

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140797- -00009-0000

Fecha: 2012-12-26 16:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE LLC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENOXI-3-METIL AMIDA, SULFONAMIDA O AMINO SULFÓXIDO COMO INHIBIDORES NO NUCLEOSIDICOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA".-Clase A01N 43/50. - Expediente número 09-140.797.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 2 de Octubre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **17348**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, el Señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no sería claro dado que se refiere a un gran número de compuestos que no estarían adecuadamente soportados por la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplace al actualmente presentado, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo define de forma más

precisa los compuestos que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Se basa en la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se han restringido los sustituyentes sobre la fórmula general (I) en concordancia con los más de 350 ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud. Así mismo, se han introducido las definiciones para los términos "*cicloalquilo*" y "*heterociclo*" de acuerdo con las revelaciones de las páginas 23 y 25 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 2.** Tiene como base la reivindicación 6 actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 3 a 5.** Estas reivindicaciones tienen como base las reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 6 a 9.** Corresponden a las reivindicaciones 19 a 22 actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 10.** Tiene como base la reivindicación 28 originalmente presentada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **10 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente invención.

A este respecto me permito resaltar que **la nueva reivindicación 1 implica una reducción importante en el alcance de la reclamación y que una restricción adicional no sería posible sin dejar por fuera de protección alguno de los ya mencionados más de 350 ejemplos específicos que han sido revelados a lo largo de la descripción.**

Así mismo, me permito indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio posee sólo una reivindicación independiente, tal como fue sugerido por el Señor Examinador.

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicación 19 (nueva reivindicación 6) no sería concisa porque menciona un gran número de compuestos, sugiriendo incluir la estructura química para cada uno de ellos.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que dentro del ámbito de las patentes es una práctica común el incluir dentro de una de las reivindicaciones un listado de los compuestos particularmente obtenidos por el solicitante y que este tipo de reivindicaciones son claras por sí mismas porque indican sin ambigüedades cuáles son las moléculas que están siendo reclamadas.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este sentido considero pertinente resaltar que el nombrar en particular los compuestos permite identificar sin lugar a dudas la materia que se busca proteger, máxime cuando, como en el caso de la presente solicitud, dichos compuestos están completamente cubiertos por el alcance de la fórmula general indicada en la reivindicación independiente, es decir la reivindicación 1, y comparten todos las mismas características estructurales.

Consecuentemente, **la nueva reivindicación 6 se constituye en una particularización de los compuestos ya descritos dentro de la reivindicación 1, con un alcance incluso menor, por lo que es concisa.**

De otra parte, muy respetuosamente me permito indicar que resultaría dispendioso incluir dentro de esta reivindicación las estructuras particulares de cada uno de los compuestos listados, y que la persona versada en la materia podría identificar a partir de los nombres particulares referenciados que todos estos compuestos comparten características estructurales, por lo que no sería indispensable tener la representación de su estructura para determinar el alcance de la reclamación.

En conexión con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca en su totalidad dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NOVEDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador asegura que la materia reclamada por la solicitud en estudio sería anticipada por las enseñanzas de los documentos **US2006004197 (D1)**, **WO9907687 (D2)** y **EP1142877 (D3)**.

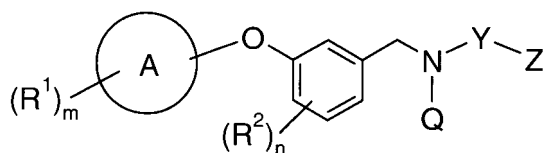
A este respecto el Señor Examinador indica que existen compuestos particulares revelados en cada uno de estos documentos que estarían cobijados por el alcance de la reclamación de la presente invención.

