

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140797-00013-0000

Fecha: 2013-05-17 16:19:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 19

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.

Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXOSMITHKLINE LLC.** organizada y existente de conformidad con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **14700**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 1ro de Abril de 2013, en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que el mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **14700** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada, sin considerarse su real alcance e importancia.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en el memorial de Diciembre 26 de 2012 (en respuesta al Oficio No. **17348**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud, afirmando categóricamente que lo siguiente:

"Ahora bien, el aporte de la solicitud estudiada consiste en dilucidar el mecanismo por el cual los compuestos tienen su actividad. Y definir el mecanismo por el cual los compuestos de esta solicitud, que tienen el mismo grupo farmacofórico que los compuestos del estado de la técnica, tienen su actividad contra el virus VIH, estaba al alcance de la persona versada y hace parte del desarrollo normal de la técnica por lo cual los compuestos reivindicados no tienen nivel inventivo".

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Adicionalmente, me permito señalar que con el fin de clarificar aún más el objeto de la invención y resaltar las diferencias que existen con respecto al arte previo es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expondrá a continuación.

1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente solicitud me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado el capítulo reivindicatorio actualmente presentado de manera que se delimite aún más la materia reclamada.

En conexión con las señaladas modificaciones me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin enfocar la reclamación a realizaciones preferidas de la invención.

De esta forma, dentro de la reivindicación 1 se ha restringido el significado del sustituyente **Y** de manera que este sólo corresponda a **-C(O)-**, en concordancia con los ejemplos revelados a lo largo de la descripción de la solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado dirige la reclamación únicamente a una realización preferida de la invención, que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción de la solicitud.

En vista de este hecho, y a la luz de la facultad que la Decisión Andina 486 otorga al solicitante mediante las disposiciones que establece el Artículo 34 de la misma:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

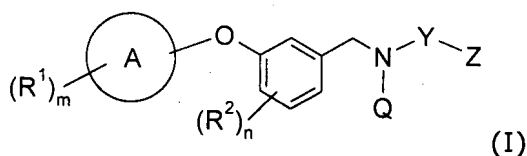
Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material."
(Énfasis añadido)

Resulta claro que la presentación del mencionado capítulo reivindicatorio modificado está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tener en consideración dicho nuevo capítulo reivindicatorio en su análisis del presente Recurso.

2. Principales características de la invención denegada

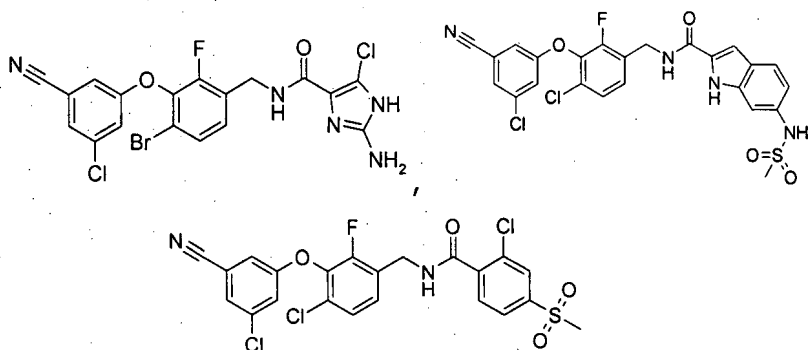
Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La presente solicitud se relaciona con novedosos compuestos que pueden reunirse en la fórmula general (I):



donde **Y** es -C(O)-, **A** es un arilo o heteroarilo, y **Z** es un arilo o heteroarilo.

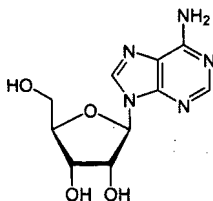
Compuestos preferidos de la invención poseen estructuras como las siguientes:



Dichos compuestos actúan como potentes inhibidores de la transcriptasa inversa y por lo tanto son útiles en el tratamiento del VIH.

