



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

EXPEDIENTE No. : NC2022/0004978
REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE PCT
FASE NACIONAL TITULADA "INHIBIDOR DE
IRAK Y MÉTODO DE PREPARACIÓN PARA EL
MISMO Y USO DEL MISMO".
SOLICITANTE : SHANGHAI MEIYUE BIOTECH DEVELOPMENT
CO., LTD.

FERNANDO TRIANA SOTO, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **SHANGHAI MEIYUE BIOTECH DEVELOPMENT CO., LTD**, con domicilio en la ciudad de Shanghai, República Popular China, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de forma realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito presentar respuesta al Oficio No. 3391 del 23 de febrero de 2024, bajo los siguientes.

1. SOBRE LA SOLICITUD.

- 1.1 El examinador define que las cláusulas de uso no son aceptables. En respuesta se presenta un nuevo pliego modificado donde se han eliminado las referencias a uso.
- 1.2 Con relación al título, el examinador define que no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual en reemplazo se presenta el siguiente título:

"DERIVADOS DE INDAZOLCARBOXAMIDAS, ÚTILES PARA LA INHIBICIÓN DE IRAK"

- 1.3 En relación con el capítulo reivindicatorio, esa Oficina define que reivindicaciones 1 a 8 no son claras y concisas porque las definiciones de términos como "un profármaco" abarcan un número muy extenso de alternativas. En respuesta se presenta un nuevo pliego modificado en donde solicitante ha eliminado el término " profármaco " en las reivindicaciones.



- 1.4 Estos requerimientos han sido considerados y el Solicitante dirige respetuosamente al Examinador a las reivindicaciones enmendadas adjuntas, y también a la sección siguiente relativa a los rechazos de novedad y actividad inventiva. En consecuencia, se presenta un nuevo pliego de reivindicaciones corregido respecto a los requerimientos arriba enumerados. Es de aclarar que el nuevo pliego de cláusulas no pretende ampliar la materia inicialmente presentada, sino que sólo hacen referencia a las observaciones del examinador.

2. ESTADO DE LA TECNICA.

- 2.1 El señor examinador, procede a determinar el examen del estado de la técnica con base en:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017148902	"NEW 2-SUBSTITUTED INDAZOLES, METHODS FOR PRODUCING SAME, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THAT CONTAIN SAME, AND USE OF SAME TO PRODUCE DRUGS"	08 de septiembre de 2017
D2	WO2009136663	"FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND USE THEREOF"	12 de noviembre de 2009

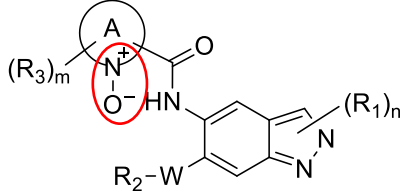
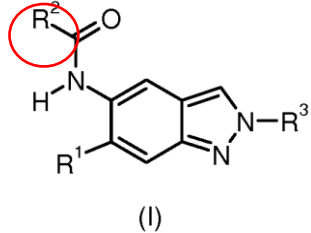
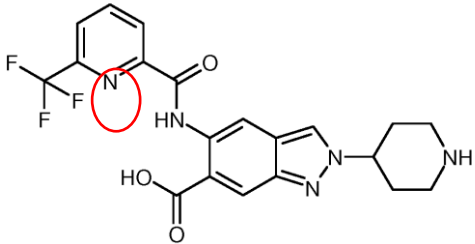
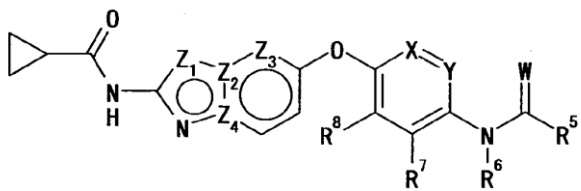
- 2.2 Con base en dicho arte anterior, el examinador concluye que las reivindicaciones no comprenden novedad donde:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017148902	1-5 y 8	Nivel inventivo
D2	WO2009136663	1-5 y 8	Nivel inventivo

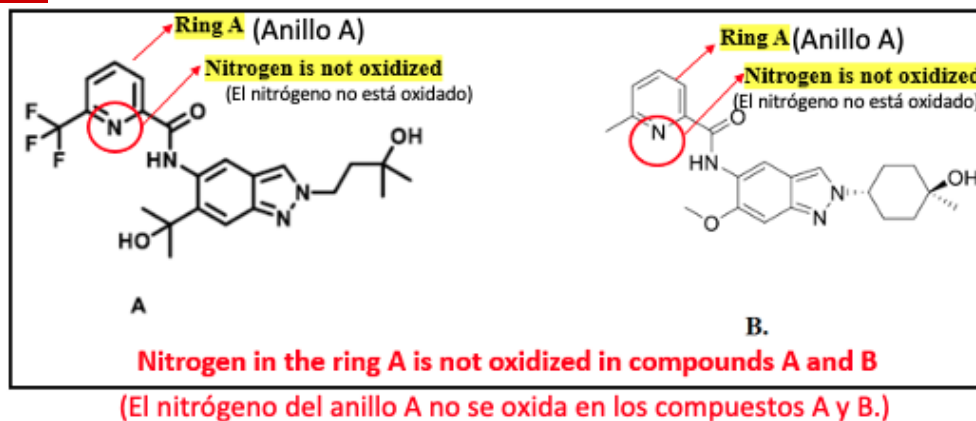
- 2.3 Esa oficina define que el objeto de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 no es inventivo en vista de D1 (WO2017148902A1) y D2 (WO2009136663).
- 2.4 El solicitante no está de acuerdo con la objeción relativa a la inventiva planteada por el examinador. No obstante y con el ánimo de dar viabilidad a la solicitud, presentamos un nuevo pliego de reivindicaciones que ha restringido las características variables en el armazón central de la fórmula (I).
- 2.5 D1 describe indazoles sustituidos de fórmula (I). El grupo del anillo A de la invención reivindicada puede compararse con R 2 resto de D1. Al comparar la fórmula general 1 de la invención reivindicada y la fórmula general 1 de D1, es evidente que el nitrógeno en el resto R 2 correspondiente (en comparación con el anillo A) no está



oxidado en D1, mientras que en la invención reivindicada el nitrógeno en el anillo A correspondiente se oxida.

Reiv. 1	
D1	 (I)  (ex. 4)
D2	

- 2.6 Según la descripción de la presente invención, los compuestos de la reivindicación 1 no sólo muestran un efecto técnico mejorado en la inhibición de IRAK4 (consulte la tabla 1) en comparación con el compuesto en el que el nitrógeno en el anillo A no está oxidado de D1, sino que también muestran excelentes resultados técnicos. efecto en el aspecto de la seguridad cardíaca en comparación con el compuesto en el que el nitrógeno del grupo A del anillo no está oxidado. Esta mejora en el efecto técnico se debe a que el nitrógeno en el correspondiente anillo A se oxida en la invención reivindicada. (Véase las tablas 3, 5 y 7)



- 2.7 Por tanto, el problema técnico a resolver por la reivindicación 1 es proporcionar un inhibidor de IRAK4 que sea más seguro y eficaz, siendo más adecuado para la preparación de medicamentos.
- 2.8 Por su parte, D2 sólo se refiere a un derivado heterocíclico fusionado con actividad inhibidora de quinasa obviamente diferente de la presente invención, que describe "El compuesto de la presente invención muestra particularmente una potente actividad inhibidora para el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), y específicamente una alta selectividad para el receptor endotelial vascular". receptor 2 del factor de crecimiento (VEGFR2, KDR, Flk-1) y potente actividad inhibidora de quinasa para VEGFR1 y PDGFR. Además, el compuesto de la presente invención muestra una potente acción inhibidora sobre el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-Met). El compuesto de la presente invención también muestra una potente acción inhibidora sobre TIE2. Además, el compuesto de la presente invención muestra una potente acción inhibidora de FLT3". Es bien sabido por los expertos en la técnica que IRAK es un objetivo/vía totalmente diferente del objetivo/vía relacionado con VEGFR, por lo que el experto no tendrá ninguna motivación para referirse al método de modificación de D2 para obtener un IRAK. inhibidor. Además, los compuestos descritos por D2 son obviamente diferentes de la estructura de la presente invención, y mucho menos enseñan a oxidar el nitrógeno del esqueleto especial del inhibidor IRAK para buscar un inhibidor más seguro y eficaz.
- 2.9 En resumen, ninguna de las referencias D1 y D2 de la técnica anterior motiva a un experto en la técnica a formar un óxido de nitrógeno mediante la oxidación de nitrógeno en un grupo A del anillo correspondiente, y la motivación técnica de que el óxido de nitrógeno sea más seguro para el cuerpo humano. Por lo tanto, D1 y D2 no enseña la modificación del óxido de nitrógeno en dicho esqueleto que puede aportar un efecto técnico más excelente.



- 2.10 Además, de manera informativa, es importante darle a conocer a esta Oficina que se ha concedido la familia de patentes europeas de la presente solicitud (ver patente adjunta-EP4015513B1).
- 2.11 En vista de las consideraciones anteriores, el Solicitante presenta un nuevo pliego basado en la precisa diferenciación respecto a D1 y D2. Por lo tanto, se solicita respetuosamente la reconsideración por parte del Examinador y el retiro del rechazo de las reclamaciones.
- 2.12 En conclusión, se ha probado que este documento no es perjudicial respecto al requisito de NOVEDAD. y NIVEL INVENTIVO de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria. En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones, conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- 3.2 En las demás normas concordantes.

4. ANEXOS

- 4.1 Un nuevo capítulo reivindicatorio.
- 4.2 Pago de tasa de modificación voluntaria.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 P.4 de esta ciudad de Bogotá.



De la Señora Directora,

Fernando Triana S.
FERNANDO TRIANA SOTO

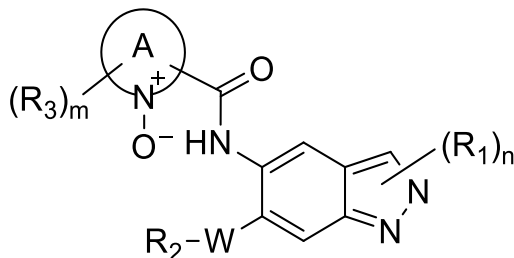
C.C. No. 79.154.036

T.P.A. 45.265 del C.S. de la J.

803472303/NJV
COLO-8916-0301-96642

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un racemato, un tautómero, un compuesto isotópico, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

en donde,

el anillo A es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen uno de N;

cada R_1 se selecciona independientemente de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}), cicloalquilo C_{3-12} ;

cada R_2 es seleccionados independientemente de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}), cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo de 3-12 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado de N, o heteroarilo de 5-14 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y O, y $-NR_aR_b$;

cada R_3 es seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}), hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}) que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, C_{3-12} cicloalquilo y $-NR_aR_b$;

W se selecciona entre O y es un enlace sencillo;

de R_a y R_b se selecciona independientemente entre H e hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12});

cada R se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OH, NR_aR_b y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o más R' : hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}), cicloalquilo C_{3-12} ;

selecciona independientemente entre CN, OH y NR_aR_b ; y

n es 1; y m es 1.

2. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que el hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}) opcionalmente comprende un heteroátomo seleccionado de O se selecciona de hidrocarbiloaloxi alifático (C_1 - C_{12}), hidrocarbiloaloxi alifático (C_1 - C_6); hidrocarbilo alifático (C_1 - C_6);

el heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene un N se selecciona entre piridina, pirrol;

el hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}) se selecciona entre alquilo (C_1 - C_{12}), alquenilo (C_2 - C_{12}) y alquinilo (C_2 - C_{12});

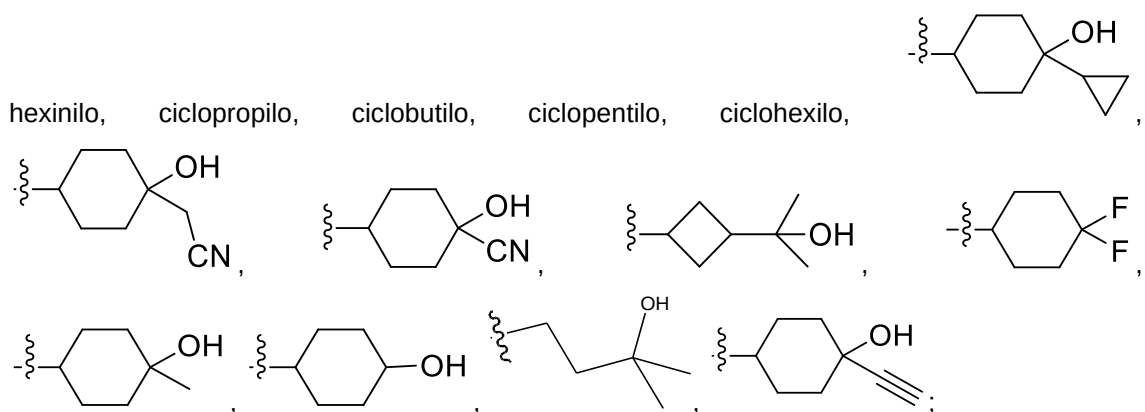
el halógeno se selecciona entre F, Cl, Br e I; y

el cicloalquilo C_{3-12} se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

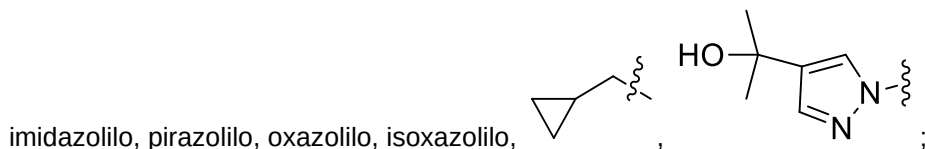
3. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado, el éster o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1. El hidrocarbilo alifático (C_1 - C_{12}) se selecciona de (C_1 - C_6) alquilo, (C_2 - C_6) alquenilo y (C_2 - C_6) alquinilo.

4. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto marcado isotópicamente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que

R_1 se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 1-etiletenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 1-

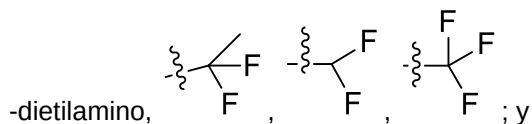


R_2 se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 1-etiletenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, *N*-metilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-etilaminoetilo, *N*, *N*-dimetilaminometilo, *N*, *N*-dimetilaminoetilo, *N*, *N*-dietilaminoetilo, amino, *N*, *N*-dimetilamino, *N*, *N*-dietilamino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, piridilo, pirazinilo, pirrolilo,



R_3 es seleccionados de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 1-etiletenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxilo, propoxi, butoxi, pentiloxi, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxipropilo,

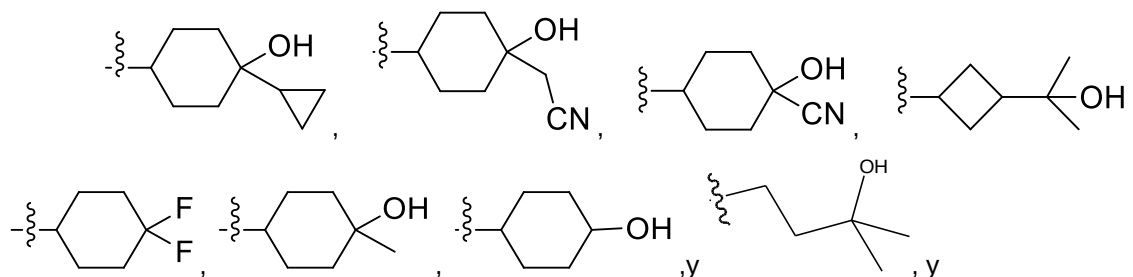
etoxilpropilo, propoxipropilo, *N*-metilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-etilaminoetilo, *N*, *N*-dimetilaminometilo, *N*, *N*-dimetilaminoetilo, *N*, *N*-dietilaminoetilo, amino, *N*, *N*-dimetilamino, *N*, *N*



"" indica el sitio de conexión del grupo.

5. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto marcado isotópicamente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que

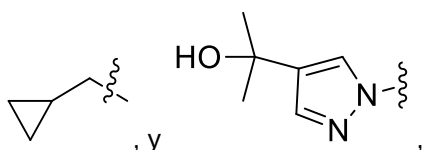
R_1 se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: ciclopentilo, ciclohexilo,



"" indica el sitio de conexión del grupo.

6. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en el que

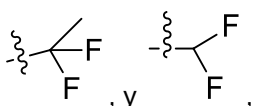
R_2 se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: metilo, etilo, ciclopropilo, *N*, *N*-dimetilamino, tetrahidropirrolilo, piridilo, pirazolilo, oxazolilo,



y "" indica el sitio de conexión del grupo.

7. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en el que

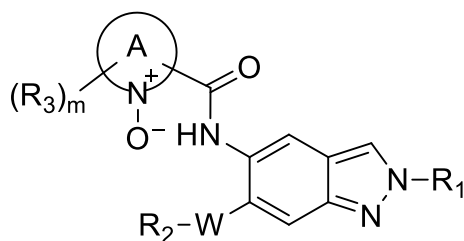
R_3 se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R: metilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, amino, *N*, *N*-dimetilamino,



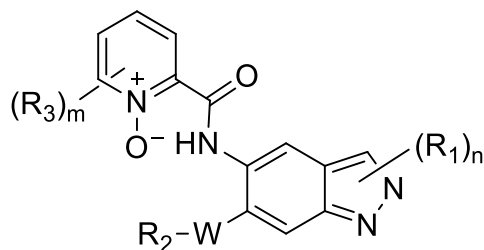
"}" indica el sitio de conexión del grupo.

8. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto marcado isotópicamente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1-3, en el que

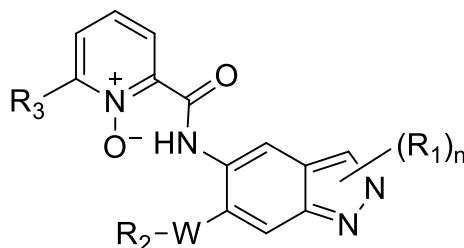
el compuesto de fórmula I se puede seleccionar entre las siguientes estructuras de fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id y fórmula Ie:



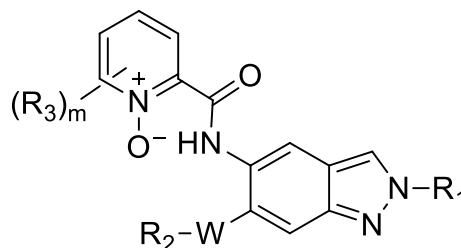
fórmula Ia



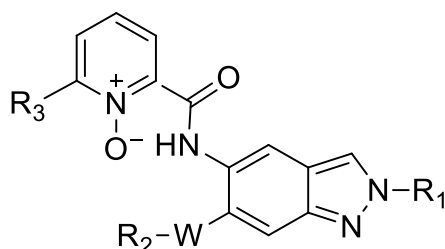
fórmula Ib



fórmula Ic



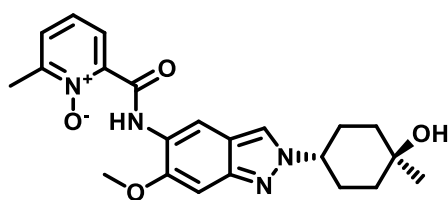
fórmula Id



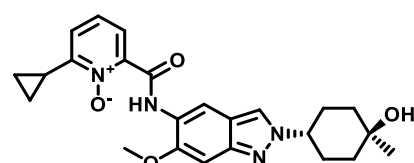
fórmula Ie,

en la fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id y fórmula Ie, R₁, R₂, R₃, m, n y W son como se definen en la fórmula I.

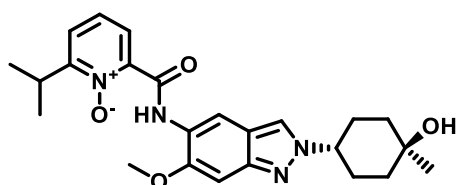
9. El compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula I se puede seleccionar de las siguientes estructuras:



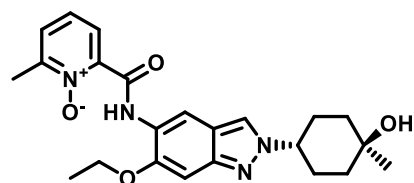
001



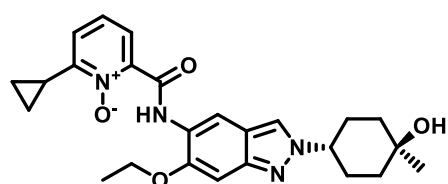
002



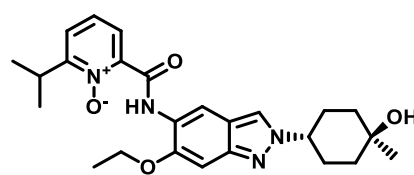
003



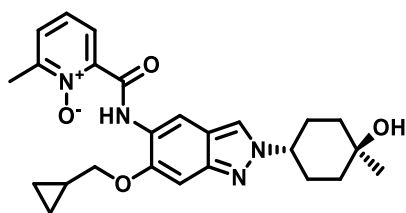
004



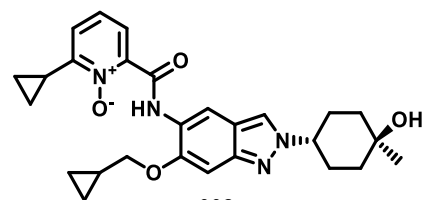
005



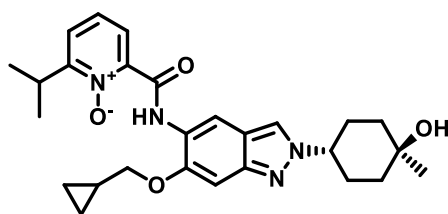
006



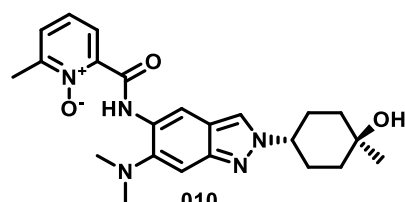
007



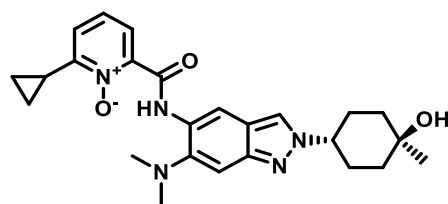
008



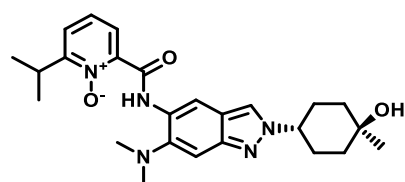
009



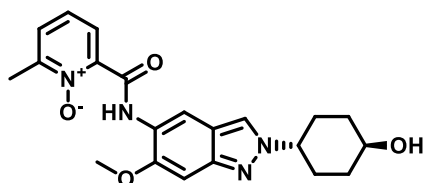
010



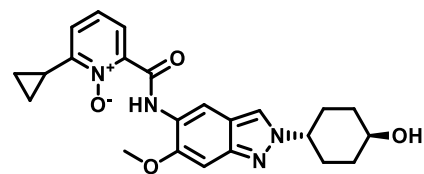
011



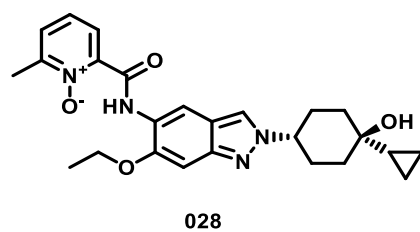
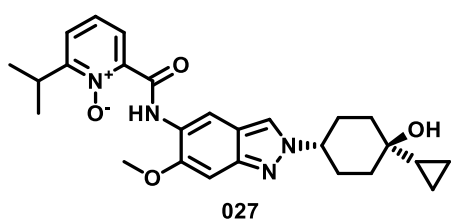
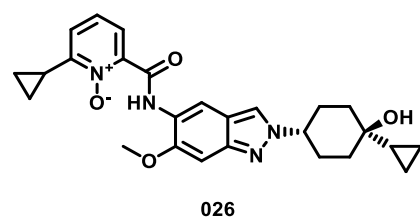
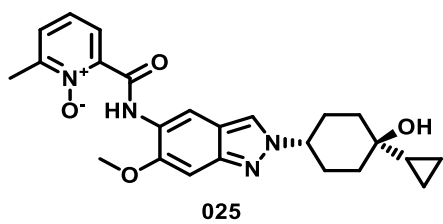
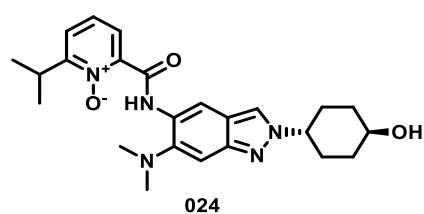
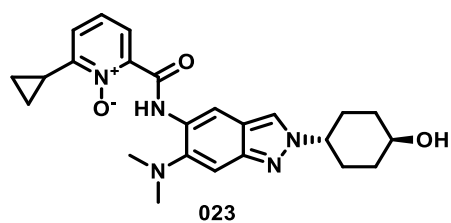
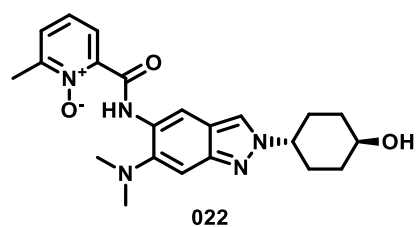
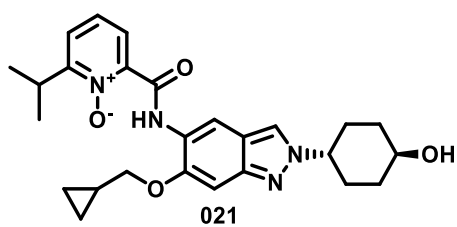
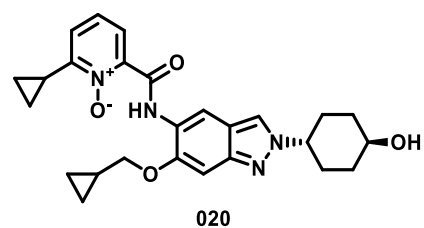
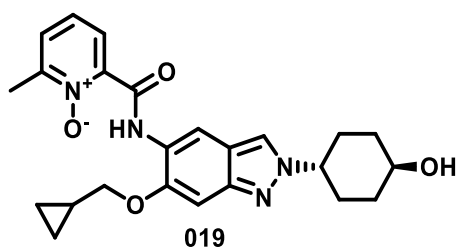
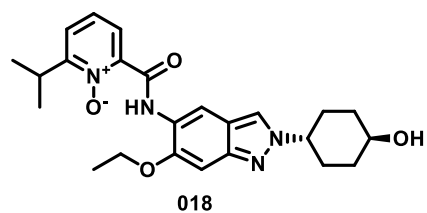
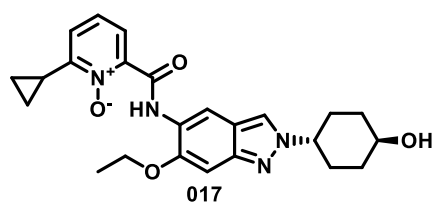
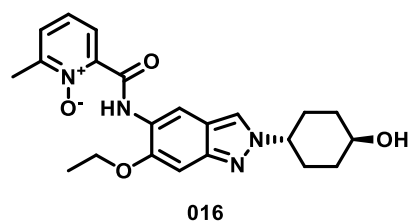
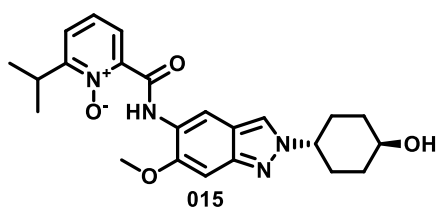
012