Sobre este particular me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación se ha enfocado a

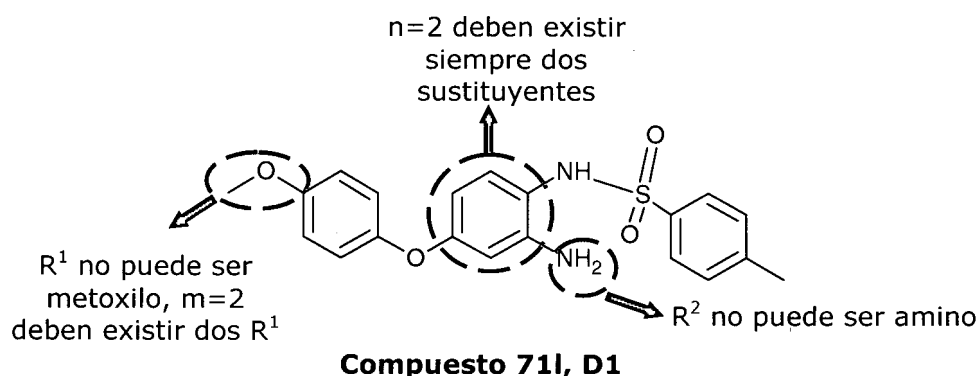
compuestos preferidos de la invención, los cuales de ninguna manera se encuentran revelados dentro del arte previo.

De esta forma, el documento D1 revela derivados de sulfonamida útiles como inhibidores de proteínas quinasas, enseñando un gran número de compuestos dentro de los cuales, el Señor Examinador señala el ejemplo 71I como aquel que estaría comprendido por el alcance de la presente invención.

En este sentido me permito resaltar que, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, dicho compuesto 71I de D1 no está cubierto por el alcance de la reclamación, toda vez que las definiciones de los sustituyentes R^1 y R^2 , m y n ahora consideradas en la nueva reivindicación 1 excluyen los grupos presentes en dicho Ejemplo 71I de D1:

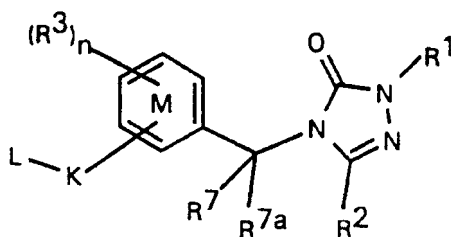


Fórmula General Compuestos de la invención



Por lo tanto, **ni el compuesto 71I ni ninguno otro de los revelados en D1 anticipa la presente invención, tal como es ahora reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.**

De manera similar, el documento D2 revela derivados de 4-benzil-1,2-triazolin-5-ona con actividad pesticida, los cuales pueden agruparse en la fórmula general (I):

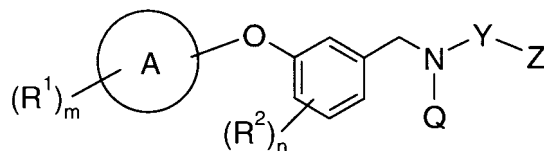


JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

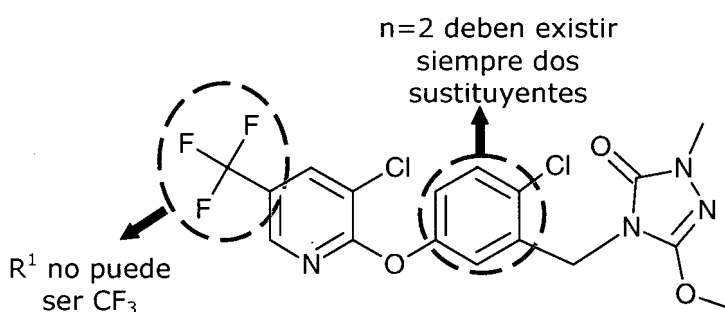
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

donde L puede ser un grupo heterocíclico sustituido. Sin embargo, ninguno de dichos compuestos se encuentra cobijado bajo el alcance de la nueva reivindicación 1.

