términos -C(O)-N(R^a)-heteroarileno- alquilen _{C1-2} -OP(O)(OH)₂, arilo y -C(O)-heteroarilo. Además, no se incluye dentro de la definición de R¹ referente a metileno-O-P(O)(OH)₂ lo que excluye de la presente solicitud el compuesto 131 divulgado en su descripción.

2.2. La antigua reivindicación 31 (nueva reivindicación 29) se ha modificado para sustituir  por .

2.3. La antigua reivindicación 33 (nueva reivindicación 31) se ha modificado para



2.4. La antigua reivindicación 35 (nueva reivindicación 33) se ha modificado para que dependa de la reivindicación 1.

2.5. Las antiguas reivindicaciones 12, 13, 36 y 37 no se incluyen en esta oportunidad por lo que la numeración y dependencia de las reivindicaciones se adecua de conformidad.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones planteadas en su concepto técnico. Por lo tanto, es posible afirmar que el

nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

3. 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 las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

4. Claridad y concisión

Tal como se ha indicado previamente, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso, y para superar las objeciones de novedad planteados por el examinador. Respecto a las objeciones específicas relacionadas con el Artículo 30 de la Decisión 486, se desea enfatizar en lo siguiente:

3.1. Indica el examinador que *"La reivindicación 1 no es concisa cuando en ella se señalan los siguientes términos: "- C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquileno", "-C(O)-heteroarilo", con los cuales se podrían obtener múltiples opciones de diferentes sustituciones y compuestos que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 24 y 26 que emplean definiciones como las anteriormente señaladas".*

Tal como se indicado previamente, en las antiguas reivindicaciones 1, 24 y 26 se han modificado para definir mejor los términos -C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquilen C₁₋₂ -OP(O)(OH)₂, arilo y -C(O)-heteroarilo. Específicamente, se restringen las definiciones a -C(O)-heteroarilo de 5 a 10 miembro; C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquilen C₁₋₂-O-P(O)(OH)₂ de 5 a 10 miembros pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes; arilo C₆₋₁₄; y en el que heteroarilo o heteroarileno de 5 a 10 miembros comprende 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S.

3.2. Afirma el examinador que *"la reivindicación 35 no es clara porque se reclama de manera independiente, pero aparentemente hace parte de un solo concepto inventivo con la reivindicación 1 de la cual debería ser dependiente."*

A fin de superar la objeción, la antigua reivindicación 35 (nueva reivindicación 33) se ha modificado para que dependa de la reivindicación 1.

En vista de las modificación y aclaraciones previas, es posible afirmar que el pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad es claro y conciso, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Nivel Inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo las antiguas reivindicaciones 1-37 en vista de la publicación WO2017193034 (D1) titulada *"Modulators of the integrated stress pathway"*.

En particular, el examinador manifiesta que "el documento D1 es el arte previo más cerca al objeto reivindicado y que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en las sustituciones sobre la fracción -C(O)- alquilo C₁₋₄ de R¹. No hay evidencia que dicha diferencia proporcione un efecto técnico. Adicionalmente, proponer modificaciones en el enlazador ya se encuentra sugerido en el documento D1, puesto que allí se revelan compuestos moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR), que contienen diferentes tipos de sustituciones sobre el anillo central, como puede observarse en los ejemplos 344, 417, 444, 449, 450, 545 y en la reivindicación 1. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, con sus conocimientos en química orgánica y apoyándose en la bibliografía básica, estaría motivada a modificar las sustituciones sobre el anillo principal de los compuestos del documento D1, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Las reivindicaciones 2 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 1, aporten nivel inventivo a los compuestos de la solicitud, por lo cual se considera también que carecen de nivel inventivo".

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que ***"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado***

obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica". (El subrayado es nuestro).

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

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del método reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

En este sentido se llama la atención que el examinador considera que el problema técnico objetivo a resolver es *"¿Cómo modificar estructuralmente los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener compuestos moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR) alternativos?* Contrario a la afirmación del examinador, el problema que la presente solicitud busca resolver es el suministro de moduladores ISR adecuados para usos terapéuticos. La solución proporcionada por la presente invención son compuestos de Fórmula (I) con el grupo R¹ específico, que tienen los efectos técnicos de solubilidad y perfil farmacocinético mejorados como agentes terapéuticos. Estos efectos técnicos son inesperados y superiores.

En particular, los compuestos reivindicados tienen propiedades superiores en comparación con los compuestos descritos en D1. Por ejemplo, el Ejemplo 43 de la solicitud describe un ensayo de solubilidad y demuestra que el compuesto reivindicado tiene mayor solubilidad que el compuesto divulgado en D1 (ver Tabla 2 reproducida más adelante).

Ejemplo 43: Ensayo de solubilidad

Se realizaron mediciones de solubilidad mediante el uso de un ensayo basado en placas de 96 pocillos de alto rendimiento. Para esto, se pesaron 0,2 mg de un compuesto de muestra y se agregó a una placa de muestra por triplicado y se agregaron 650 µL de amortiguador fosfato con pH 7,4. La paca de muestra se tapó, se dejó en agitación en un agitador de placas durante dos días a temperatura ambiente y entonces se centrifugó (2000 rpm, 10 minutos) para asentar los sólidos no disueltos. Se transfirieron 600 µL

de suspensión de sobrenadante acuoso de cada placa de muestra a una placa de filtro montada en la parte superior de una placa receptora. Se aplicó vacío para recoger el filtrado. Se realizaron las diluciones apropiadas en metanol/agua 50/50 y se realizó la cuantificación para concentración contra estándares conocidos mediante UV-UPLC. Las solubilidades de los compuestos seleccionados se informan en la Tabla 2. Algunos compuestos preferidos de la invención tiene una mayor solubilidad que el compuesto original (P), *N,N'*-[(2*S*)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida].