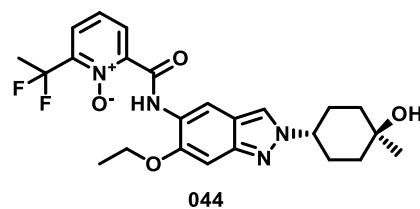
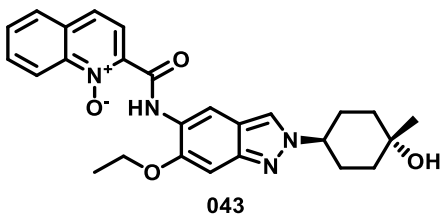
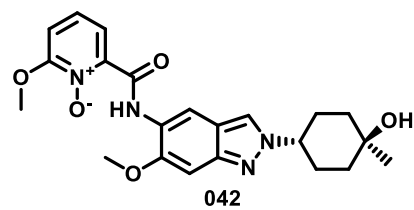
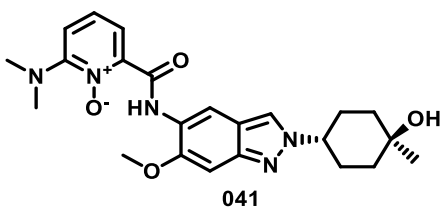
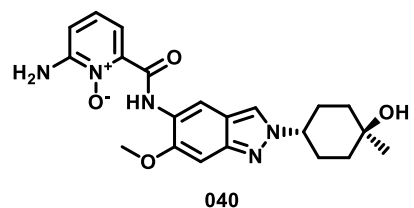
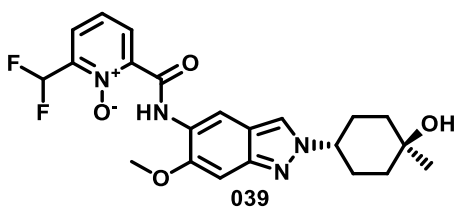
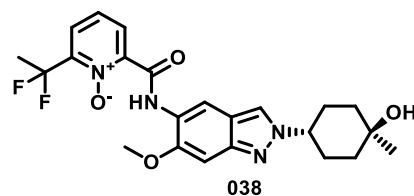
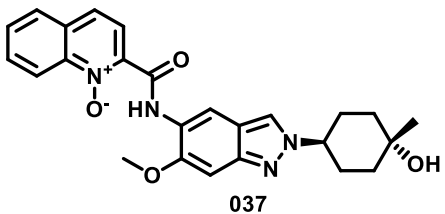
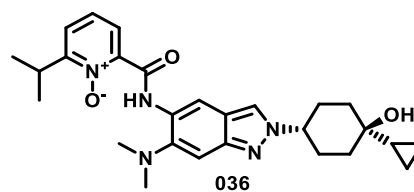
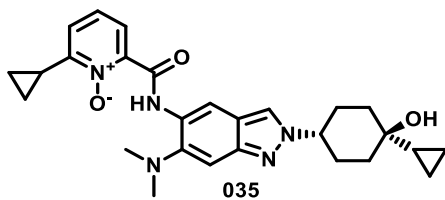
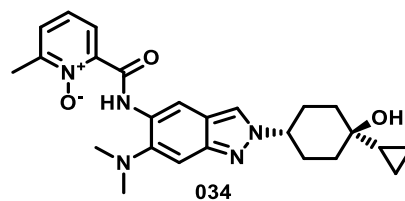
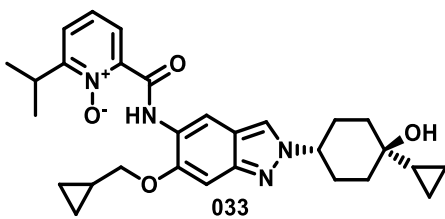
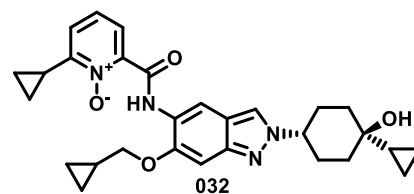
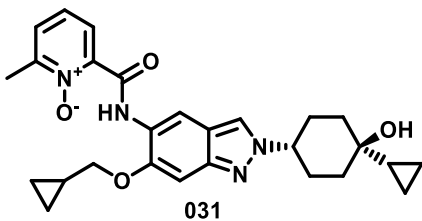
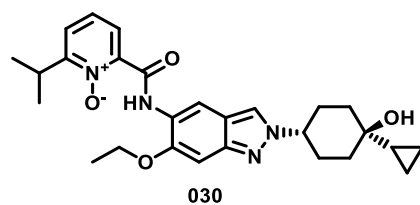
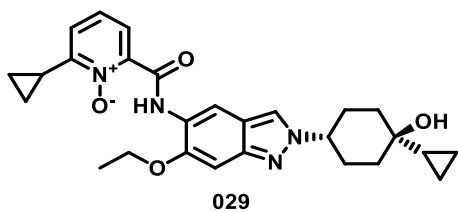


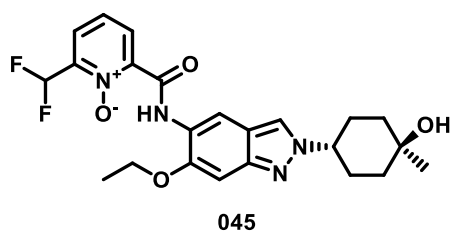
013



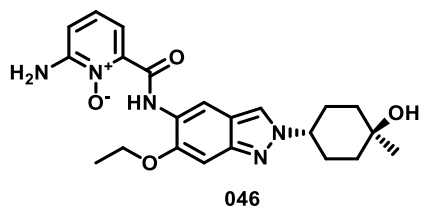
014



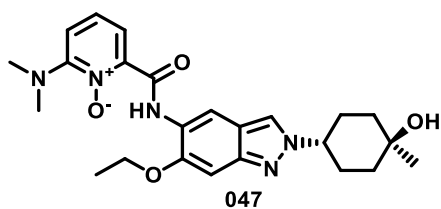




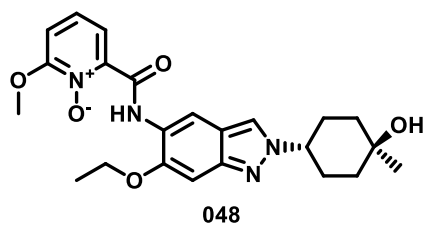
045



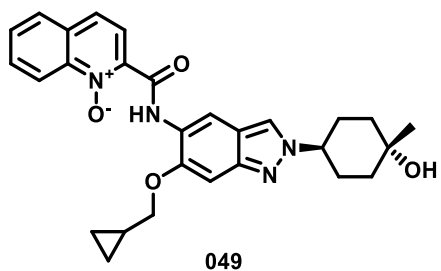
046



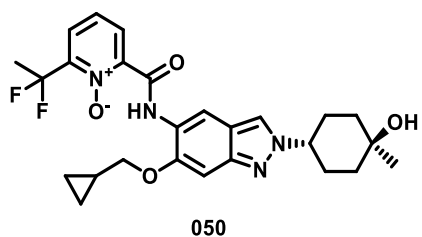
047



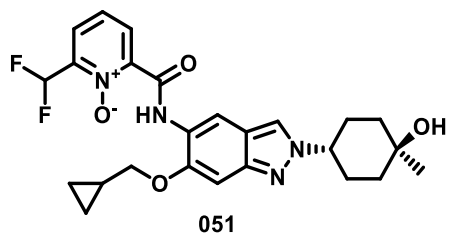
048



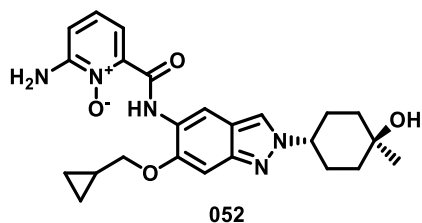
049



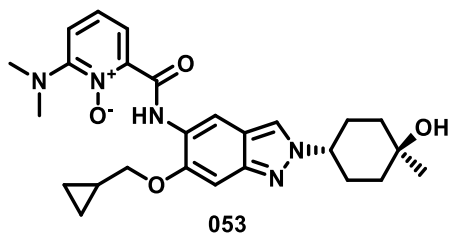
050



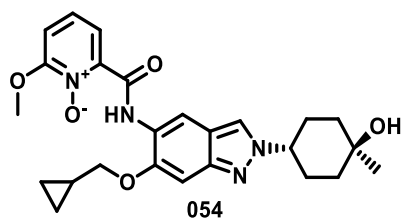
051



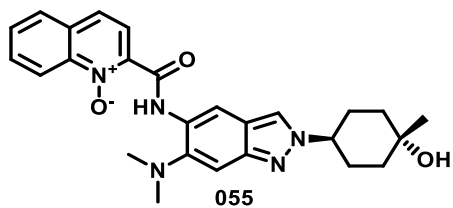
052



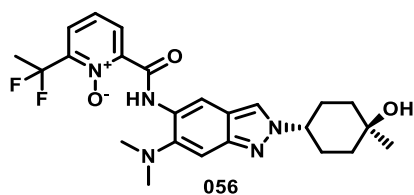
053



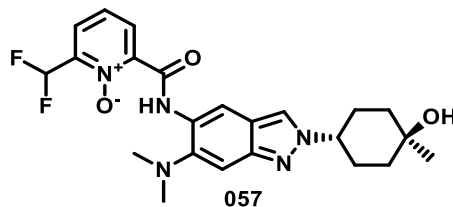
054



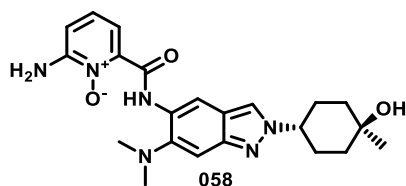
055



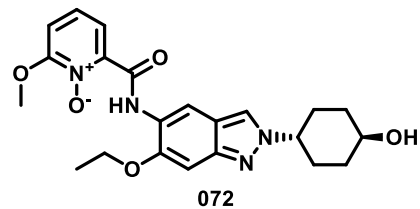
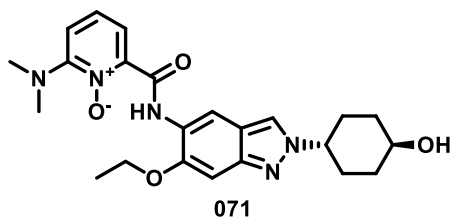
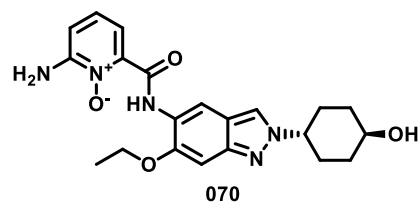
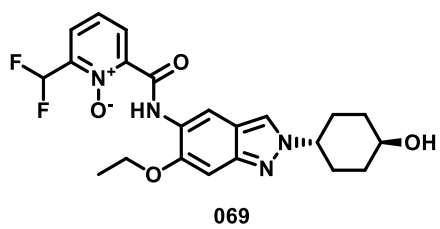
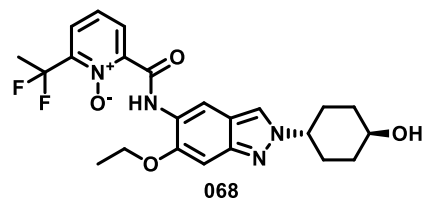
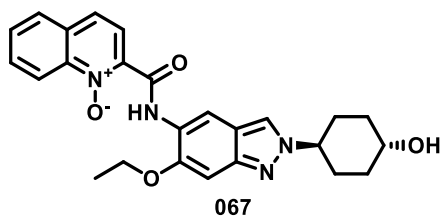
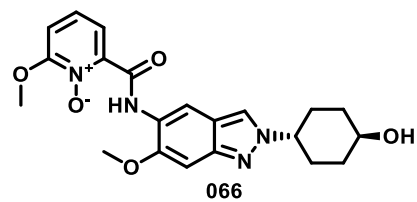
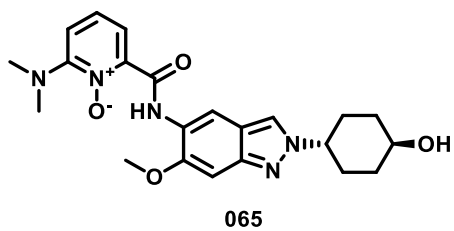
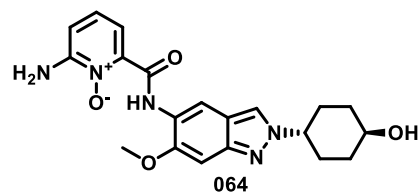
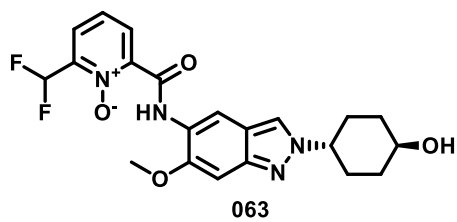
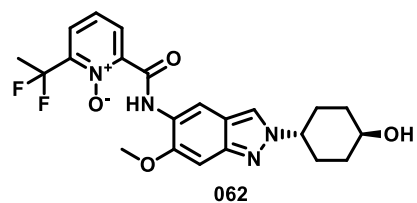
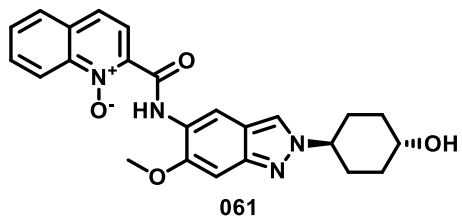
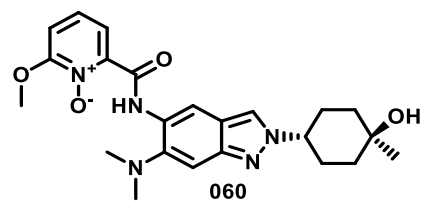
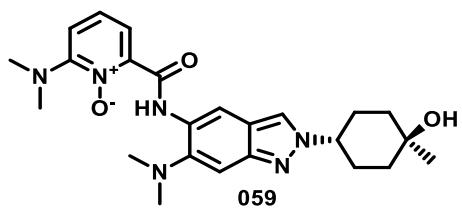
056

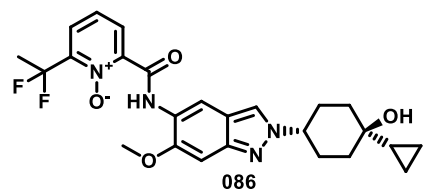
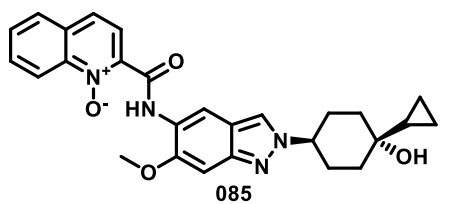
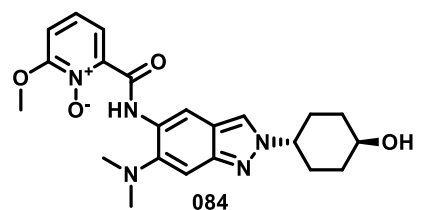
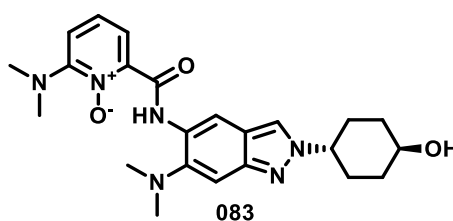
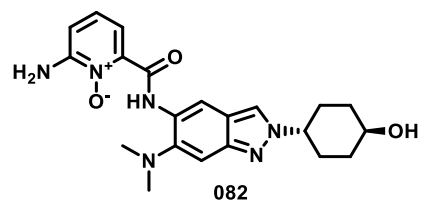
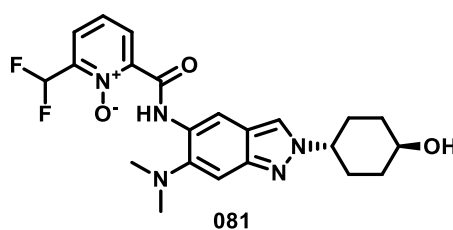
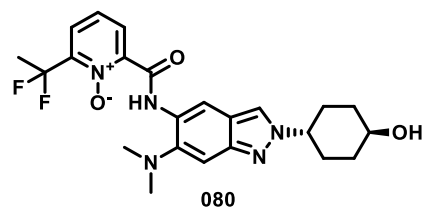
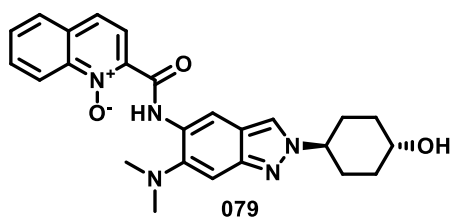
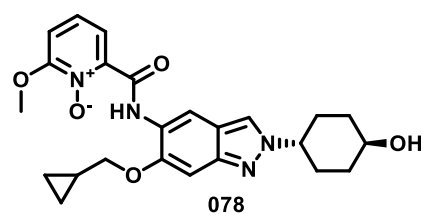
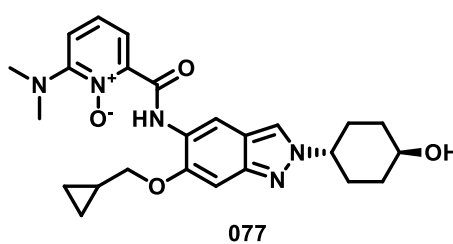
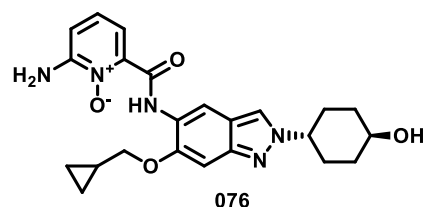
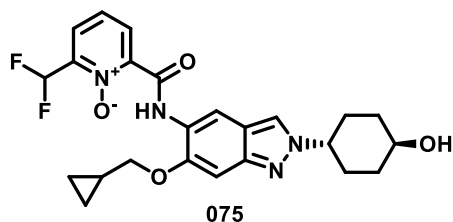
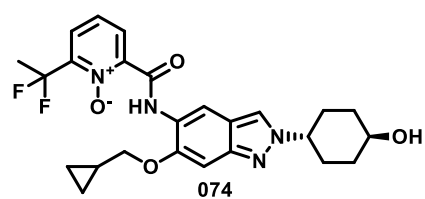
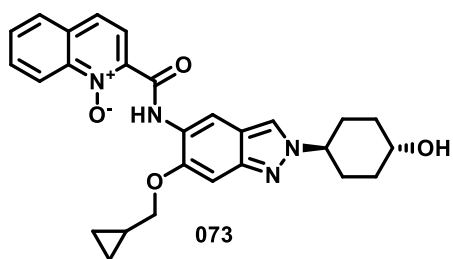