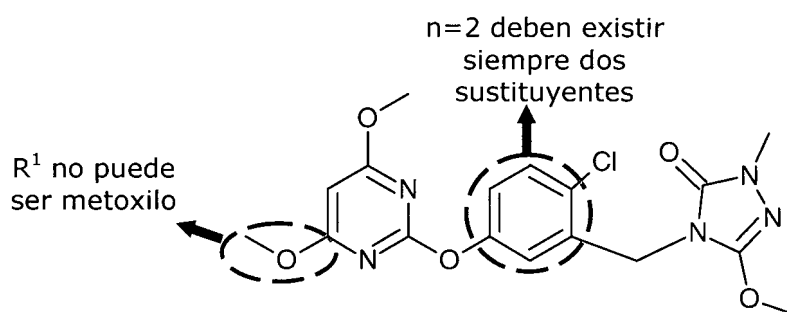
Es así como los ejemplos específicos de D2, 19b y 26b, señalados por el Señor Examinador como que anticipan la presente invención, no pueden ser parte de la reclamación de la presente solicitud en virtud de las definiciones de los sustituyentes R^1 y R^2 , m y n :



Fórmula General Compuestos de la invención



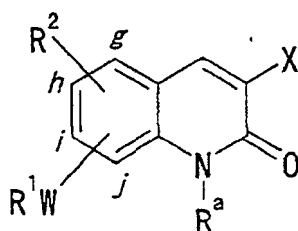
Compuesto 19b, D2



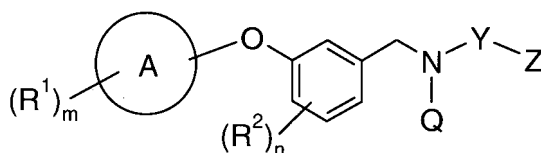
Compuesto 26b, D2

Consecuentemente, ninguno de los compuestos revelados en D2 está cubierto por el alcance de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.

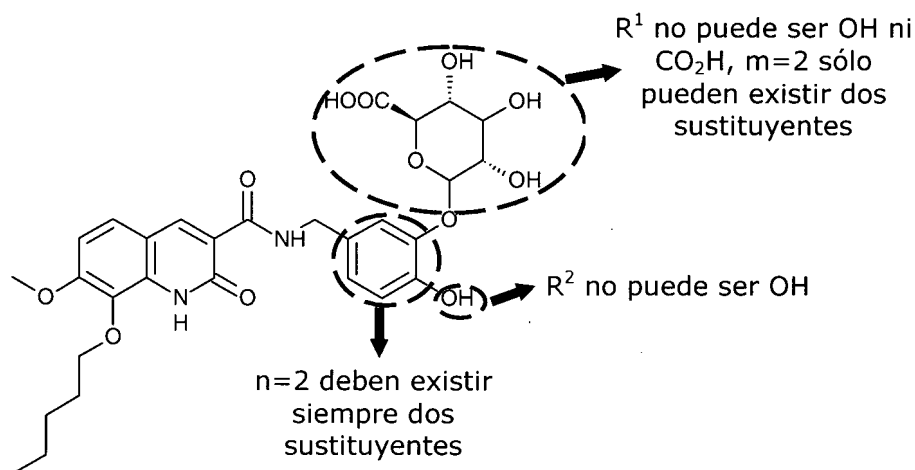
De otra parte, el documento D3 se refiere a 2-oxoquinolinas útiles como moduladores de los receptores canabinoides de la fórmula general [I]:



Con respecto a este documento, el Señor Examinador señala que el compuesto 3-50 allí revelado estaría contenido dentro de las definiciones dadas para la fórmula general de la presente invención. Sin embargo, a la luz del alcance de la nueva reivindicación 1, este compuesto tampoco está incluido dentro de la reclamación, tomando en consideración las definiciones de los sustituyentes R^1 y R^2 , m y n :



Fórmula General Compuestos de la invención



Compuesto 3-50, D3

De esta forma, **los compuestos de D3 no pueden anticipar aquellos que son reclamados por la presente solicitud.**

A la luz de lo anterior me permito señalar que dado que ninguno de los compuestos específicos revelados por el arte previo está cubierto por el alcance de la nueva reivindicación 1 es evidente que la solicitud en estudio es Novedosa frente al estado del arte más próximo.

5. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera los compuestos de la presente invención en los cuales existe un grupo carboxamida carecerían de altura inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos: **US2006004197 (D1)** y **US2004110804 (D4)**.