En este sentido considero pertinente resaltar que la transcriptasa inversa es la enzima que es usada para generar el ADN complementario (cADN) a partir de un ARN molde en el proceso de transcripción reversa. Dado que el VIH es un retrovirus, es decir que su información genética está presente en forma de ARN, el VIH emplea la transcriptasa reversa para transformar este ARN en ADN, el que luego sirve para infectar al hospedero.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que los compuestos de la invención corresponden a inhibidores no-nucleósidos, es decir, compuestos que no poseen dentro de su estructura una base nitrogenada unida a una ribosa, como por ejemplo la adenosina:



Dichos inhibidores no-nucleósidos conocidos en el arte previo, en general poseen inconvenientes al permitir la generación de resistencia debida a la mutación constante del virus o de la transcriptasa inversa, por lo que dentro del estado del arte existía la necesidad de nuevos compuestos que tengan una alta actividad como inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, y que posean patrones distintos de efectividad contra distintos mutantes.

Es aquí donde la presente invención proporciona una novedosa solución al revelar compuestos con estructuras distintas a las existentes en el arte previo, los cuales poseen una alta actividad de inhibición frente a la transcriptasa inversa, inhibición que se mantiene aún para cepas de virus resistentes.

Así, el solicitante ha comprobado que los compuestos de la invención pueden llegar a tener una alta inhibición a transcriptasa inversa (IC_{50} menor de 10nM) incluso para mutantes de VIH considerados resistentes (ver tabla 1, páginas 626 a 641, descripción de la solicitud), por lo que la solicitud se constituye en un aporte significativo dentro del estado de la técnica.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que estas propiedades mejoradas de los compuestos que son objeto de la invención no pueden de ninguna manera ser evidentes a partir de las enseñanzas del arte previo, tal como se discutirá a continuación.

3. Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo.

Habiendo ya contextualizado el objeto e impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que el objeto de dicha solicitud es a todas luces inventivo con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **14700**, esto es, los documentos **US2006004197 (D1)** y **US2004110804 (D4)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud de negada partiendo de los citados documentos D1 y D4, evidenciando así la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

3.1. Los documentos citados por en la Resolución impugnada no pueden considerarse el estado del arte más próximo a la solicitud denegada.

En primer lugar, respetuosamente me permito resaltar que ese Despacho falla en establecer el arte previo más cercano a la invención toda vez que los documentos citados no se dirigen específicamente a compuestos con actividad como inhibidores de transcriptasa inversa, como la exhibida por los compuestos reclamados por la presente solicitud.

En este sentido, me permito señalar, que de manera errónea la Resolución impugnada afirma que:

"Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, que los documentos D1 y D4 sí dan a conocer compuestos que son inhibidores de transcriptasa inversa que son no nucleósidos cuya estructura química central (grupo

farmacofórico), como ya se explicó, es la misma de los compuestos reivindicados por lo cual unos y otros son útiles para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.” (Página 6, Resolución Número 14700).

Sobre este particular me permito resaltar que esta afirmación es una prueba fehaciente de la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho tanto de las anterioridades citadas como de la invención toda vez que afirma que D1 y D4 revelan compuestos que inhiben transcriptasa inversa, lo cual no es cierto, y parece estar relacionando el hecho de que un compuesto sea útil para el tratamiento del VIH con que este tenga una acción biológica sobre la transcriptasa inversa, relación que ciertamente no es correcta.

En este sentido me permito señalar que dicha interpretación errónea de las anterioridades resulta evidente si se analizan de forma detallada las enseñanzas de los documentos citados:

3.1.1. El documento D1 no se refiere a compuestos que sean útiles en el tratamiento del VIH, ni mucho menos que inhiban la transcriptasa inversa, sino que este documento se refiere a moléculas que inhiben la familia Src de tirosina quinasas.

En conexión con el documento D1 me permito resaltar que la lectura atenta de sus enseñanzas permite evidenciar que este ni siquiera hace referencia específica al VIH, por lo que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para tomar como base sus enseñanzas buscando obtener compuestos que inhiban la transcriptasa inversa y con ello sean útiles en el tratamiento de este virus.