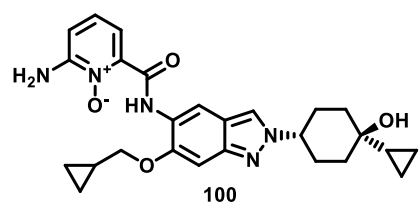
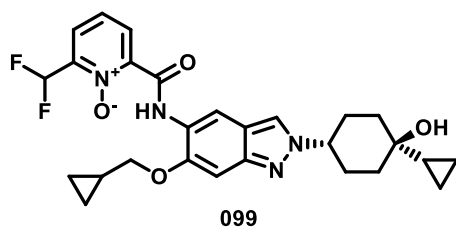
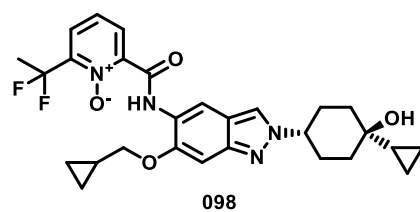
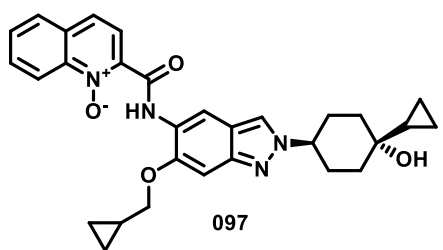
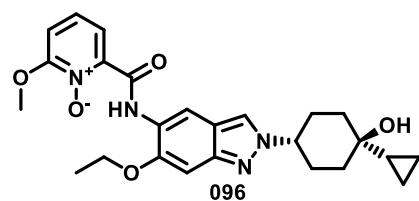
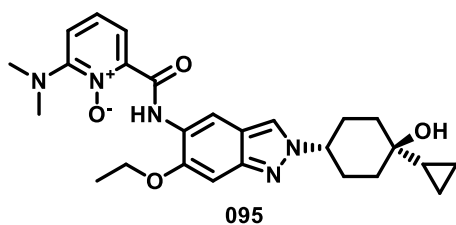
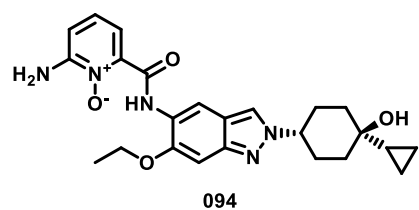
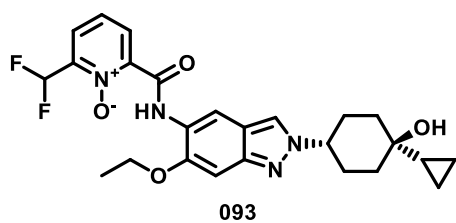
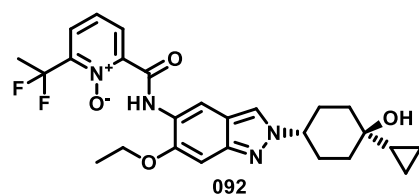
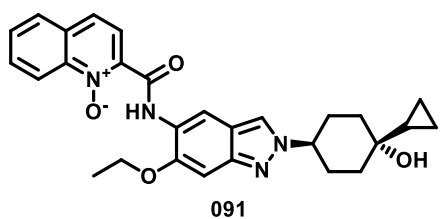
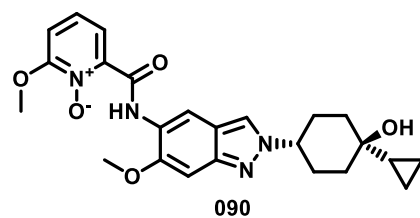
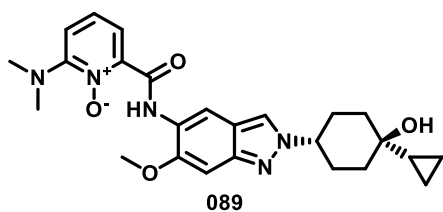
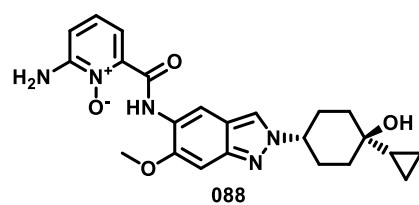
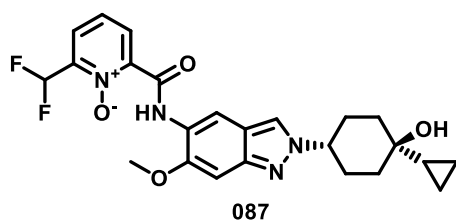
057

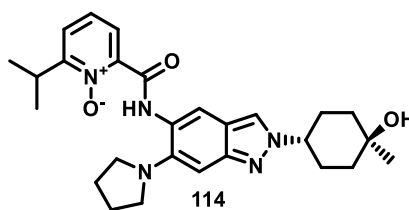
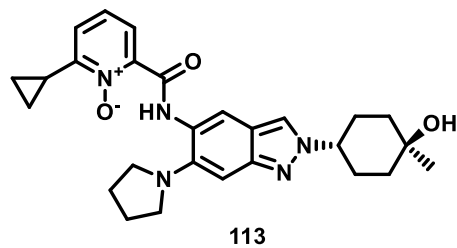
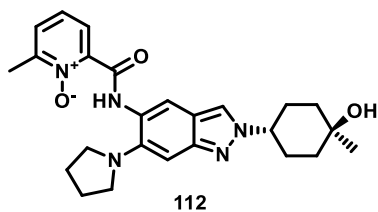
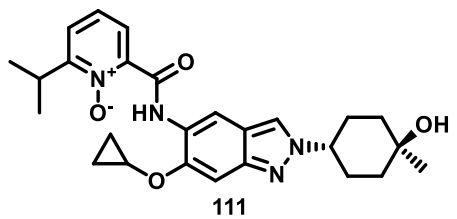
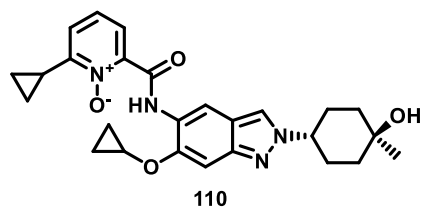
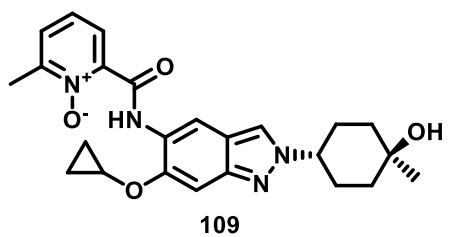
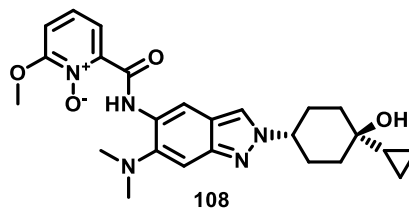
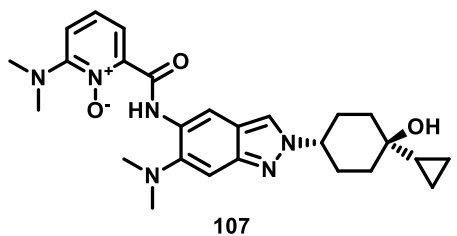
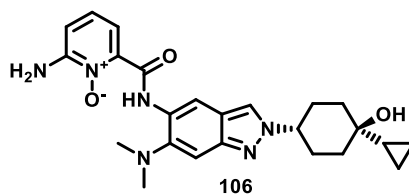
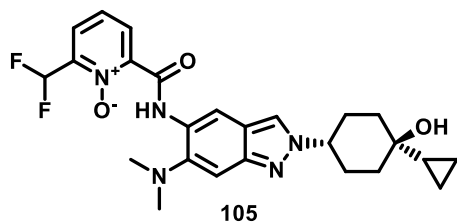
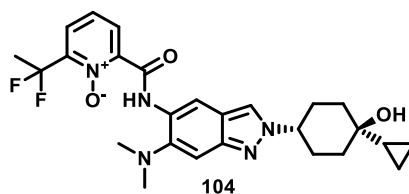
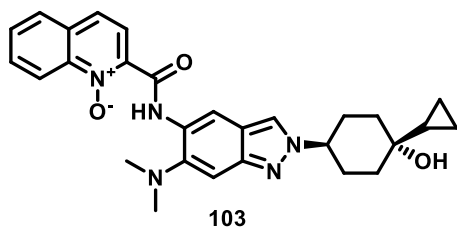
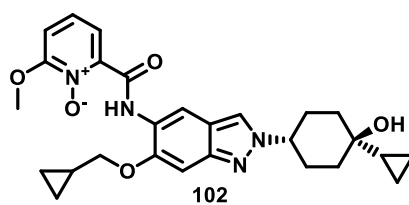
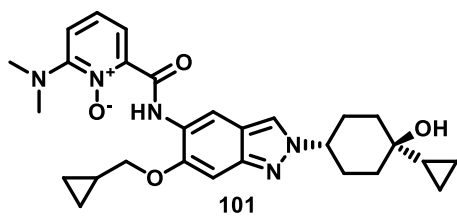


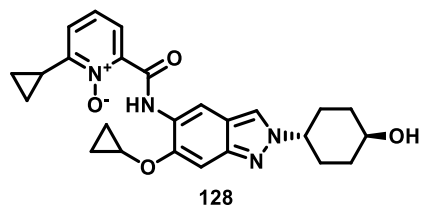
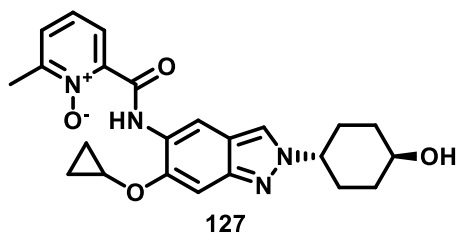
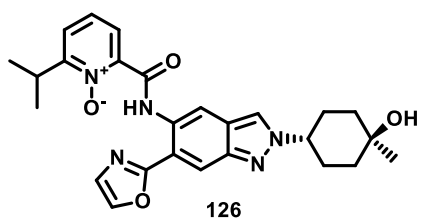
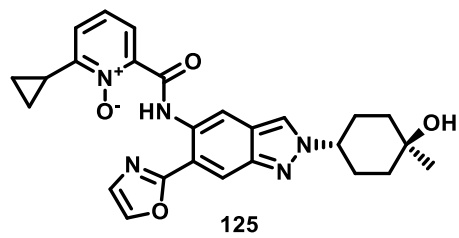
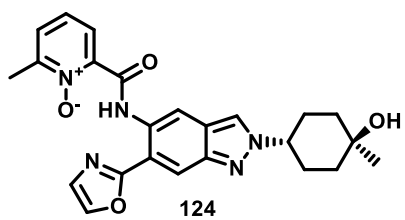
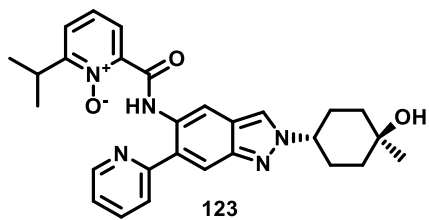
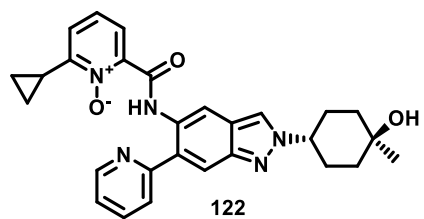
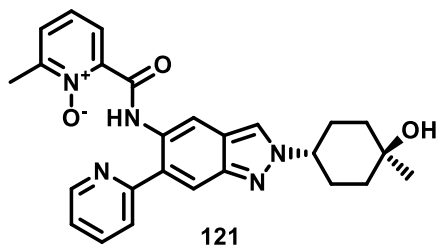
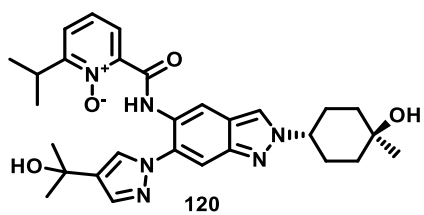
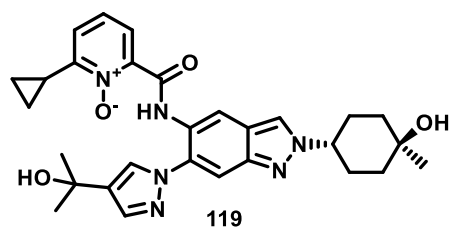
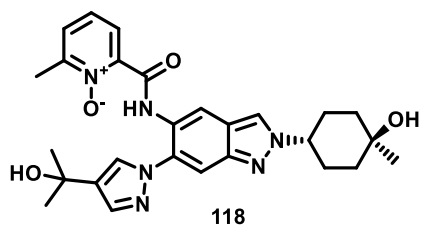
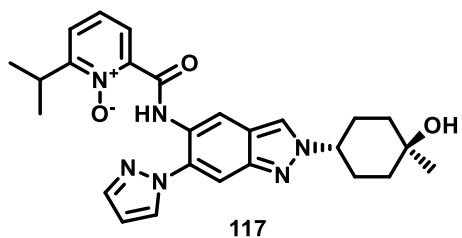
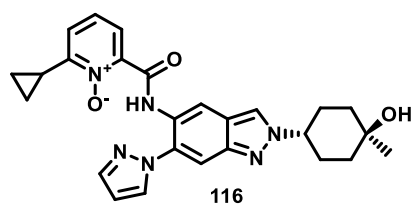
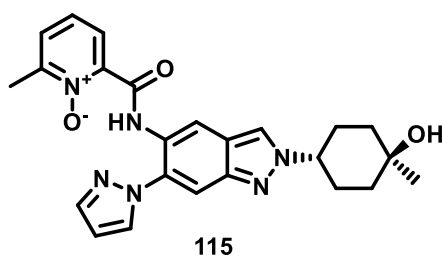
058