Tabla 2. Solubilidad de compuestos ilustrativos de la invención.

N.º de compuesto	Solubilidad (amortiguador fosfato con pH 7,4) (µM)
100	<0,82
102	59
115	936
116	903
117	598
120	812
121	>1000
122	317
125	152
127	645
131	>1000
P¹	0,00005

P=*N,N'*-[(2*S*)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

El Ejemplo 44 describe un ensayo farmacocinético y demuestra que el compuesto reivindicado tiene propiedades PK mejoradas, incluidos valores de C máx y AUC mayores, en comparación con el compuesto descrito en D1 (ver Tabla 3 reproducida más adelante).

Ejemplo 44: Ensayos farmacocinéticos

Seis ratones macho CD1 de ocho semanas de edad recibieron dosis con compuestos por vía oral a un volumen de dosificación de 10 mL/kg en vehículo A ((5:2:20:73 (v/v) sulfóxido de dimetilo:Tween 80 (polisorbato 80):PEG-400:D5W (dextrosa al 5% en

agua)) o vehículo B (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% con 1 equivalente de NaOH). Se sacó sangre con tubos capilares cargados con ácido etilendiamintetraacético (EDTA) a través de la vena de la cola en los siguientes momentos: 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas, N=3 mediciones por momento (se les sacó sangre a los ratones en cada momento). La sangre se centrifugó a 3000 rpm y se recogió el plasma. Se recogió tejido cerebral terminal, se congeló de forma instantánea y se analizó para verificar las concentraciones de fármaco.

Se extrajeron muestras y estándares de tejido o plasma mediante precipitación de proteínas con metanol:acetonitrilo 50:50 que contenía estándares internos. El sobrenadante se diluyó con agua (para profármacos que son potencialmente en ácido) o ácido fórmico al 0,1% en agua antes de la inyección en un sistema de HPLC-MS/MS para separación y cuantificación. Los analitos se separaron de los componentes de la matriz mediante el uso de cromatografía de fase inversa en una columna de 30×2,1 mm 5 µm Fortis PACE C18 mediante el uso del siguiente gradiente (fase móvil A = bicarbonato de amonio 25 mM e hidróxido de amonio 25 mM en agua; fase móvil B = acetonitrilo) a una velocidad de flujo de 1,5 mL/minuto.

Etapa	Tiempo total (minutos)	Velocidad de flujo (µL/minuto)	A (%)	B (%)
0	0,00	1500	95,0	5,0
1	0,20	1500	95,0	5,0
2	0,80	1500	5,0	95,0
3	1,00	1500	5,0	95,0
4	1,02	1500	95,0	5,0

El análisis de espectrometría de masas en tándem se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple SCIEX™ con una interfaz de ionización de electropulverización en modo de ion positivo (o negativo). La adquisición y evaluación de datos se realizó mediante el uso del software Analyst® (SCIEX™). Los valores de parámetros farmacocinéticos de compuestos seleccionados se informan en la Tabla 3. Todos los parámetros farmacocinéticos informados son para el compuesto original, *N,N'*-[(2*S*)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida] , tras la conversión después de la dosificación del profármaco. Las dosis se informan para el equivalente de fármaco original (P). Los compuestos preferidos de la invención tienen valores de C_{máx} y AUC mayores que el compuesto original.

Tabla 3. Valores de parámetros farmacocinéticos de compuestos ilustrativos de la invención tras la conversión al compuesto original después de la dosificación del profármaco.

N.º de compuesto	Equivalente de dosis (mg/kg)	C_{máx} (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	PK de vehículo
100	3	82	422	A ¹
101	3	394	1500	A
	30	2620	13500	A
102	3	88	672	A
	30	171	1310	A
103	3	260	1020	A
	30	3200	14700	A
104	3	216	928	A
	30	2270	9810	A
105	3	163	642	A
	30	2710	9860	A
106	3	15	114	A
109	3	47	358	A
	30	461	2430	A
110	3	163	499	B ²
	30	1410	6440	B
111	30	31	105	B
113	30	32	335	B
114	3	128	851	B
	30	504	2550	B
115	3	19	145	B
	30	79	962	B
116	3	4.3	10	B
	30	723	2700	B
117	30	146	502	B
118	3	4.1	9.5	B
	30	163	361	B
119	3	45	219	B
	30	445	2650	B
120	3	90	544	B

N.º de compuesto	Equivalente de dosis (mg/kg)	C _{máx} (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	PK de vehículo
	30	148	916	B
121	3	37	242	B
	30	1210	3849	B
122	30	14	26	B
125	30	5.3	36	B
126	30	0	0	B
127	3	35	166	B
	30	1100	4530	B
131	3	101	515	B
	30	661	5540	B
137	3	112	379	B
	30	908	6050	B
P ⁴	3	28	188	C ³
	30	113	656	C

1) Vehículo A = 5:2:20:73 (v/v) DMSO:Tween 80 (polisorbato 80):PEG-400:D5W (dextrosa al 5% en agua). 2) Vehículo B = HPMC al 0,5% con 1 equivalente de NaOH. 3) Vehículo C = HPMC al 0,5%. 4) P = N,N'-[(2S)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

D1 no enseña ni sugiere modificar los compuestos descritos en el mismo para mejorar la solubilidad y la farmacocinética para uso terapéutico y, por tanto, no habría incitado a una persona con conocimientos habituales en la técnica a desarrollar compuestos como se reivindica actualmente. Incluso si un experto en la técnica modificara D1, no se le proporcionaría ninguna orientación y no tendría expectativas razonables de éxito en la obtención de compuestos con la solubilidad y las propiedades farmacocinéticas deseadas manteniendo al mismo tiempo la capacidad de modular la ISR.