En efecto, aun cuando el resumen de D1 indica que los compuestos allí revelados podrían ser útiles en el tratamiento de infecciones virales, el párrafo [0250] de D1 señala de forma general que se revela “ (...) un método para prevenir la replicación de un virus en un organismo (...) donde el virus puede ser herpesvirus, papovavirus, hepadnavirus o retrovirus.”, sin embargo, de ninguna manera se indica una definición más detallada de qué tipo de retrovirus podría estar involucrado, no se hace referencia a qué tipo de organismo se está protegiendo, así como tampoco se revelan los medios por los cuales se previene la replicación de dicho virus.

Así mismo, la palabra “virus” no se menciona nuevamente en D1 sino hasta el párrafo [0370], en el Ejemplo 16, sin embargo allí se emplea para indicar la manera en la cual se expresa la Scr recombinante para los ensayos de unión, es decir no tiene ninguna relación con VIH o al menos con un retrovirus.

De forma similar, el párrafo [0384] de D1 menciona la palabra "virus" pero dentro de la citación de un documento del arte previo que describe el sistema para expresar la Scr de forma recombinante.

Es más, la palabra "viral" es mencionada únicamente 6 veces a lo largo de las enseñanzas de D1 (una en el resumen, y en los párrafos [0243], [0246] y [0295], y dos veces en el [0277]), pero de ninguna manera en relación con SIDA, VIH o transcriptasa reversa, sino haciendo referencia por ejemplo a posibles principios activos que podrían combinarse con los compuestos allí revelados en una terapia de combinación (agentes contra infecciones virales) o en la definición de qué se considera en ese documento una "infección viral".

Consecuentemente, **resulta innegable que las enseñanzas de D1 de ninguna manera revelan compuestos dirigidos a controlar o tratar la infección por VIH, por lo que la persona versada en la materia enfrentada al problema de desarrollar nuevos inhibidores de transcriptasa inversa no encontraría razón alguna para emplear dichas enseñanzas.**

Sobre este particular me permito señalar que el documento D1 es muy claro en señalar que la molécula biológica objetivo para los compuestos allí reclamados es la tirosina quinasa, en particular de la familia Src, como es evidente desde el título y el resumen de dicho documento:

"COMPUESTOS BASADOS EN SULFONAMIDA COMO INHIBIDORES DE PROTEIN TIROSINA QUINASA

RESUMEN

Varios compuestos basados en sulfonamida son capaces de inhibir selectivamente la familia Src de tirosina quinasas. (Resaltado fuera de texto).

Así mismo, D1 es bastante claro al definir este tipo de moléculas:

"[0278] La familia Src de proteín tirosina quinasas como se emplea aquí, "familia Src de proteín tirosina quinasas" se refiere a un grupo de tirosina quinasas intracelulares sin receptor que comparten características similares estructurales y de regulación como una secuencia N-terminal para la unión de un lípido, un único dominio, SH3, SH2, y dominios quinasa, seguidos de una cola C-terminal negativa regulatoria."

Consecuentemente, **resulta sorprendente que ese Despacho, ignore los argumentos proporcionados por el solicitante y continúe afirmando de forma incorrecta que el documento D1 "da a conocer compuestos que son inhibidores de transcriptasa inversa", cuando desde el título de este documento resulta evidente que la función de los derivados de sulfonamida de D1 es inhibir la acción de la familia Src de tirosina quinasas.**

En conexión con lo anterior me permito señalar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que estas quinasas poseen una función biológica completamente distinta a la de la transcriptas inversas: mientras que las tirosina quinasas transfieren grupos fosfato del ATP a las cadenas proteicas, particularmente en los residuos de tirosina, la transcriptasa inversa es la enzima que es usada para generar el ADN complementario (cADN) a partir de un ARN molde en el proceso de transcripción reversa.

En vista de lo anterior, me permito reiterar que es un hecho innegable que el documento D1 no está dirigido a proporcionar compuestos con la misma actividad biológica exhibida por aquellos de la presente invención, y ni siquiera compuestos que sean útiles para controlar la misma patología, por lo que es indiscutible que la persona versada en la materia no partiría bajo ninguna circunstancia de las enseñanzas de D1 buscando nuevos inhibidores de transcriptasa inversa para el tratamiento de la infección del VIH.