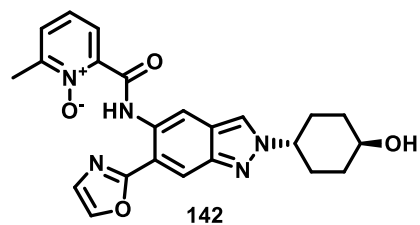
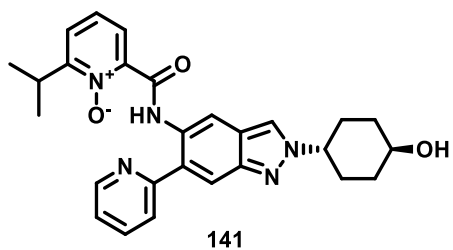
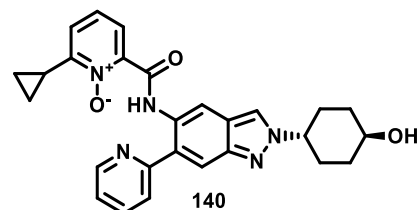
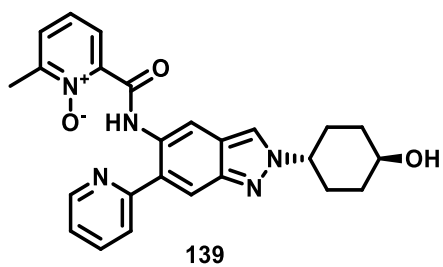
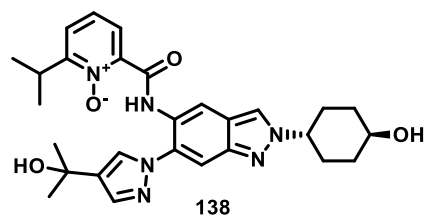
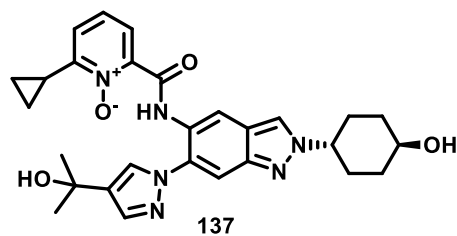
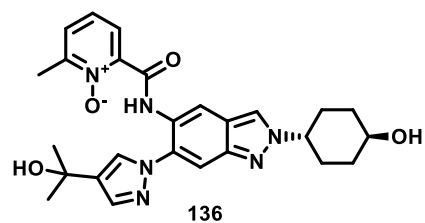
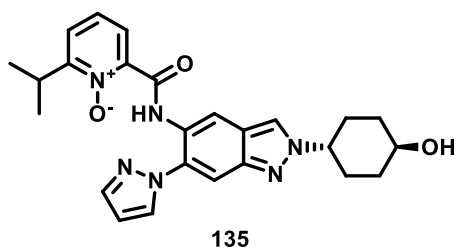
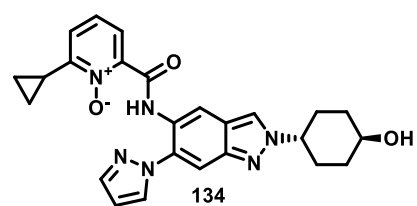
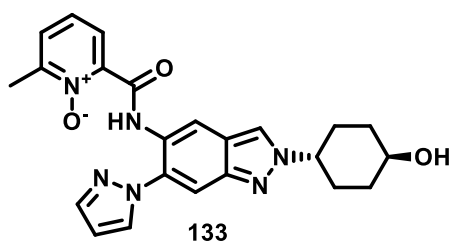
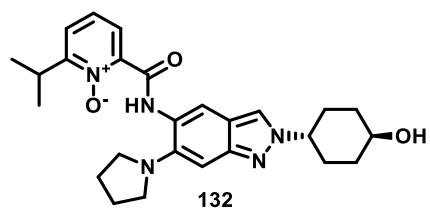
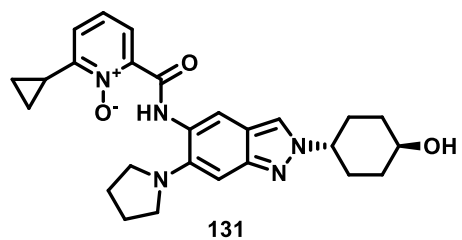
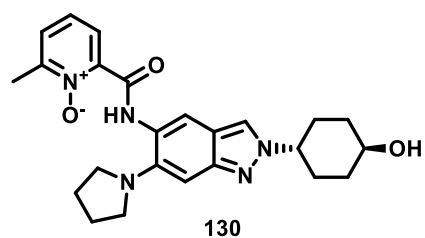
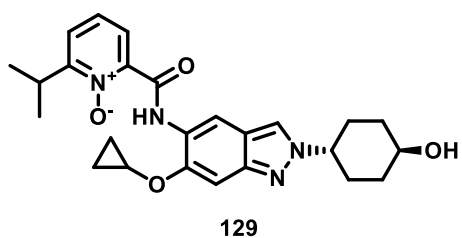


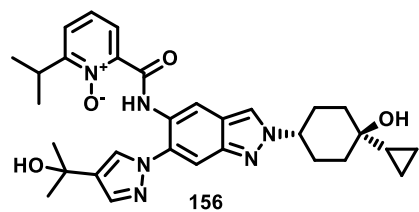
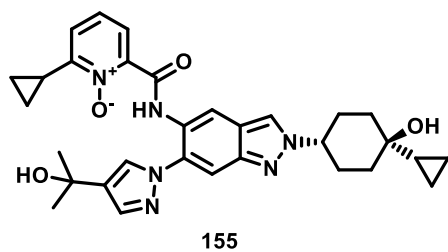
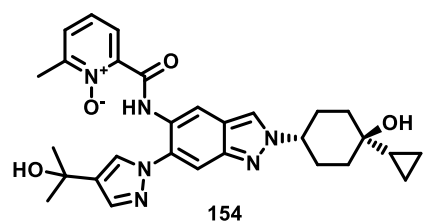
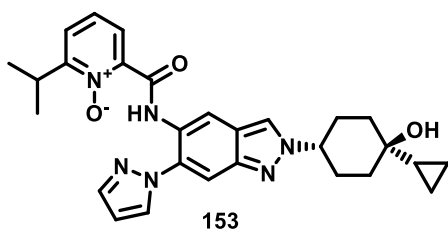
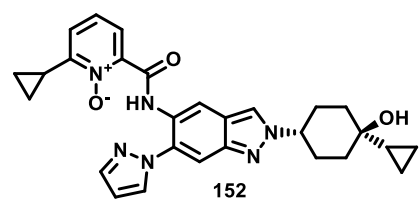
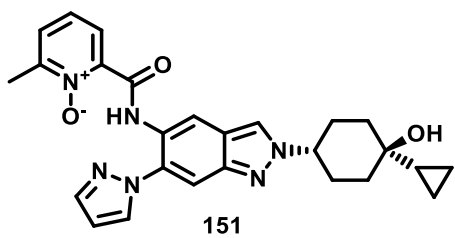
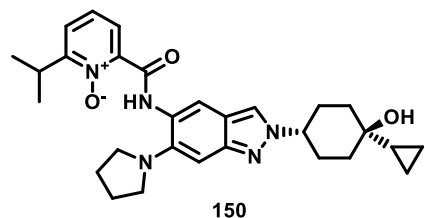
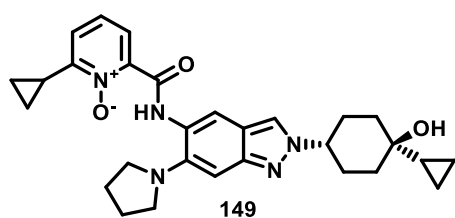
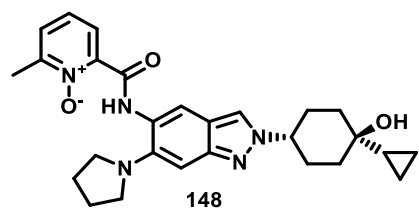
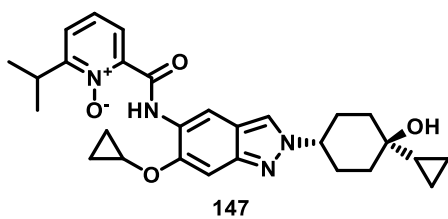
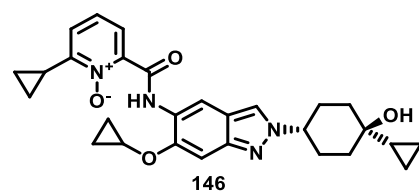
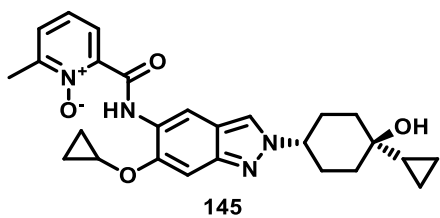
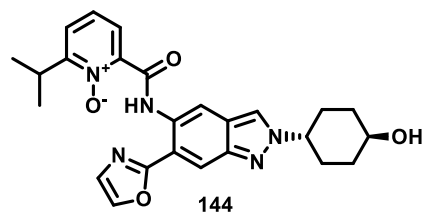
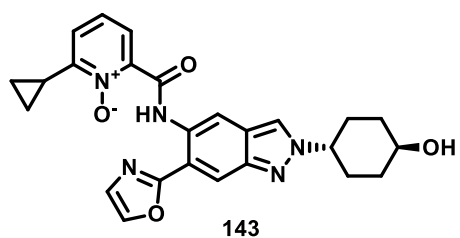


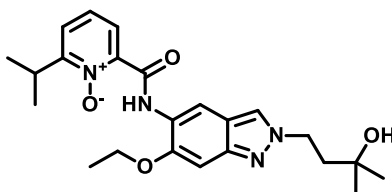
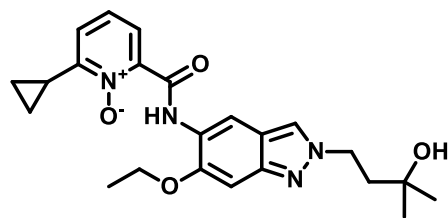
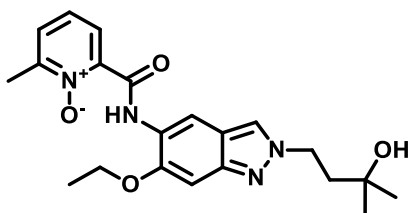
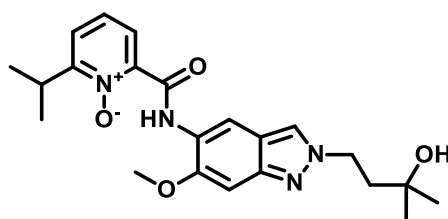
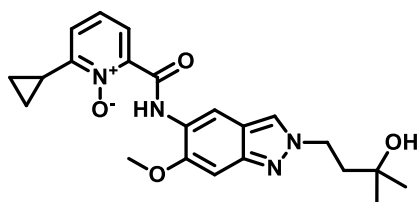
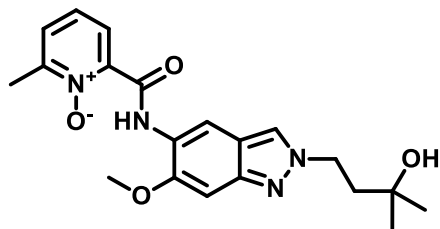
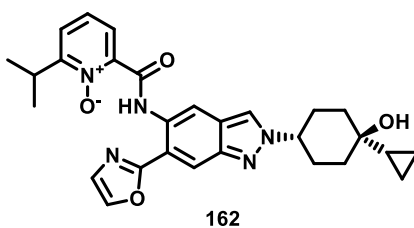
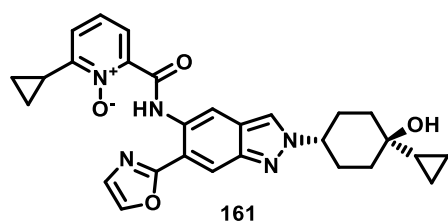
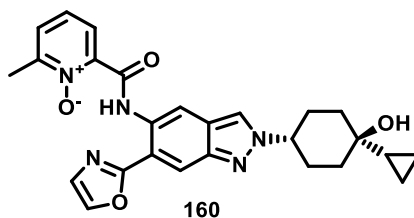
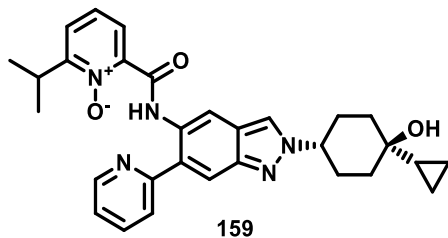
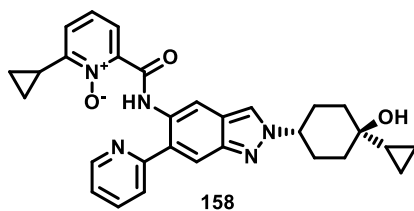
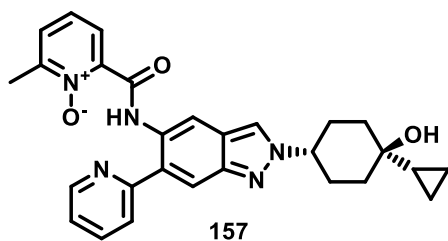