Por al menos lo anterior, por favor argumente que las reivindicaciones, según enmendadas, implican una actividad inventiva sobre D1.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

6. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el artículo 27 de la Decisión 486.
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 solo o en combinación con otro documento, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 14, 16 y 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 486/00.

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

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por treinta y tres (33) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

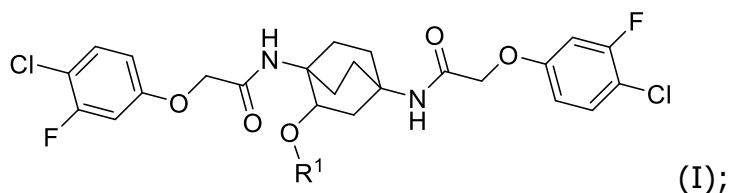
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -O-alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -N(R^a)-alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -N(R^a)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂) o $-metileno$ -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, $-metileno$ -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, $-C(O)$ -O-alquileo C_{1-5} -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -N(R^a)-heteroarileno de 5 a 10 miembros -alquileo C_{1-2} -O-P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)₂, -SO₃H, -SO₂NR^aR^b, $-C(O)$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -O-alquileo C_{1-5} -fenilo y metileno-alcóxido C_{1-5} ;

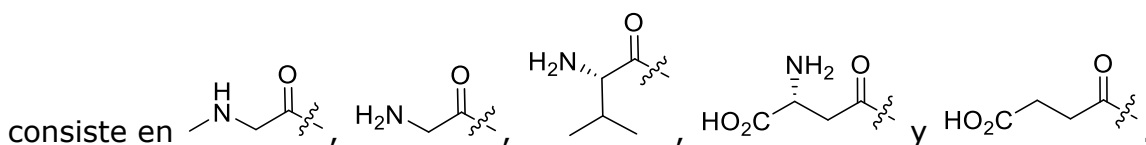
donde $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $-NR^aR^b$ y $-CO_2H$; y donde $-C(O)$ -O-alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -N(R^a)-alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -N(R^a)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂), $-metileno$ -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂ o $-metileno$ -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, $-C(O)$ -O-alquileo C_{1-5} -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, $-C(O)$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -O-alquileo C_{1-5} -fenilo y $-C(O)$ -N(R^a)-heteroarileno-alquileo C_{1-2} -O-P(O)(OH)₂ de 5 a 10

miembros pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ y alquilo C_{1-2} (sustituido opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo C_{6-14} ; y en el que heteroarilo o heteroarileno de 5 a 10 miembros comprende 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} .

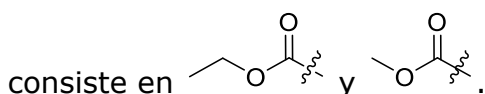
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} ; donde $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $-\text{NR}^a\text{R}^b$ y $-\text{CO}_2\text{H}$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R^1 se selecciona de grupo que



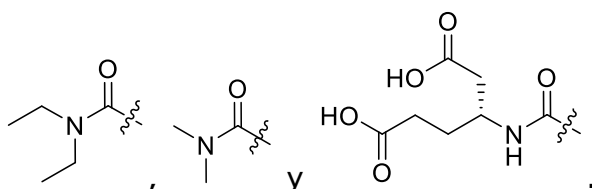
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -O-alquilo C_{1-4} .

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R^1 se selecciona de grupo que



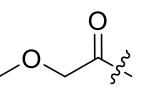
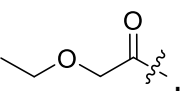
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{R}^a)$ -alquilo C_{1-4} , donde $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{R}^a)$ -alquilo C_{1-4} puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos $-\text{CO}_2\text{H}$.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^1 está representado por



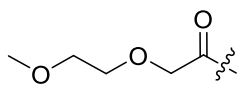
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -alquileno C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} .

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^1 se selecciona de grupo que

consiste en  y .

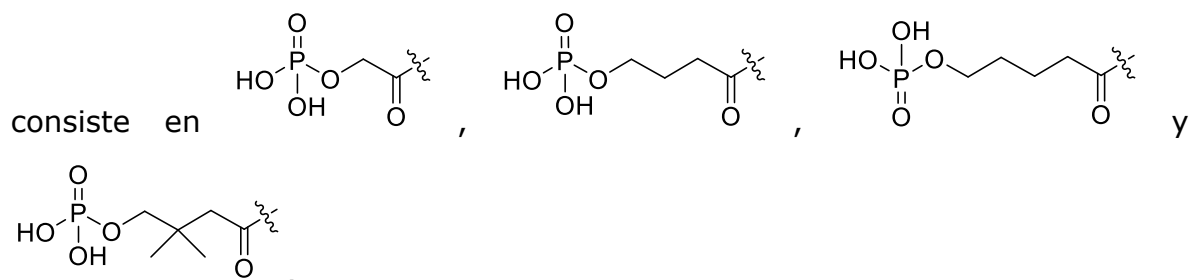
10.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)-alquileo C₁₋₄-O-alquileo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄.