3.1.2. El documento D4 se refiere a compuestos útiles en el tratamiento del VIH, pero cuya molécula biológica objetivo es distinta a la inhibida por los compuestos de la invención.

Ahora bien, con respecto al documento D4 me permito señalar que si bien los compuestos allí revelados si están dirigidos al tratamiento de la infección del VIH, y el SIDA, dichos compuestos tienen una acción sobre una molécula completamente distinta a la transcriptasa inversa inhibida por las moléculas de la solicitud denegada, los compuestos de D4 inhiben la integrasa del VIH.

En este sentido me permito resaltar que, al igual que en el caso de D1, la acción biológica de los compuestos revelados en D4 es evidente desde el título del documento y su resumen:

" INHIBIDORES DE INTEGRASA-VIH

RESUMEN

La presente invención describe compuestos novedosos de Fórmula I los cuales inhiben la integrasa de HIV. La invención también describe composiciones y tratamientos de SIDA y ARC mediante el uso de estos compuestos." (Resaltado fuera de texto).

Más aún, el documento D4 señala de manera explícita que existen diferentes enzimas expresadas por el VIH para la infección, las cuales cumplen funciones distintas, y se refiere de forma específica la función de la integrasa del VIH:

"[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 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).

Así mismo, D4 claramente señala el interés de buscar compuestos que sean activos frente a la integrasa:

"[0005] (...) Así, inhibidores clínicamente efectivos de integrasa de VIH llenarían una necesidad terapéutica."

En este sentido me permito resaltar que la acción biológica de los compuestos revelados en D4 es igualmente evidente a partir de las reivindicaciones de ese documento, donde claramente se muestra que los compuestos allí revelados se emplean en un método para inhibir la integrasa de VIH (reivindicación 9) y que los compuestos allí revelados pueden emplearse con otros agentes para el tratamiento de VIH como inhibidores de transcriptasa reversa (reivindicación 8).

A este respecto me permito resaltar que la reivindicación 8 de D4 no incluye dentro de las opciones listadas para "otros agentes de tratamiento de VIH" un inhibidor de integrasa, lo que reitera que esta es la acción biológica de los compuestos allí revelados. Así mismo, el párrafo [0012] de D4 muestra la lista de los "otros agentes anti-VIH" sin nombrar los inhibidores de integrasa.

Así mismo, dentro del documento D4 se prueba la acción biológica de los compuestos con respecto a la integrasa del VIH, tal como resulta evidente del párrafo [0834] de dicho documento:

"[0834] (...) Usando este ensayo, se encontró que ejemplos representativos tiene un $IC_{50} = 0.01$ a $50 \mu M$. La tabla siguiente muestra el porcentaje de inhibición de integrasa-VIH en la presencia de $20 \mu M$ de los compuestos 1-79." (Resaltado fuera de texto)

En conexión con lo anterior **resulta pertinente resaltar que nada dentro de las enseñanzas de D4 indica que los compuestos allí desarrollados tengan algún tipo de actividad frente a la transcriptasa inversa o puedan llegar a ser modificados para exhibir dicha actividad.**

En vista de estos hechos, el solicitante considera injustificada la posición de ese Despacho al afirmar que los compuestos de D4 poseen actividad frente a la transcriptasa inversa, cuando claramente ese documento (desde su título) señala que las moléculas allí reveladas son inhibidores de la integrasa del VIH.

Como consecuencia de lo anterior, resulta evidente que la persona versada en la materia no encontraría motivación para tomar como base las enseñanzas de D4 al buscar nuevos inhibidores de transcriptasa inversa, toda vez que D4 revela compuestos que interactúan con una molécula biológica completamente distinta.

3.2. Dado que los documentos D1 y D4 se refieren a compuestos que interactúan con moléculas biológicas distintas a la que es inhibida por los compuestos la presente invención, la comparación de los valores de IC_{50} de los documentos citados y la solicitud no solo es incorrecta sino además no permite concluir sobre el efecto técnico proporcionado por la invención.