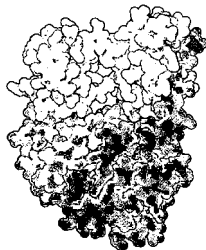
En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar los derivados de sulfonamida revelados en D1 introduciendo el grupo carboxamida de aquellos de D2 para de esta forma obtener la materia reclamada por la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre las enseñanzas de los documentos citados y la presente invención que harían que la persona versada en la materia de ninguna manera pudiera obtener los compuestos reclamados por la solicitud en estudio a partir de dichas enseñanzas, tal como se discutirá a continuación.

5.1. Los compuestos revelados en D1 y D4 tienen actividades biológicas diferentes entre sí y con respecto a los compuestos de la presente invención, lo que haría que la persona versada en la materia no tomara como base sus enseñanzas.

En primer lugar me permito resalta que si bien existen algunas similitudes estructurales entre los compuestos revelados en los documentos citados, D1 y D4, y las moléculas que son objeto de la presente invención, la persona versada en la materia enfrentada al problema de proveer nuevos inhibidores de transcriptasa reversa de ninguna manera tomaría como base las enseñanzas de D1 y D4, toda vez que las moléculas allí reveladas tienen una actividad biológica distinta.

Es así como los derivados de sulfonamida de D1 son inhibidores selectivos de la familia Src de las tirosina quinasas (ver resumen y la párrafo [0372] de la página 33 de D1), es decir proteínas señalizadoras especializadas en mensajes que controlan el crecimiento celular¹:



Por su parte, el documento D4 claramente señala que los compuestos allí revelados son inhibidores de integrasa de VIH, que si bien es otra enzima involucrada en el proceso infeccioso del virus, cumple una función distinta a la transcriptasa reversa a la cual van dirigidos los compuestos de la presente invención:

"[0004] El VIH expresa tres enzimas, transcriptasa reversa, una aspartil proteasa y una integrasa, todas las cuales son blancos potenciales antivirales para el desarrollo de

¹ <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=43>

medicamentos para el tratamiento del SIDA. Sin embargo, la integrasa permanece siendo la única enzima viral a la cual no va dirigida ninguna terapia actual. La enzima integrasa es responsable por la inserción del cADN viral dentro del genoma de la célula hospedero, lo cual es un paso crítico en el ciclo de vida viral.” (Página 1, D4, resaltado fuera de texto).



De otra parte, y como claramente lo señala el texto de la descripción de la solicitud en estudio, la presente invención se relaciona con compuestos que actúan como inhibidores de la transcriptasa reversa, es decir la enzima que es usada para generar el ADN complementario (cADN) a partir de un ARN molde en el proceso de transcripción reversa³:



Si sumado a lo anterior se tiene en consideración que dentro del campo técnico de la invención es un hecho conocido que la actividad de un compuesto depende significativamente de su interacción con la molécula biológica blanco, así como también es aceptado que dicha interacción está directamente ligada a la estructura tanto del compuesto evaluado como de la molécula biológica, resulta evidente que la persona versada en la materia no tomaría como base compuestos con una actividad biológica distinta a la deseada, toda vez que de ninguna manera podría tener certeza de si la estructura de estos compuestos sería adecuada para la interacción con la molécula biológica de interés.

Consecuentemente, la persona versada en la materia de ninguna manera partiría de las enseñanzas de D1 y D4 buscando obtener compuestos con actividad frente a la

² http://en.wikipedia.org/wiki/File:PDB_1c1a_EBI.jpg

³ http://en.wikipedia.org/wiki/Reverse_transcriptase

transcriptasa reversa, toda vez que dichos documentos revelan compuestos dirigidos a moléculas biológicas objetivo completamente distintas.

De esta forma, los mencionados documentos D1 y D4 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

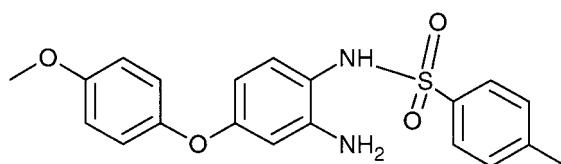
5.2. Aun sí la persona versada en la materia partiera de las enseñanzas de D1 y D4 no obtendría de forma evidente los compuestos que son objeto de la presente solicitud.