11.El compuesto de la reivindicación 10, donde R¹ está representado por



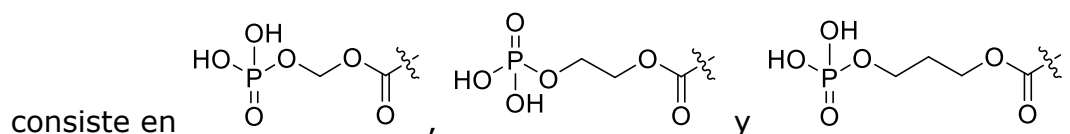
12.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂.

13.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona de grupo que



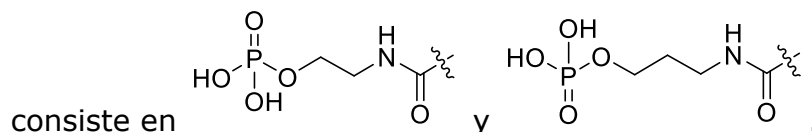
14.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)-O-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂.

15.El compuesto de la reivindicación 14, donde R¹ se selecciona de grupo que



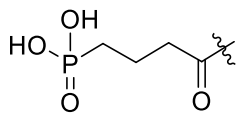
16.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)-N(R^a)-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂.

17.El compuesto de la reivindicación 16, donde R¹ se selecciona de grupo que



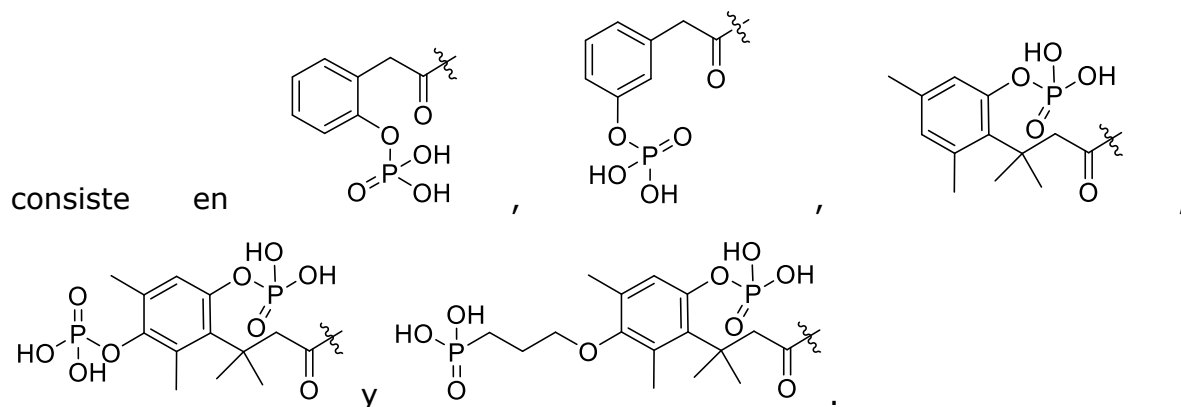
18.El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)-alquileo C₁₋₅-P(O)(OH)₂.

19.El compuesto de la reivindicación 18, donde R¹ está representado por



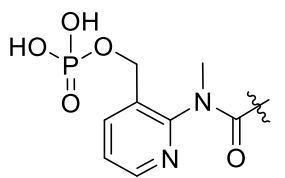
20.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $(O-P(O)(OH)_2)_2$ o $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $(O-P(O)(OH)_2)(O$ -alquileo C_{1-5} - $P(O)(OH)_2)$.

21.El compuesto de la reivindicación 20, donde R^1 se selecciona de grupo que



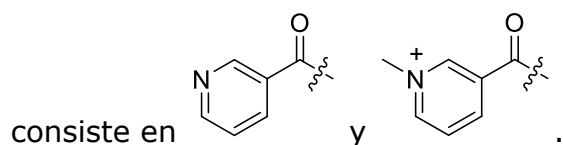
22.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-C(O)$ - $N(R^a)$ -heteroarileno-alquileo C_{1-2} - $O-P(O)(OH)_2$ de 5 a 10 miembros.

23.El compuesto de la reivindicación 22, donde R^1 está representado por



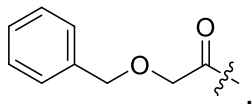
24.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-C(O)$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros.

25.El compuesto de la reivindicación 24, donde R^1 se selecciona de grupo que



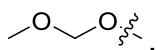
26.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} - O -alquileo C_{1-5} -fenilo.

27.El compuesto de la reivindicación 26, donde R^1 está representado por



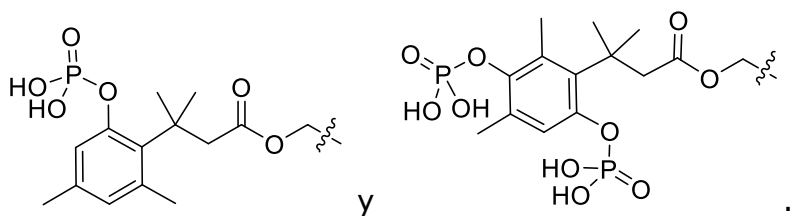
28.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es metileno-alcóxido C_{1-5} .