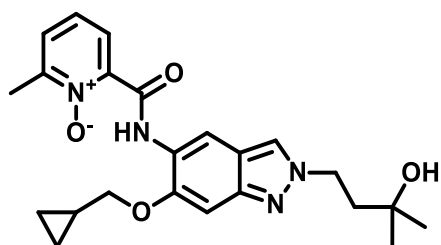




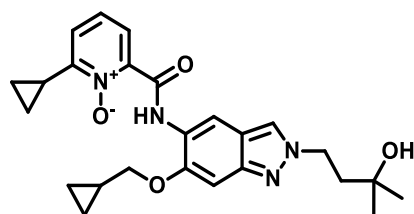




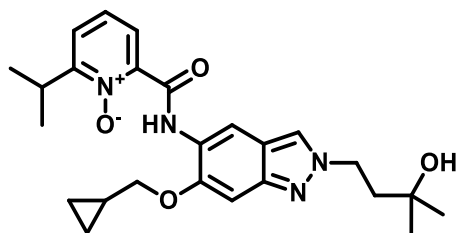




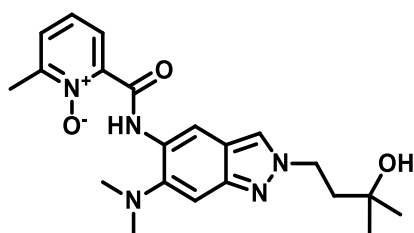
169



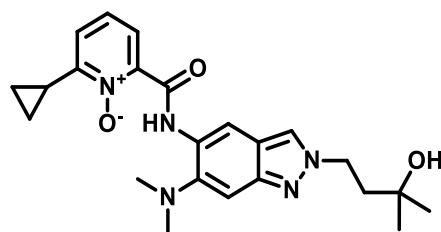
170



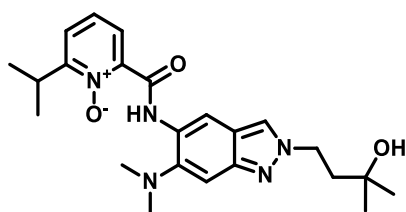
171



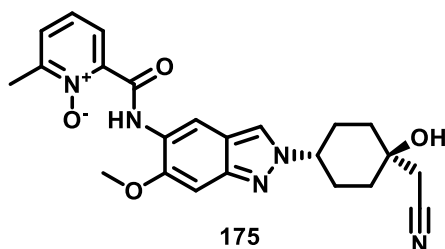
172



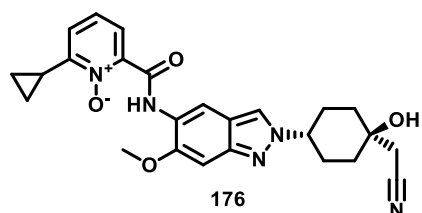
173



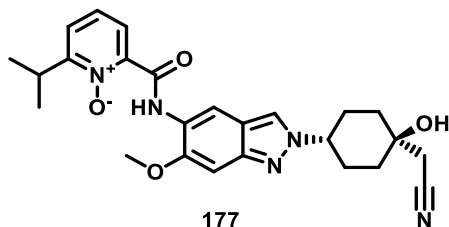
174



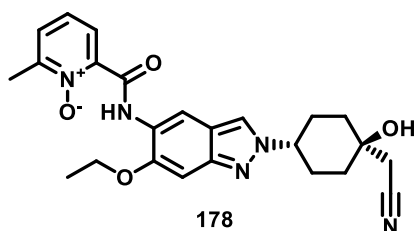
175



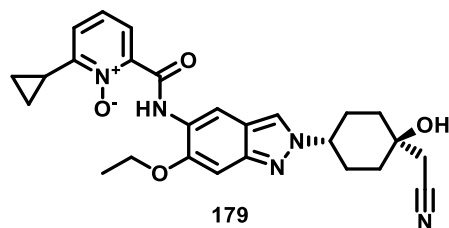
176



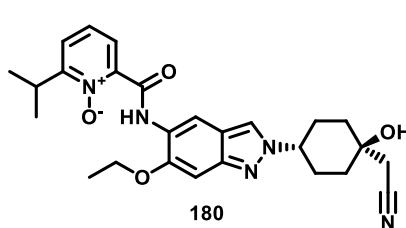
177



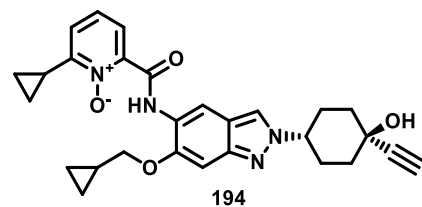
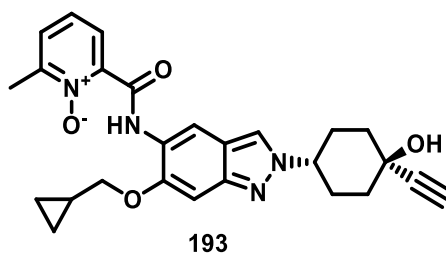
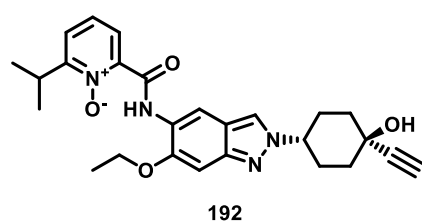
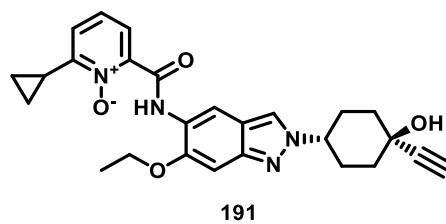
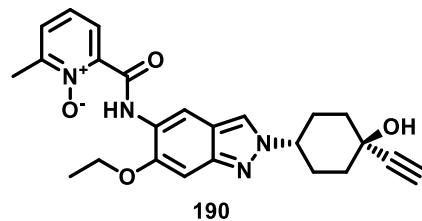
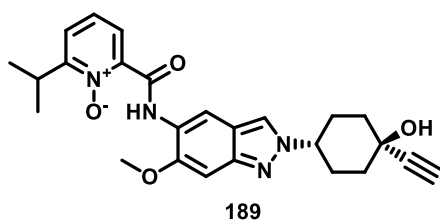
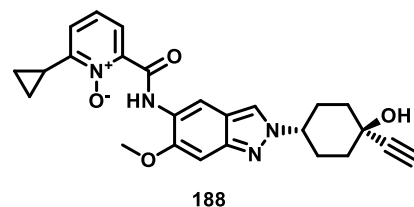
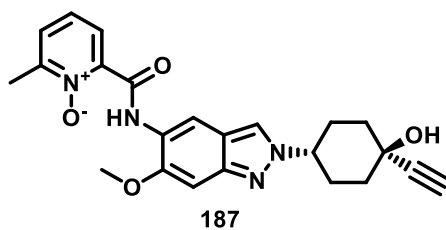
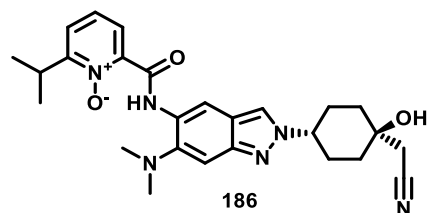
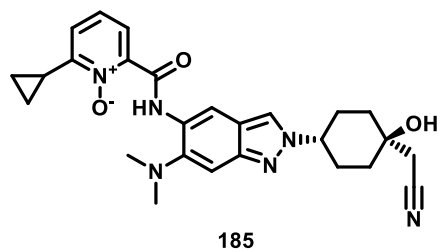
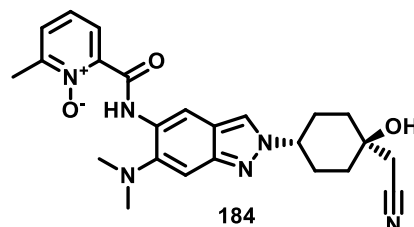
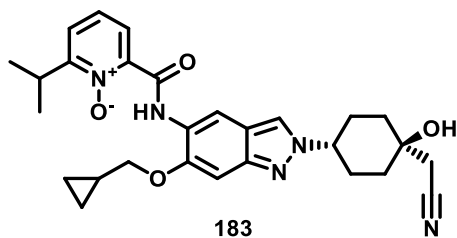
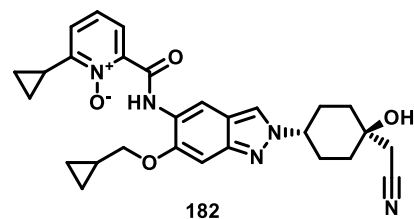
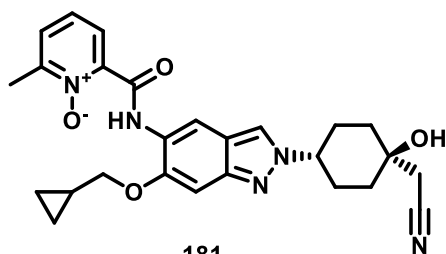
178

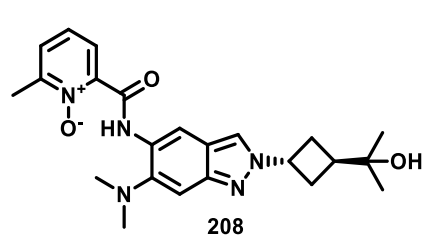
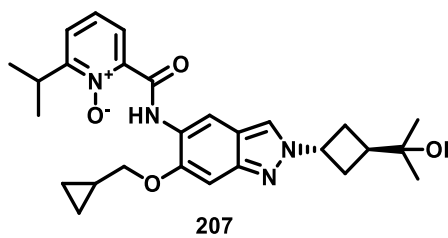
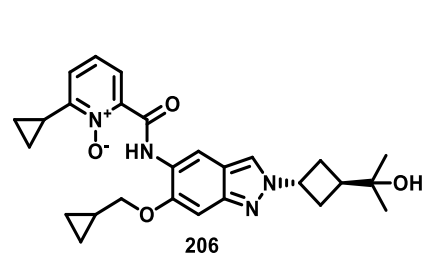
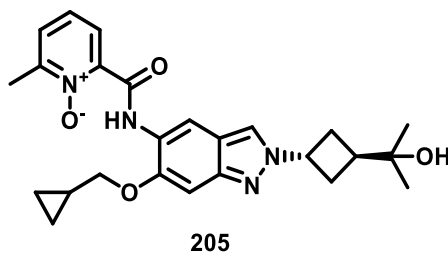
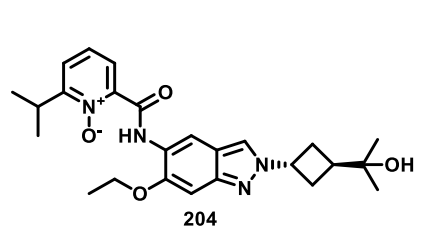
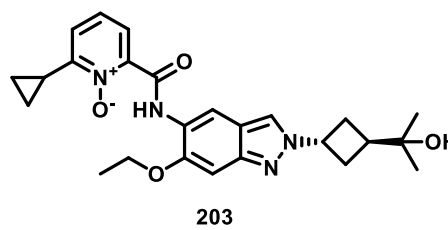
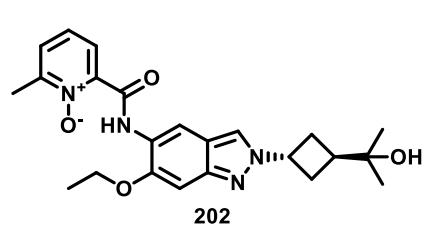
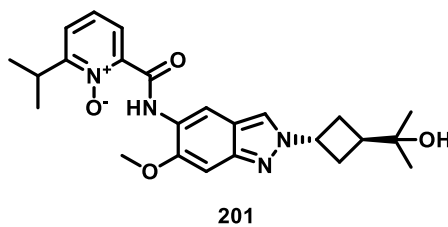
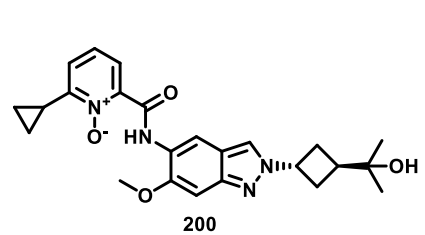
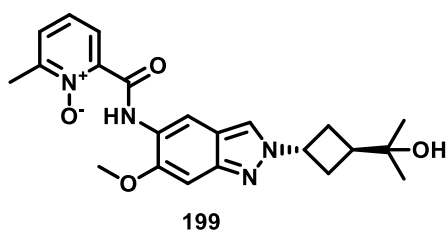
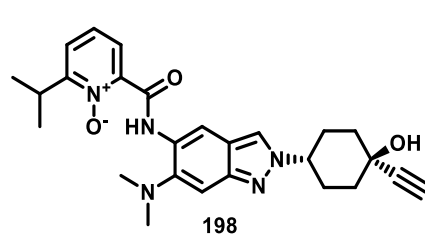
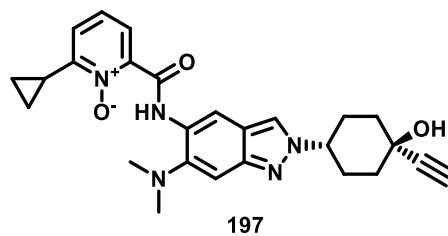
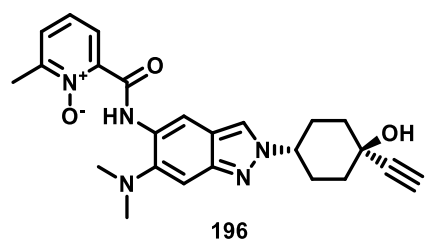
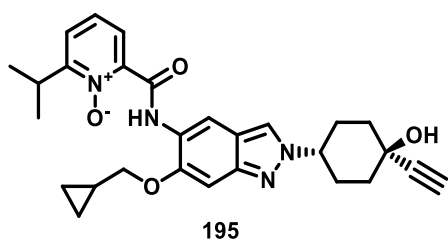