Con respecto a la actividad de los compuestos de la invención, la Resolución impugnada afirma que:

"Dado que (a) los compuestos del documento D1 tienen similitud estructural con los compuestos reivindicados y su IC_{50} es menor de $10 \mu M$ (Pág. 33, Tabla y Pág. 35 Tabla); (b) los compuestos del documento D4 también tienen similitud estructural con los compuestos reivindicados y muchos de ellos tienen un IC_{50} DE $0,01 nM$, es decir menor de $10 nM$, (Pág. 197, Tabla y Pág. 198, Tabla), además muchos de los compuestos del documento D4 logran un porcentaje de inhibición de VIH del 99% y que (c) sólo unos pocos compuestos de entre el gran grupo de compuestos reivindicados tienen IC_{50} menor de $10nM$, se observa que los resultados mostrados por los compuestos reivindicados no son evidencia relevante de que se haya logrado algún efecto técnico sorprendente para la persona versada, que haya sido causado, ni pueda ser directamente atribuido, al hecho de que los compuestos de esta solicitud incluyan un grupo carboxamida y un grupo heterociclo "Z" (indol, pirrol o imidazol) al

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

final de la cadena en lugar del grupo fenil que tienen los compuestos que da a conocer el documento D1.” (Página 5, Resolución Número 14700).

Sobre este particular me permito resaltar que esta aseveración es una prueba más de la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho de las anterioridades citadas, lo que lo lleva a desconocer las propiedades mejoradas de los compuestos de la invención.

En primer lugar **me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que, como ya se estableció en el presente escrito, los documentos D1 y D4 revelan compuestos que tienen una actividad biológica distinta a la inhibición de la transcriptasa inversa, por lo tanto, de ninguna manera es posible comparar los valores allí revelados entre sí o con los reportados por la presente invención, toda vez que se están midiendo comportamientos diferentes en condiciones experimentales distintas.**

En efecto, la señalada Tabla 2 de la página 33 de D1 muestra la inhibición de las tirosina quinasas de la familia Src, en comparación con otras tirosinas como la tirosina quinasa citoplasmática (Csk) o el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFr), tal como claramente lo indica el párrafo [0271] de D1. Dicho ensayo emplea las enzimas obtenidas de manera recombinante (Src, Csk, FGFr) en combinación con un buffer EPPS-NaOH, MgCl₂, γ³²P-ATP, glicerol y tritón.

Por su parte, dentro de la Tabla de las páginas 197 y 198 de D4 se muestran los % de inhibición de la integras del VIH, tal como se explica en el párrafo [0834] de dicho documento, ensayo que emplea ADN-biotinilado, la integrasa recombinante, y EDTA.

Contrario a lo anterior, la presente invención en sus páginas 621 a 642 enseña la inhibición de la replicación viral empleando la línea celular HeLa-CD4-LTR-β-gal, tripsina-EDTA, suero bovino y DMSO.

A la luz de estos hechos, **para la persona versada en la materia resultaría evidente que no es posible comparar los valores obtenidos en los tres documentos, toda vez que no se refieren a la medida del mismo tipo de actividad biológica.**

En conexión con lo anterior me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por la Resolución impugnada, el documento D4 no muestra “% de inhibición del VIH”, sino % de inhibición de la integrasa del VIH, lo que es completamente distinto a lo medido por la presente invención.

En este sentido me permito señalar que para la persona versada en la materia resultaría claro que, aún si se estuviera midiendo el mismo resultado, inhibir el virus, no se pueden comparar los resultados de dos ensayos a menos que estos se hayan realizado en las mismas condiciones.

Así por ejemplo, y guardadas las debidas proporciones, no se puede comparar que un atleta recorra 100 m planos en 10 segundos, con que un nadador recorra en estilo mariposa esta misma distancia en 50 segundos, porque las condiciones particulares del recorrido son completamente distintas.

Como consecuencia de lo anterior, resulta innegable que el análisis de los datos de actividad realizado por ese Despacho es erróneo y que de ninguna manera puede tomarse como una prueba de que los compuestos de la invención no son de manera ventajosa altamente activos frente a la transcriptasa inversa, evitando la replicación del virus incluso en mutantes considerados resistentes.

3.3. Las estructuras de los compuestos revelados en D1 y D4 no permiten que la persona versada en la materia obtenga de forma indefectible los compuestos que son objeto de la solicitud denegada.