29.El compuesto de la reivindicación 28, donde R^1 está representado por



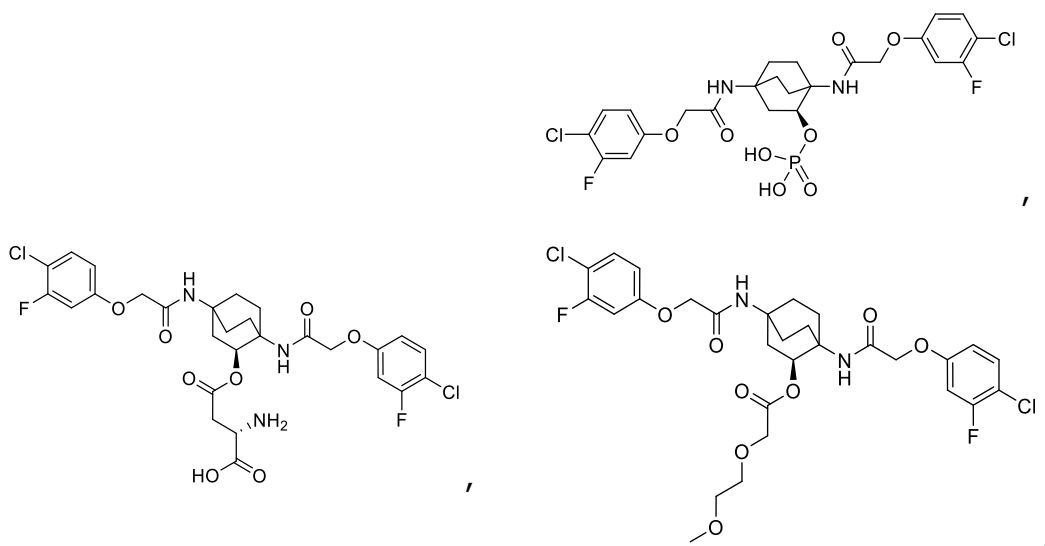
30.El compuesto de la reivindicación de la reivindicación 1, donde R^1 es -C(O)-O-alkileno C_{1-5} -O-C(O)alkileno C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -metileno-O-C(O)alkileno C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂ o -metileno-O-C(O)alkileno C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂.

31.El compuesto de la reivindicación 32, donde R^1 está representado por ,



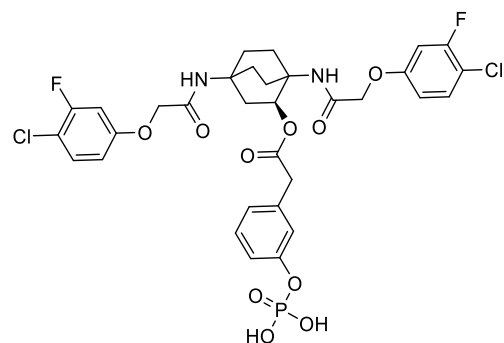
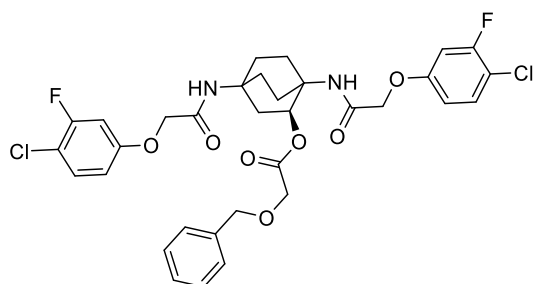
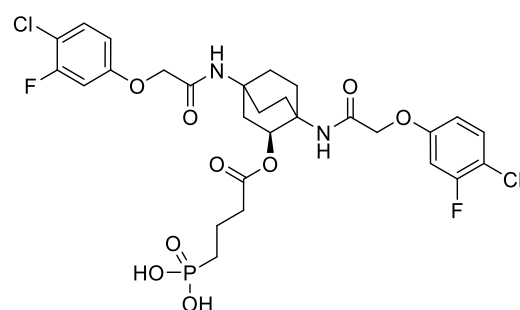
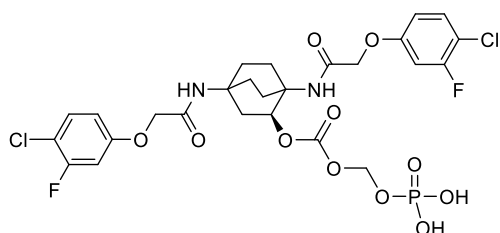
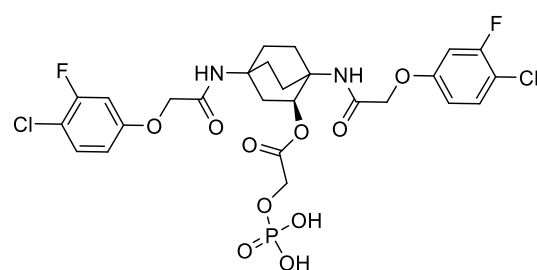
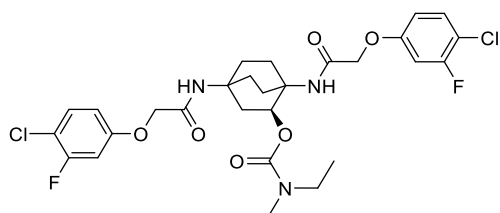
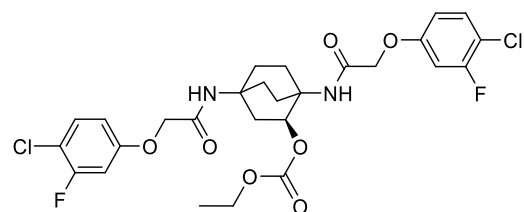
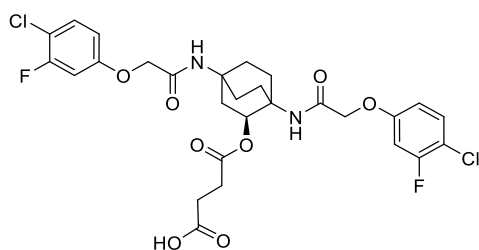
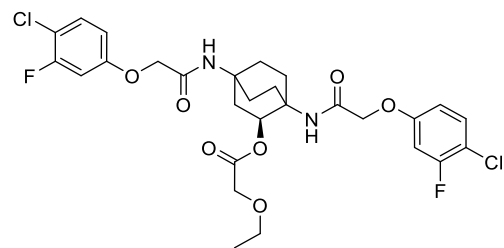
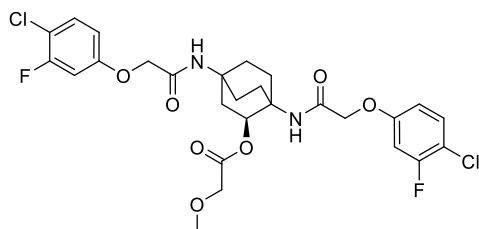
32.El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona de grupo que consiste en -P(O)(OH)₂, -SO₃H y -SO₂NH₂.