Ahora bien, en gracia de discusión me permito resaltar que aun sí la persona versada en la materia decidiera ignorar las diferentes actividades de los compuestos de D1 y D4 y partiera de estos para obtener nuevas moléculas inhibidoras de transcriptasa reversa, esta combinación no la conllevaría de manera inequívoca a la materia reclamada por la presente solicitud.

De esta forma, **si bien existen compuestos estructuralmente similares a los de la presente invención dentro de D1, este documento no revela de manera particular ninguna molécula que comprenda todas y cada una de las características estructurales de los compuestos de la invención, tal como son ahora señaladas dentro de la nueva reivindicación 1.**

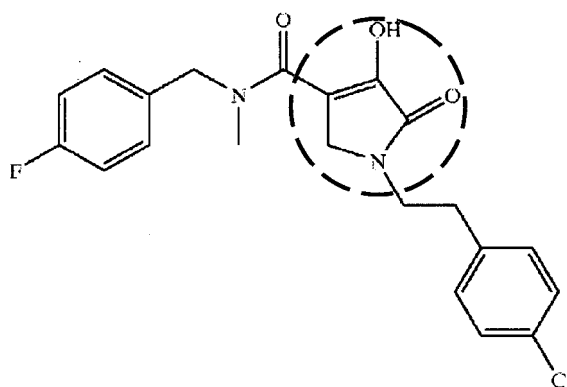
En efecto, dicha nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio restringe la reclamación a compuestos que poseen siempre dos sustituyentes en los anillos fenilo y A (m y n son iguales a 2), donde los sustituyentes del anillo fenilo siempre son halógeno y los del anillo A son un átomo de halógeno y un grupo ciano.

Por su parte D1 no indica ni sugiere esta restricción, tal como es evidente de uno de los compuestos más cercanos a los de la presente invención, el ejemplo 71I resaltado por el Señor Examinador y que fue discutido anteriormente.

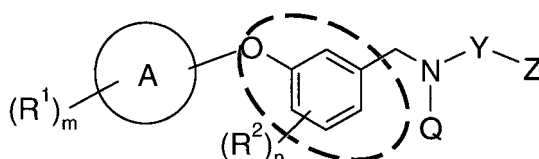


Compuesto 71I, D1

Por su parte, el documento D4 revela compuestos con un gran número de estructuras centrales muchas de las cuales no comprenden un grupo fenoxi unido a otro anillo, el cual siempre está presente en las moléculas que son objeto de la presente invención. En efecto, D4 revela compuestos en los cuales el anillo de dihidro-oxo pirrol se encuentra en el centro de la estructura, lo cual no ocurre en ninguno de los compuestos de la invención (el grupo fenoxi siempre es el centro de la estructura en los compuestos que son objeto de la presente solicitud):

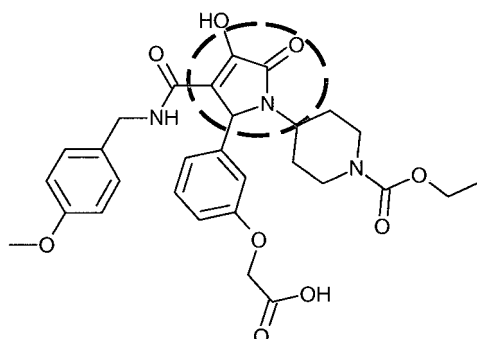


Ejemplo 2, D4



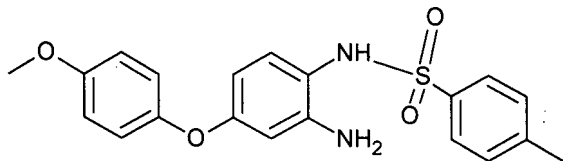
Fórmula General Compuestos de la invención

Tan es así que el Ejemplo 198 de la página 69 del documento D4, señalado por el Señor Examinador como sugerente para la estructura de los compuestos de la invención, no posee el mencionado grupo fenoxi unido a otro anillo, y el grupo dihidro-oxo pirrol sirve como centro de la estructura soportando tres sustituyentes voluminosos:

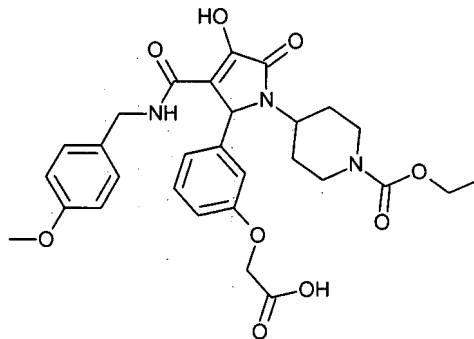


Ejemplo 198, D4

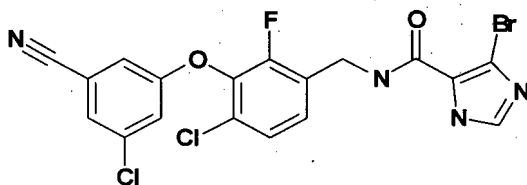
En vista de lo anterior, claramente si la persona versada en la materia toma como punto de partida los compuestos de D1 y los modificara siguiendo los patrones estructurales revelados en D4, de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud:



Compuesto 71I, D1



Ejemplo 198, D4



Compuesto 133, presente solicitud

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D4 compuestos que posean todas y cada una de las características estructurales de aquellos que son objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que estos compuestos tendrían una alta actividad como inhibidores de transcriptasa inversa, es claro el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio con respecto al arte previo citado.

6. **CONCLUSIÓN.**

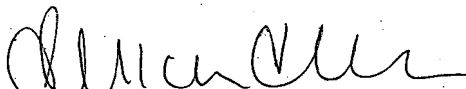
Para finalizar me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso, al reclamar las realizaciones preferidas de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, me permito indicar que se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio no están revelados en el arte previo y que la persona versada en la materia no podría obtener dichos compuestos de manera evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **643 a 651** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, discutido en el presente memorial, constituido por **10** reivindicaciones.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

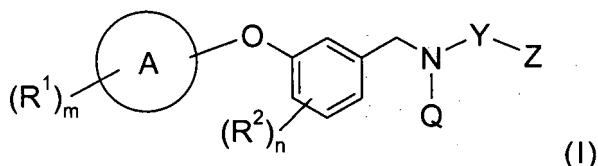


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde m es 2;

5 n es 2;

un R¹ es halógeno, y un R¹ es -CN;

cada R² es independientemente halógeno;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

10 Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R³Het, o R³Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, -NO₂, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -C₃-C₁₂ Het, -C(O)N(R⁵)₂, C₄-C₁₂ Ar, -SR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -OR³HetC(O)R⁵, -OCF₃, -S(O)₂R⁵, -OR³R⁵, -N(R⁵)C(O)R³OR⁵;

20 N(R⁵)C(O)R³N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R³R⁵, -OR³N(R⁵)₂, -R³Het, -R³N(R⁵)₂, -R³N(R⁵)C(O)R⁵, -OR³SR⁵, -C(O)R⁵, -C(R⁵)₃, -R³C(O)OR⁵, -R³C(O)N(R⁵)₂, o -N(R⁵)S(O)₂R⁵; o Z está enlazado con Q para formar

un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con -C(O)OR⁵ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

5 Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

10 Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

15 donde el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático opcionalmente sustituido, el cual, a menos que se indique de otra manera, se compone de tres a ocho átomos de carbono, y el cual incluye un sistema de anillo aromático y anillo saturado de hidrocarburo policíclico fusionado opcionalmente sustituido, es decir, hidrocarburos policíclicos con menos de un número máximo de dobles enlaces no acumulativos;

20 y donde el término "heterociclo" se refiere a un sistema de anillo mono- o poli-cíclico que contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación, y también que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S;