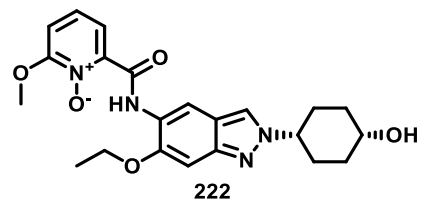
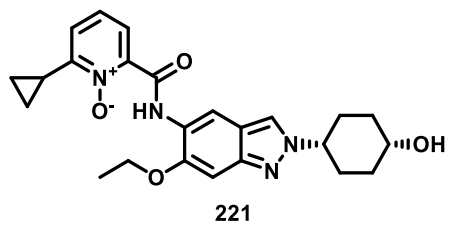
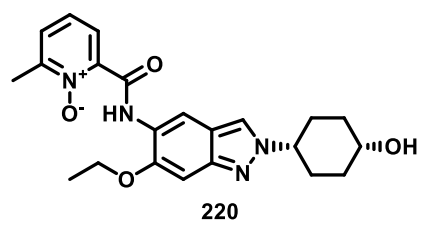
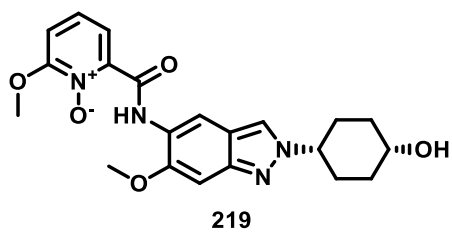
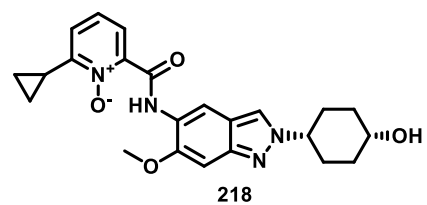
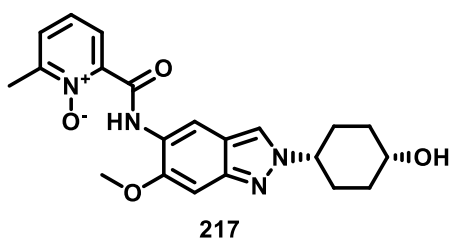
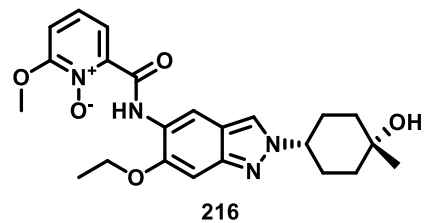
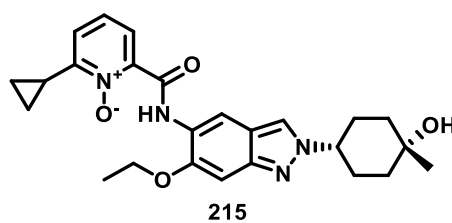
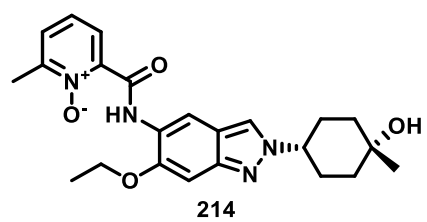
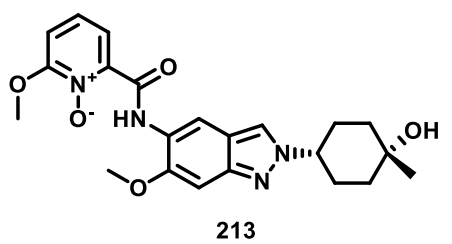
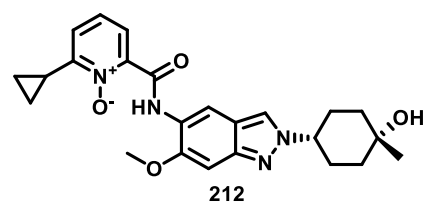
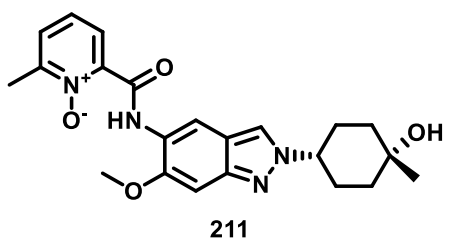
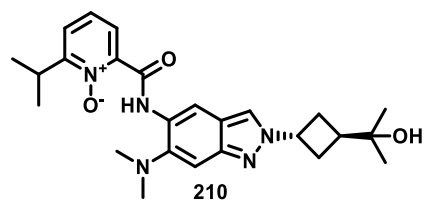
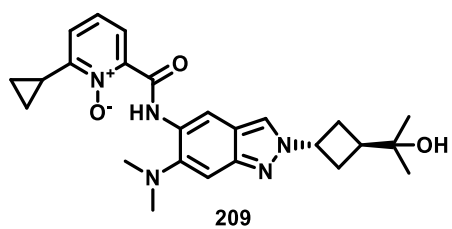
179

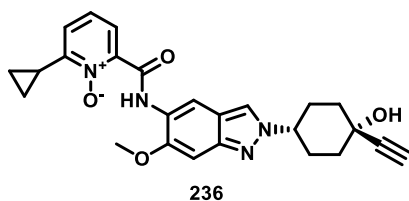
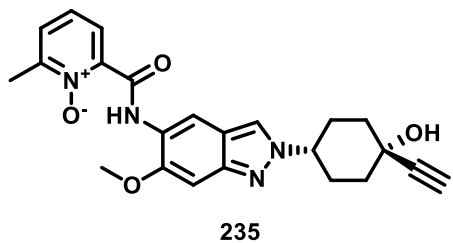
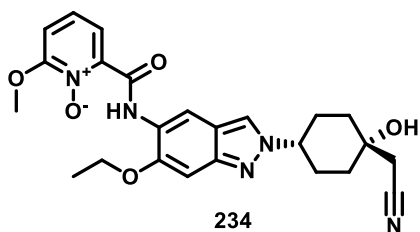
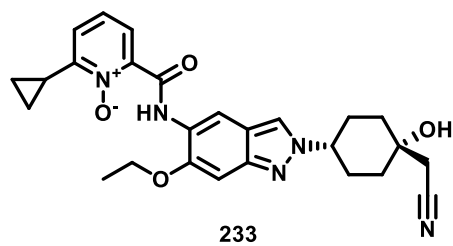
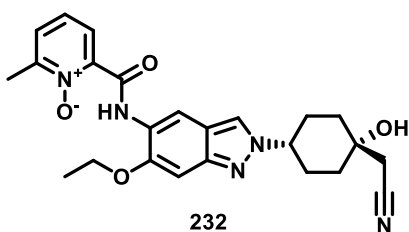
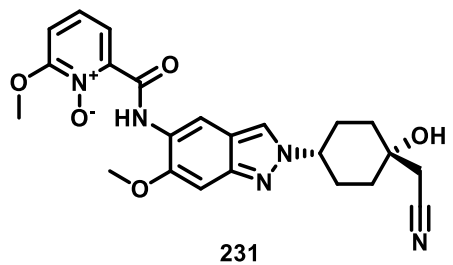
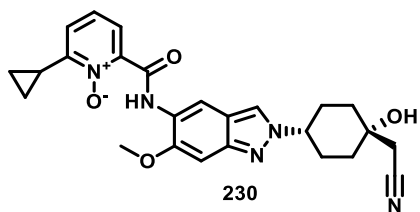
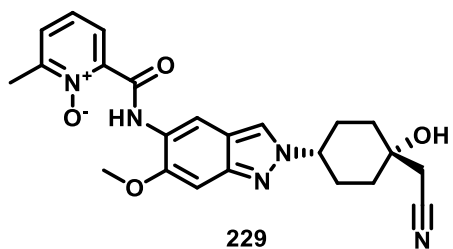
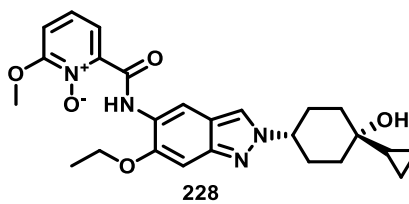
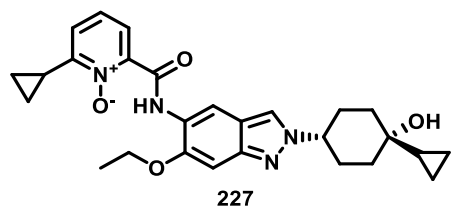
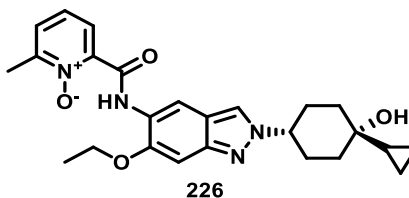
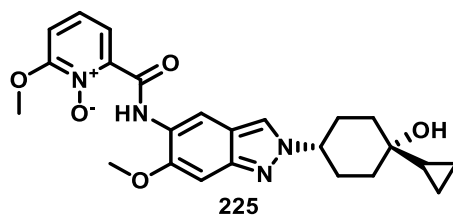
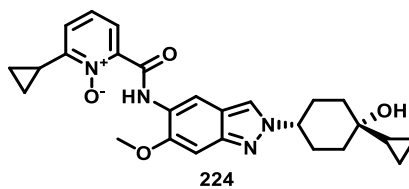
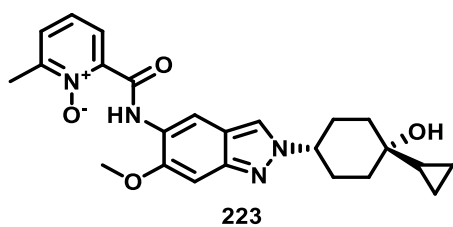


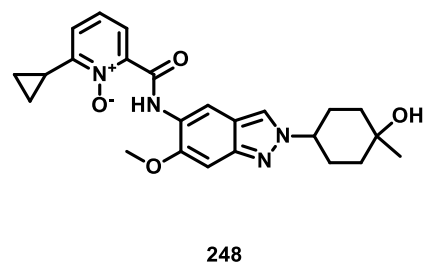
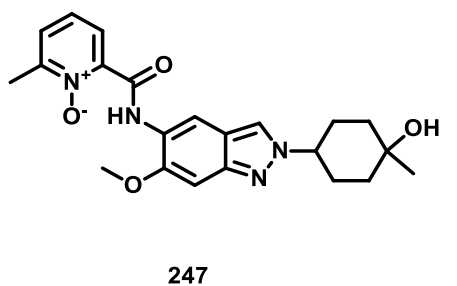
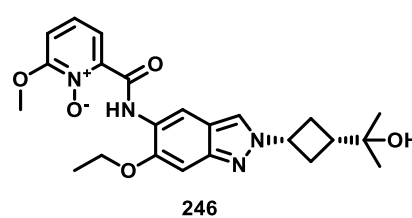
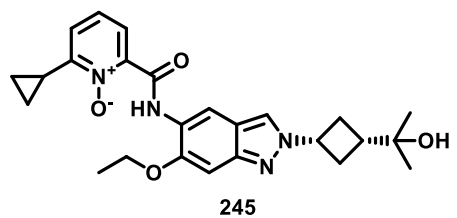
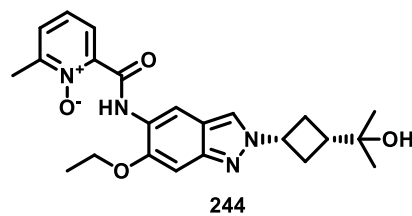
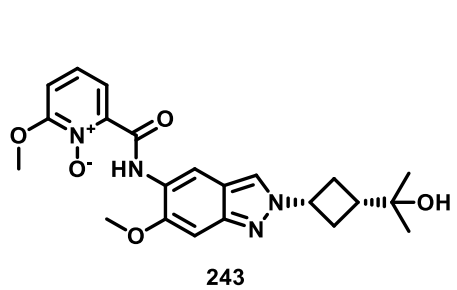
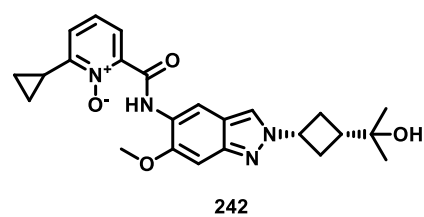
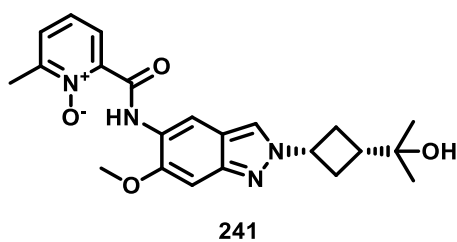
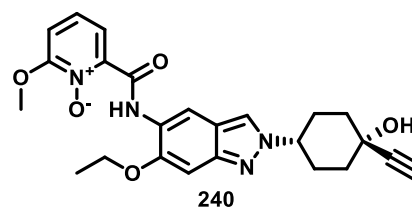
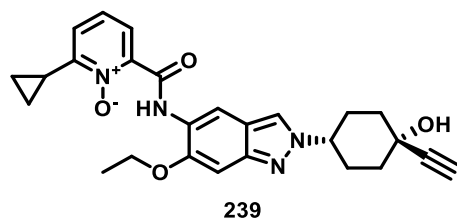
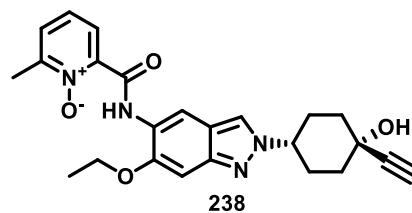
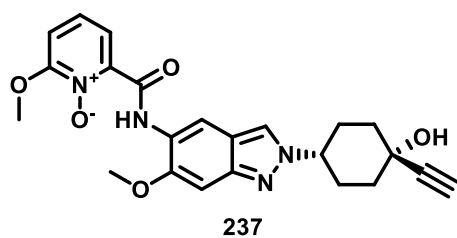
180