33.Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



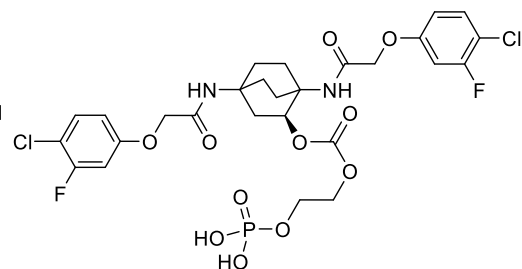
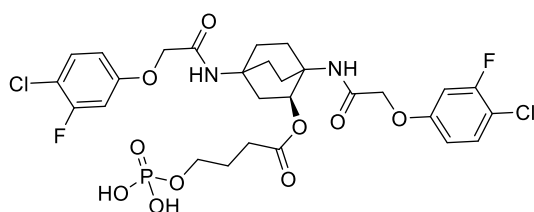
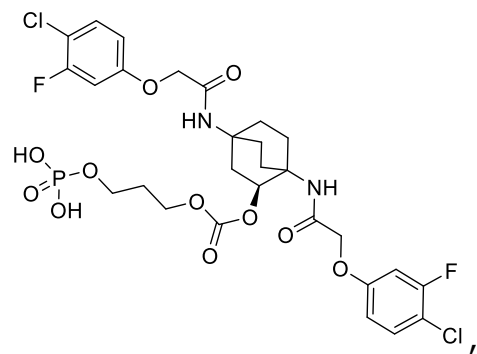
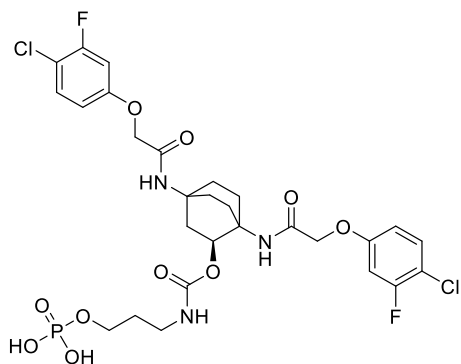
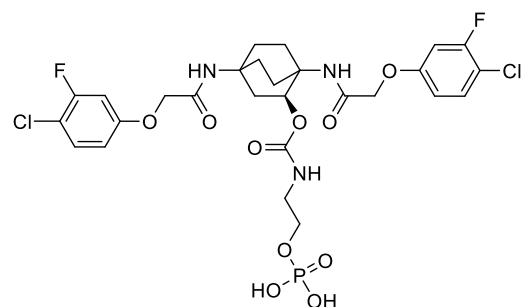
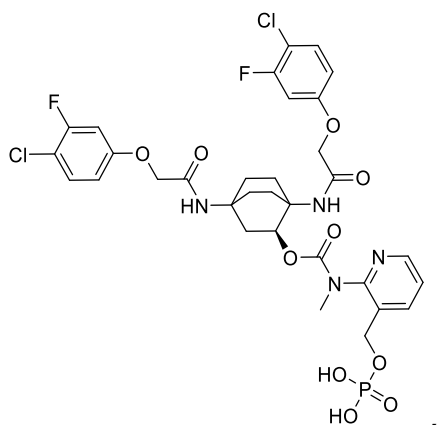
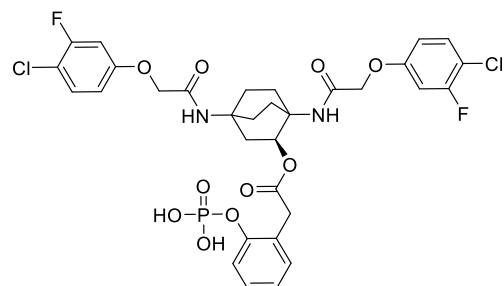
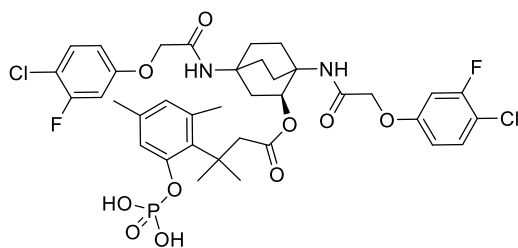
P-2021/10560 (NC2021/0006098)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la 1era Acción Oficial de Fondo 12939
12 de diciembre de 2023