Finalmente, y en gracia de discusión, me permito señalar que aún si 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 conduciría de manera inequívoca a la materia reclamada por la solicitud denegada.

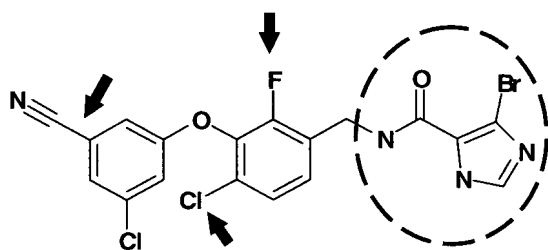
De esta forma, **si bien existen compuestos estructuralmente similares a los de la presente invención dentro de D1, este documento no revela de manera particular ninguna molécula que comprenda todas y cada una de las características estructurales de los compuestos de la invención, mucho menos tal como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

En efecto, la solicitud denegada se refiere 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.

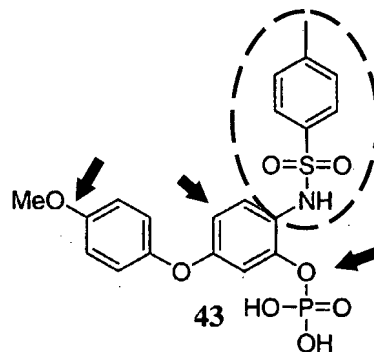
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Por su parte D1 no indica ni sugiere estas características estructurales y, adicionalmente, todos los compuestos de D1 son derivados de sulfonamida, mientras que las moléculas de la presente invención, como ha sido restringida la reivindicación 1, poseen un grupo carboxamido.

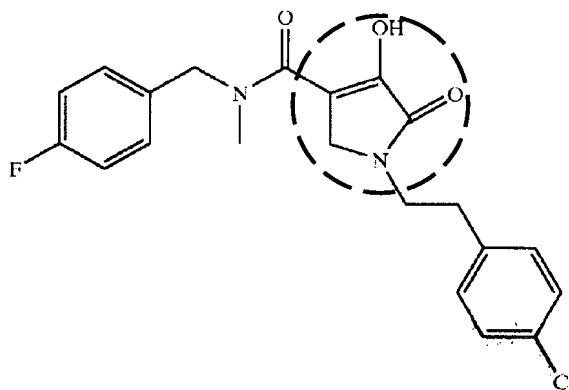


Compuesto 133, presente solicitud

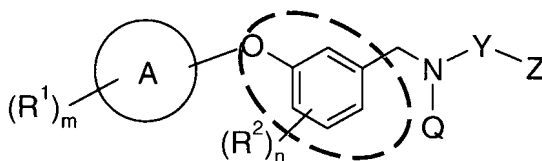


Compuesto 43 D1

De otro lado, 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, estructura que 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 reclamados por la solicitud denegada (el grupo fenoxi siempre es el centro de la estructura en los compuestos que son objeto de la presente solicitud):

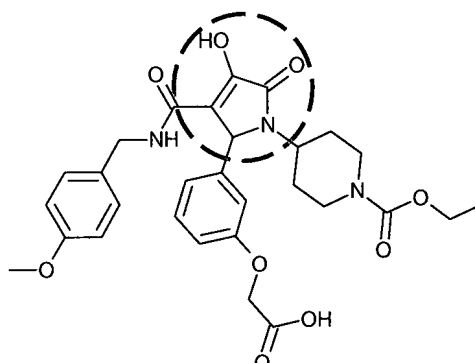


Ejemplo 2, D4



Fórmula General Compuestos de la invención

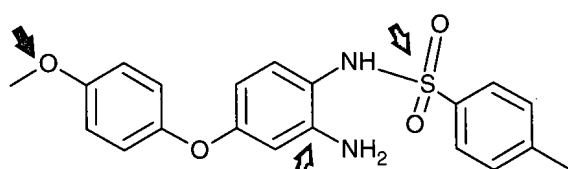
Tan es así que el Ejemplo 198 de la página 69 del documento D4, señalado por la Resolución impugnada como sugerente para la estructura de los compuestos de la invención, no posee el mencionado grupo fenoxi unido a otro anillo, y el grupo dihidro-oxo pirrol sirve como centro de la estructura soportando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