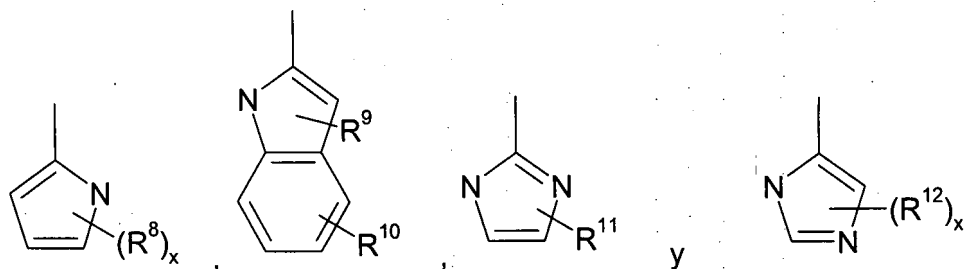
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $-C(O)-$, Q es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono
25 opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$,
30 $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, -

$R^3\text{Het}$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$,
 $R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}\text{Het}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $C_4-C_{12}\text{Ar}$, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3\text{Het}C(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$, $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3\text{Het}$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $N(R^{15})_2$, OR^{15} , SR^{15} , $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, CF_3 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-CN$, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

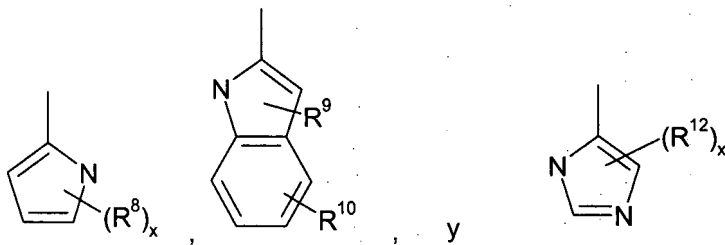
R^{13} es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $N(R^{15})_2$, OR^{15} , SR^{15} , $S(O)_2N(R^{15})_2$, $S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $-C(O)-$, y Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1 ó 2;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o $-CN$;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $S(O)_2NR^{15}$, $S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$; y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({3-[(3-bromo-5-cianofenil)oxi]-4-cloro-2-fluorofenil}metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropilfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

5 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropilmetil)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

10 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metilethenil)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metilethil)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

15 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

20 N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4,5-dibromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

25 2-amino-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

30 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-ciano-5-metilfenil)oxi]-2-

- fluorofenil}metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida;
 N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-
 4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)fenil]oxi}-2-
 5 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-etil-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-etil-2-
 fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 10 2-amino-4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-etil-2-
 fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-(difluorometil)-2-
 fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 2-amino-4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-
 15 (difluorometil)-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-Cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-etenil-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-Cloro-N-({3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-4-ciclopropil-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 20 4-Cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-metil-2-pyridinil)oxi]-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-Cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-pyridinil)oxi]-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-Cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-ciclopropil-2-pyridinil)oxi]-
 25 2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-Cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etil-2-pyridinil)oxi]-2-
 fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluorometil)fenil]oxi}-2-
 fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
 30 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etilfenil)oxi]-2-
 fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-cloro-5-[(E)-2-cianoethenil]fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-cloro-5-etinilfenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

5 N-{{3-{{3-bromo-5-cianofenil}oxi}-4-cloro-2-fluorofenil}metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-(difluorometil)fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

10 4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-cloro-5-cianofenil}oxi}-5-ciano-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-metilfenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{2,5-dicloro-3-cianofenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

15 2-amino-4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-ciclopropilfenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-ciclopropilfenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

20 4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-(difluorometil)fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-etinilfenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

25 4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-[(dimetilamino)metil]fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-(1-propyn-1-il)fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

30 2-amino-4-cloro-N-{{4-cloro-3-{{3-ciano-5-(difluorometil)fenil}oxi}-2-fluorofenil}metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-(etilamino)-1H-imidazol-5-carboxamida;

5 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-2-(metilamino)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

10 3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)metil]fenil}oxi)-5-(2-propen-1-il)benzonitrilo;

4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluorometil)fenil]oxi}-2-fluorofenil)metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-cianofenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y
20 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la forma de una tableta, cápsula, líquido, o suspensión.

10. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo
25 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, nevirapina, delavirdina, efavirenz, TMC-278, TMC-125, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir,
30 fosamprenavir, brecanavir, palinavir, lasinavir, atazanavir, tipranavir, enfuvirtida, T-1249, L-870,810, raltegravir, vicriviroc, y maraviroc.