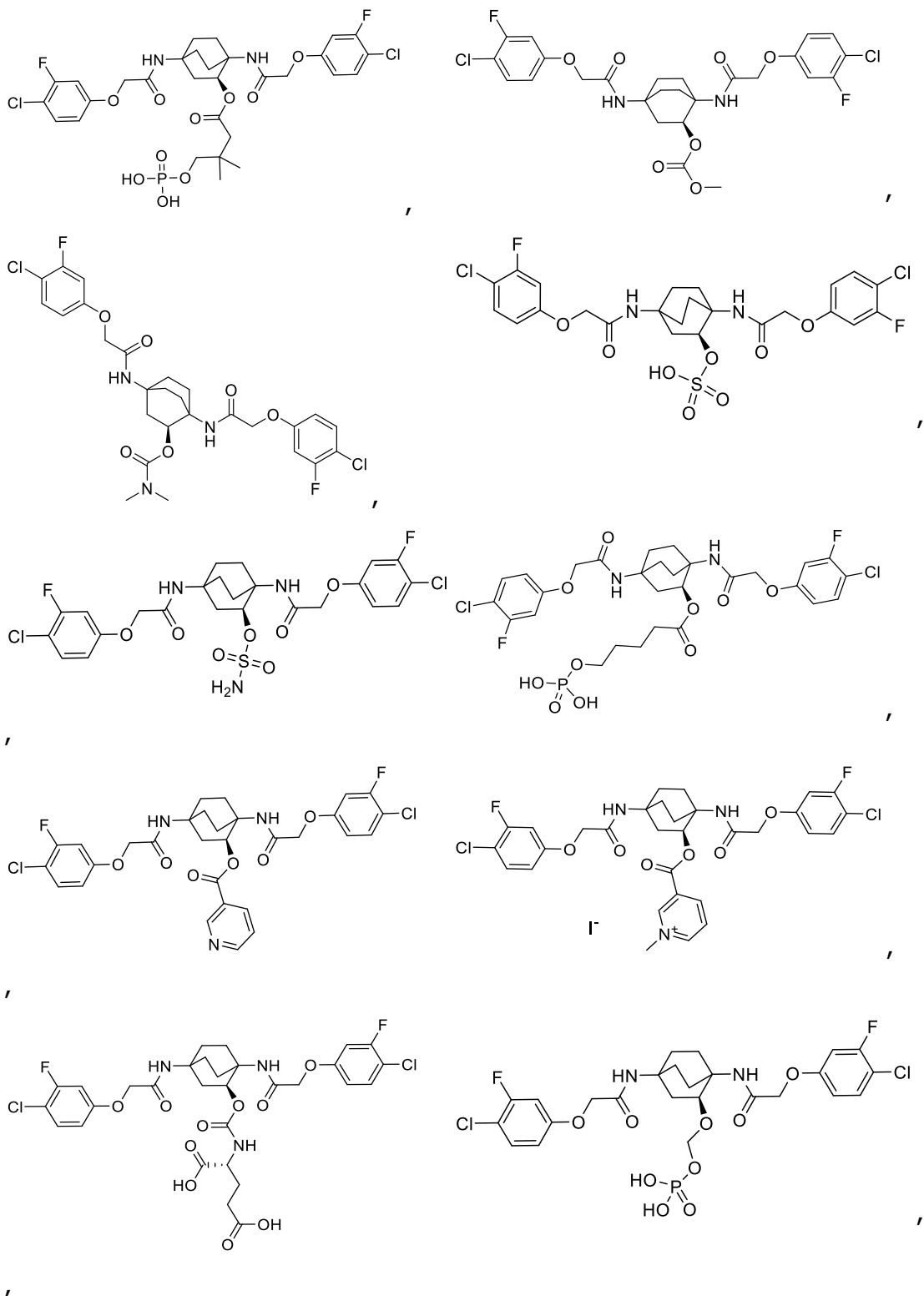
P-2021/10560 (NC2021/0006098)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la 1era Acción Oficial de Fondo 12939
12 de diciembre de 2023