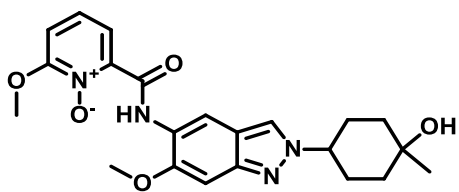




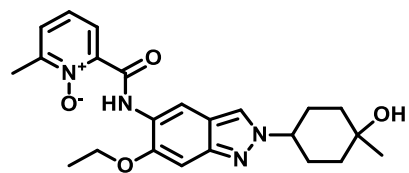




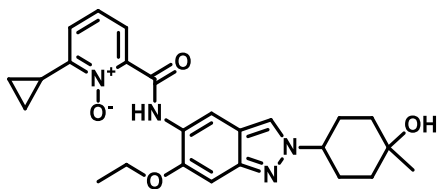




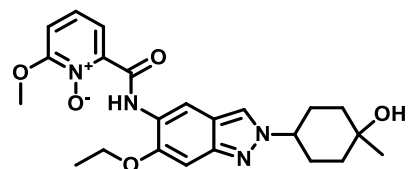
249



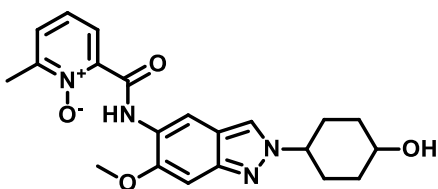
250



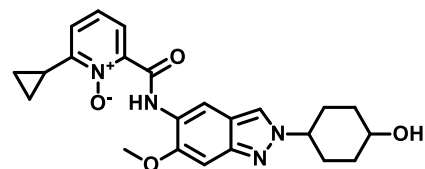
251



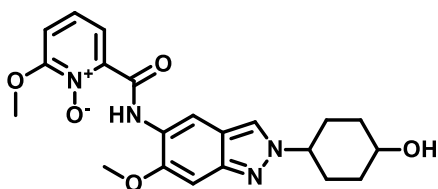
252



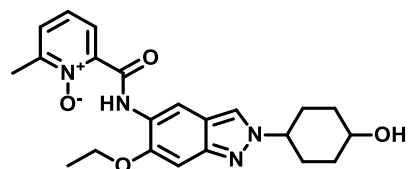
253



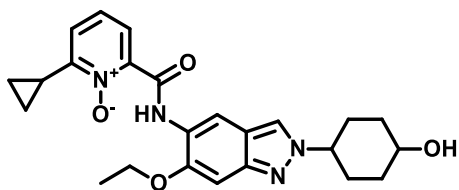
254



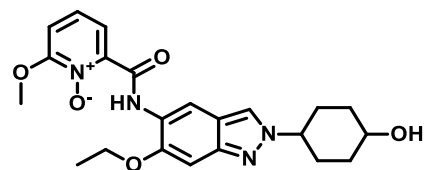
255



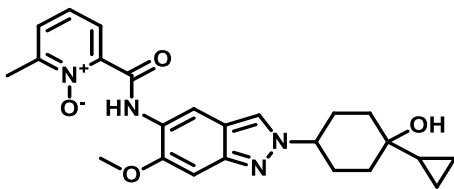
256



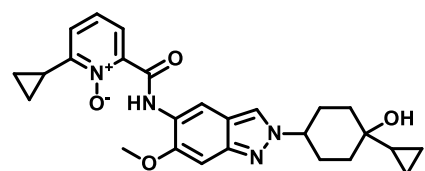
257



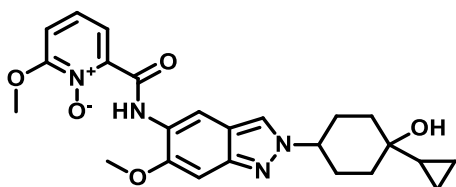
258



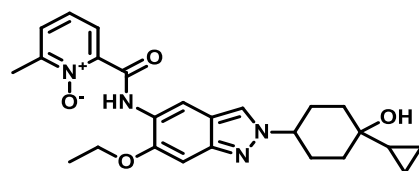
259



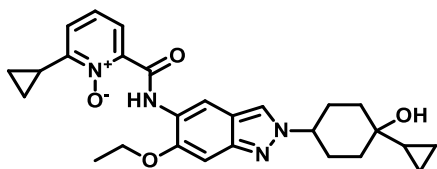
260



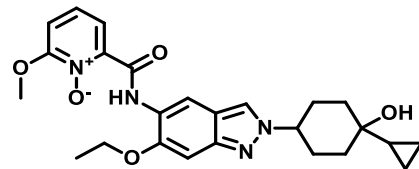
261



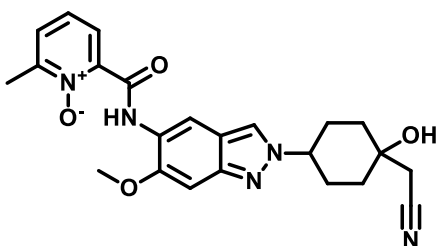
262



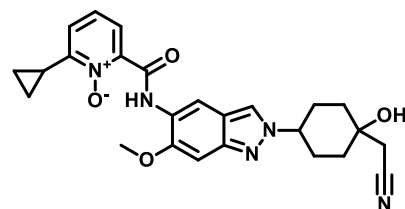
263



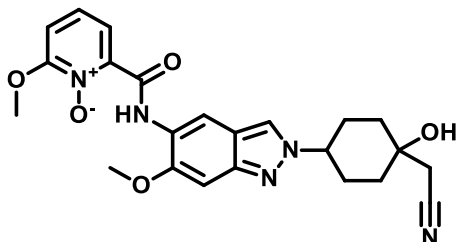
264



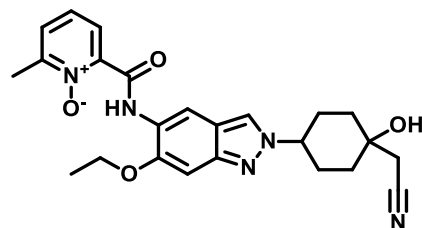
265



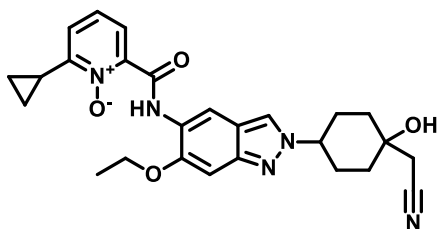
266



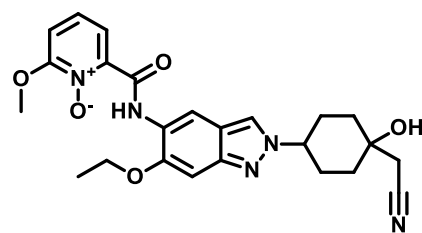
267



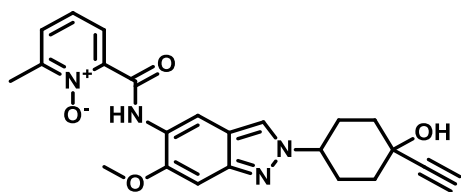
268



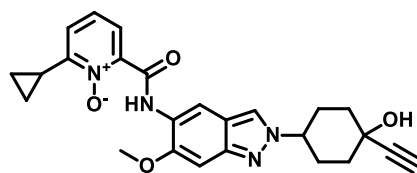
269



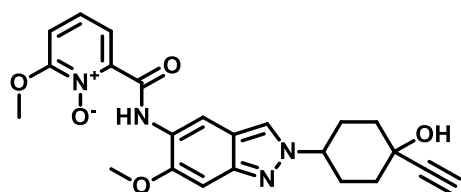
270



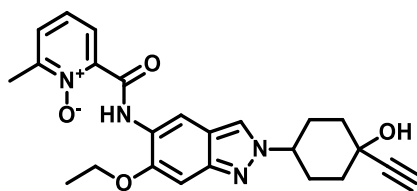
271



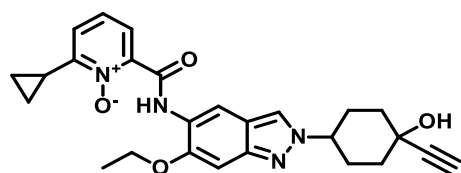
272



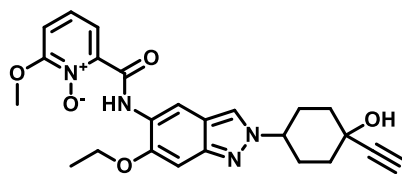
273



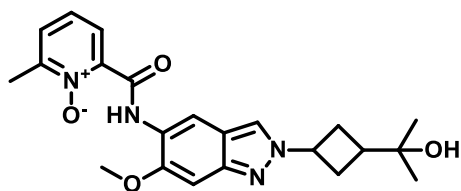
274



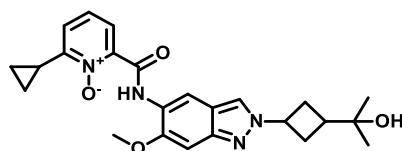
275



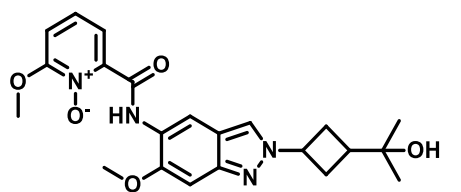
276



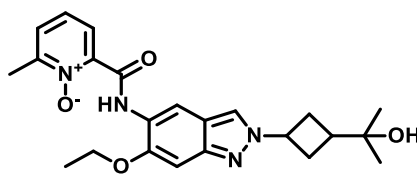
277



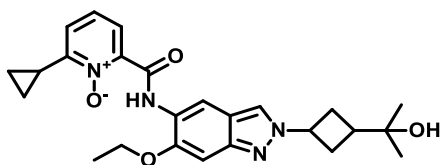
278



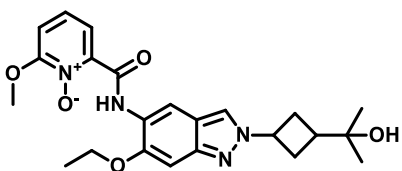
279



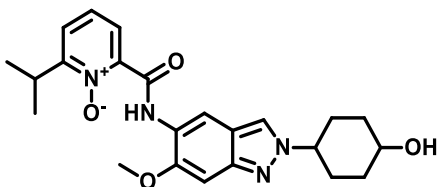
280



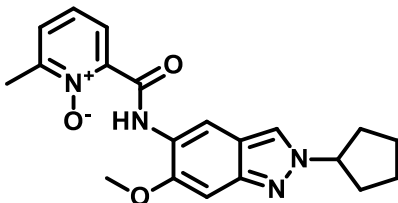
281



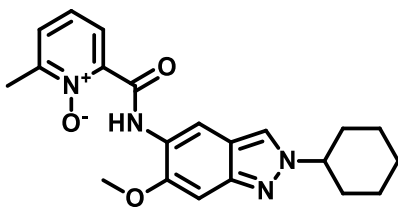
282



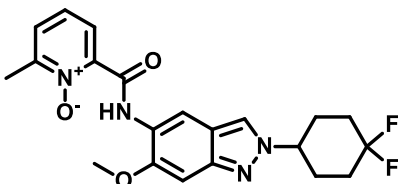
283



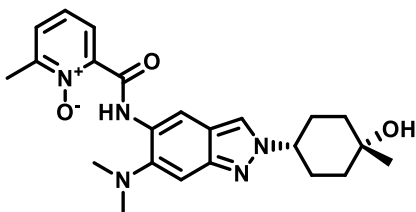
284



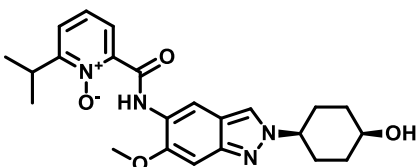
285



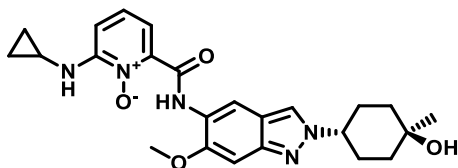
286



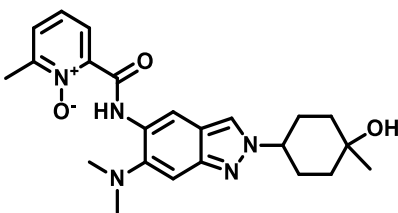
287



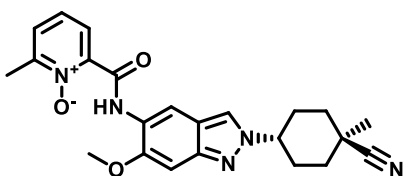
288



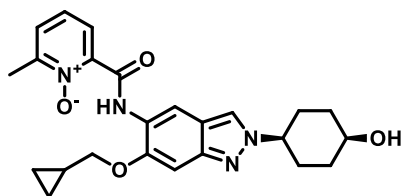
289



290

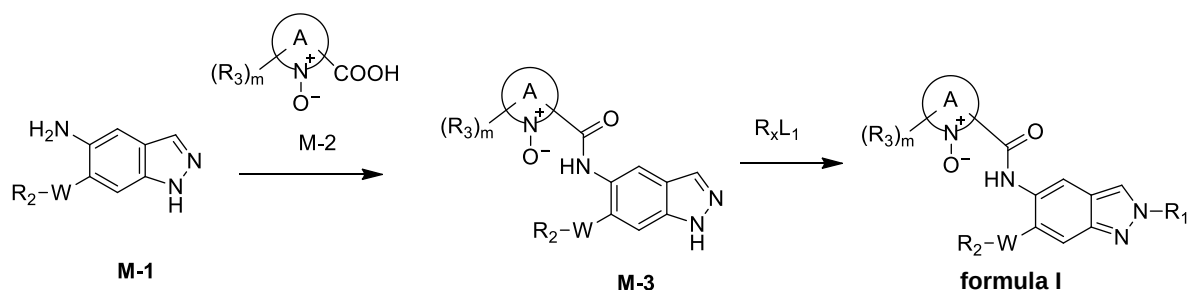


291



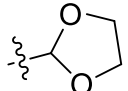
292

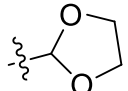
10. Un método de preparación para el compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método de preparación comprende:



(a1) hacer reaccionar M-1 y M-2 para dar M-3, donde la reacción se puede realizar en presencia de EDCI.HCl y piridina; y

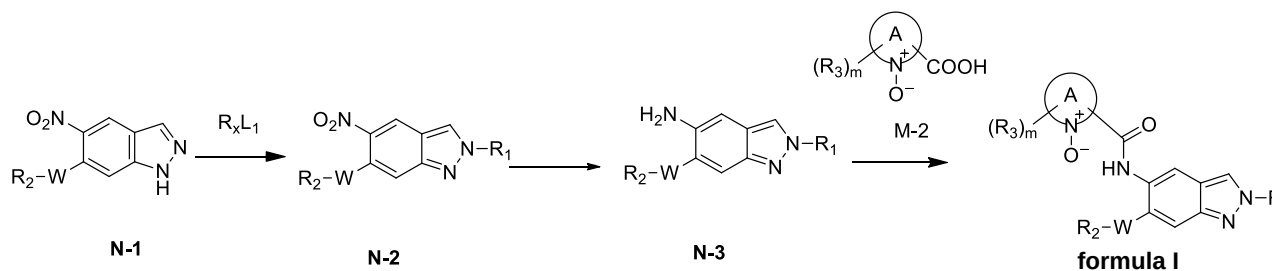
(a2) hacer reaccionar M-3 y $R_x L_1$, en el que R_x se selecciona entre R_1 y un grupo de R_1

que tiene hidroxilo con el hidroxilo sustituido con ; cuando R_x es un grupo de R_1 que

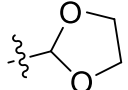
tiene hidroxilo con el hidroxilo sustituido con , la reacción debe realizarse en presencia de un ácido y un reductor para dar la fórmula I, en la que el ácido puede ser HCl y el reductor puede ser borohidruro de sodio;

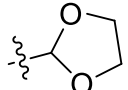
R_1 , R_2 , R_3 , m y W en las etapas anteriores son como se definen en la fórmula I, L_1 es un grupo saliente y puede seleccionarse entre halógeno y -OTs.

11. Un método de preparación para el compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método de preparación comprende:



(b1) hacer reaccionar N-1 y $R_x L_1$, en el que R_x se selecciona entre R_1 y un grupo de R_1

que tiene hidroxilo con el hidroxilo sustituido con ; cuando R_x es un grupo de R_1 que

tiene hidroxilo con el hidroxilo sustituido con , la reacción debe realizarse en presencia de un ácido y un reductor para dar N-2, donde el ácido puede ser HCl y el reductor puede ser borohidruro de sodio;

(b2) reducir el N-2 obtenido en la etapa anterior para dar N-3, en el que un reductor

puede ser Pd/C; y

(b3) hacer reaccionar N-3 y M-2 para dar la fórmula I.

R₁, R₂, R₃, m y W en las etapas anteriores son como se definen en la fórmula I, L₁ es un grupo saliente y puede seleccionarse entre halógeno y -OTs.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto isotópicamente marcado o su sal farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 9.

+



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0006262
Recibo: 24-38282
Fecha: 16/05/2024

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
CC: 79.159.313
Pago PSE No: 966945
CUS: 644094981

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2022/0004978

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000