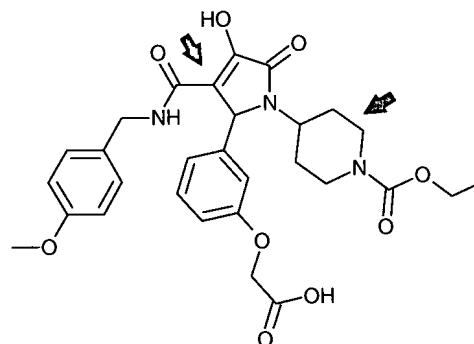
Ejemplo 198, D4

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito resaltar que dentro de la Resolución Número **14700** se asigna de manera errónea la estructura del Ejemplo 198 de D4, haciendo que dicha estructura se asemeje a la parte central de los compuestos de la invención, lo que es una prueba más de la incorrecta interpretación que hace ese Despacho del arte previo citado.

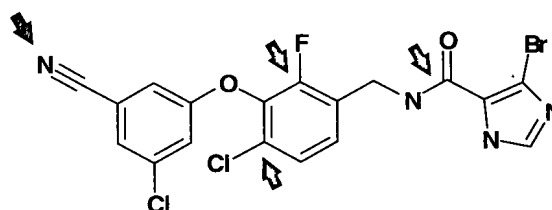
En vista de lo anterior, me permito resaltar que resulta evidente que si la persona versada en la materia tomara como punto de partida los compuestos de D1 y los modificara siguiendo los patrones estructurales revelados en D4, de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud, debido a que ninguno de estos documentos sugiere en particular las características de sustitución presentes en las moléculas de la invención:



Compuesto 71I, D1



Ejemplo 198, D4



Compuesto 133, presente solicitud

De otra parte, me permito resaltar que la Resolución impugnada asegura que los compuestos de D1 y D4 poseen "el mismo grupo farmacofórico que los compuestos de esta solicitud", aseveración que es igualmente incorrecta, no sólo porque D4 no revela compuestos con las características estructurales de aquellos de la presente invención, sino porque, como es evidente para la persona versada en la materia, un "grupo farmacofórico" no puede ser tomado simplemente como una estructura química, sino que dicho término se refiere a una reunión de una serie de características electrónicas y estéricas que permiten la unión con una molécula biológica objetivo específica, tal como lo señala la IUPAC¹:

"Farmacóforo (patrón farmacofórico): *Un farmacóforo es un ensamblaje de características electrónicas y estéricas que es necesario para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con una estructura biológica objetivo específica y para disparar (o bloquear) su respuesta biológica.*

Un farmacóforo no representa una molécula real o una asociación real de grupos funcionales, sino un concepto puramente abstracto que responde a las capacidades moleculares de interacción comunes de un grupo de compuestos hacia su estructura objetivo. El farmacóforo puede ser considerado como el mayor común denominador compartido por un juego de moléculas activas. Esta definición descarta el mal uso frecuentemente encontrado en la literatura de química médica el cual consiste en nombrar como farmacoforos simples funcionalidades químicas como guanidinas, sulfonamidas o dihidroimidazoles (anteriormente imidazolininas), o esqueletos estructurales típicos como flavones, fenotiazinas prostaglandinas o esteroides". (Resaltado fuera de texto).

Consecuentemente, aun cuando D1 muestra compuestos con cierta similitud estructural con aquellos reclamados por la presente invención, dicho documento no identifica un grupo farmacofórico, dado no realiza un estudio de interacción con la molécula biológica objetivo; y más aún, incluso si D1 identificara un grupo farmacofórico este no sería extrapolable a uno que interaccione con la transcriptasa inversa, toda vez que los compuestos de D1 inhiben una enzima distinta, las tirosina quinasas.

A la luz de estos hechos, resulta innegable que los documentos citados no brindan herramientas para que la persona versada en la materia seleccione de sus enseñanzas específicamente las características estructurales contenidas en los compuestos de la presente invención.