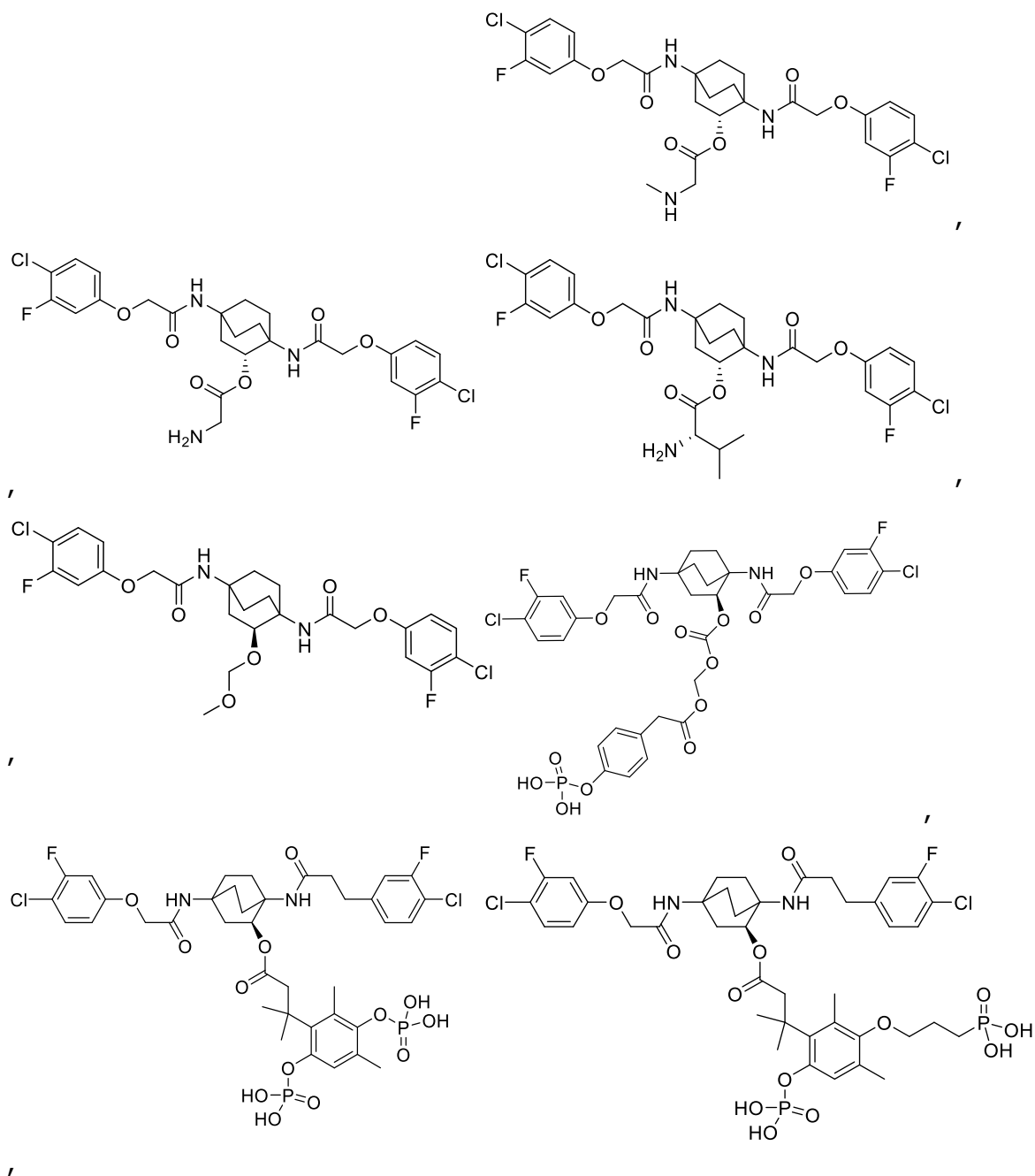
P-2021/10560 (NC2021/0006098)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la 1era Acción Oficial de Fondo 12939
12 de diciembre de 2023



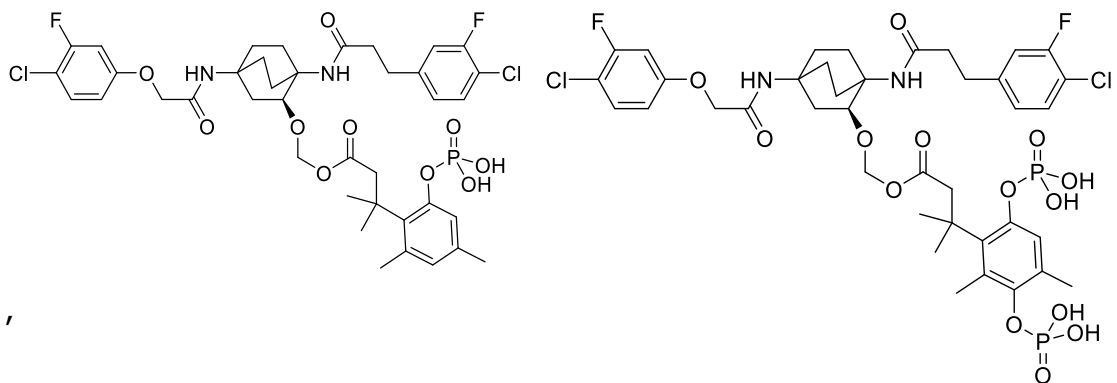
P-2021/10560 (NC2021/0006098)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la 1era Acción Oficial de Fondo 12939
12 de diciembre de 2023



P-2021/10560 (NC2021/0006098)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la 1era Acción Oficial de Fondo 12939
12 de diciembre de 2023



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0006098
Recibo: 23-235762
Fecha: 12/12/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 906593
CUS: 333213152

Patente PCT
MODULADORES DE PROFÁRMACOS DE LA VÍA DE ESTRÉS INTEGRADA

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