¹ International Union of Pure and Applied Chemistry, Chemistry and Human Health Division, Medicinal Chemistry Section, "Glossary Of Terms Used In Medicinal Chemistry" (IUPAC Recommendations 1998) Prepared for publication by C.G. Wermuth, (Chairman), C.R. Ganellin, P. Lindberg and L.A. Mitscher.

4. Requisitos exigidos por el Artículo 18, la evaluación del Nivel Inventivo de una Solicitud de patente.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"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."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo citado no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos con específicamente las características estructurales de aquellos reclamados por la presente invención, y mucho menos a partir de las enseñanzas de

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

estos documentos se tiene "certeza clara y manifiesta" de que estos compuestos serían inhibidores potentes de la transcriptasa inversa, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud, pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D4 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos, máxime cuando D1 y D4 revelan moléculas que poseen actividades biológicas muy diferentes a las de los compuestos de la solicitud denegada.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir y modificar estas características particulares reveladas en el arte previo sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, especialmente como es ahora reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **14700** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, en el presente memorial se estableció que los documentos citados, D1 y D4, no corresponden al arte previo más cercano a la invención toda vez que

estos revelan compuestos dirigidos a interactuar con moléculas biológicas distintas a la transcriptasa inversa inhibida por los compuestos de la invención.

Así mismo, los argumentos proporcionados demostraron que ese Despacho interpreta de forma errónea las revelaciones de los documentos citados, comparando la actividad biológica de moléculas que se unen a distintos blancos.

De otra parte, se demostró que aún si se tomaran como base las revelaciones de D1 y D4 para obtener los compuestos de la invención, dichos documentos no sugieren de manera específica las características estructurales de las moléculas reclamadas por la solicitud denegada.

Finalmente me permito resaltar que otro indicio que comprueba la patentabilidad de la presente solicitud lo constituye el hecho que se les ha otorgado la protección por patente a las solicitudes correspondientes en **Estados Unidos, Eurasia, Nueva Zelanda, Singapur, Sur África y Ucrania.**

Como consecuencia de todo lo anterior, me permito resaltar que dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **14700** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con mi memorial de 20 de Enero de 2010.

V. ANEXOS

Anexo me permito presentar me permito presentar copia de las páginas **643 a 651** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, discutido en el presente memorial, el cual consta de **10** reivindicaciones.

10

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



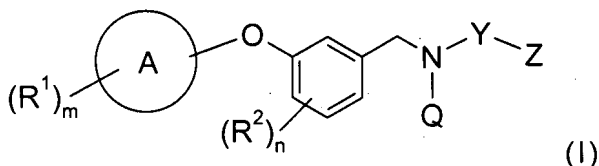
ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde m es 2;

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;

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

Y es -C(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,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcóxido 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;

-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 alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono;

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 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;

R^3 es alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcóxido 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

 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
10 carbono o halógeno;

 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
15 anillo saturado de hidrocarburo policíclico fusionado opcionalmente sustituido, es decir, hidrocarburos policíclicos con menos de un número máximo de dobles enlaces no acumulativos;

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

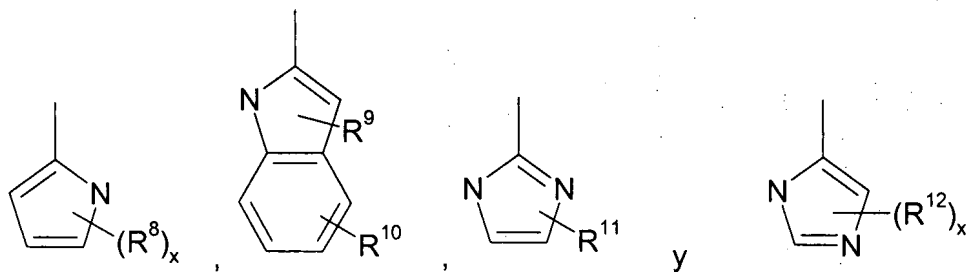
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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
25 de carbono, y 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, alcóxido 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
 5 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}
 Ar , $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3\text{Het}C(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-$
 10 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
 15 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,
 20 $N(R^{15})_2$, 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;

25 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
 $R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

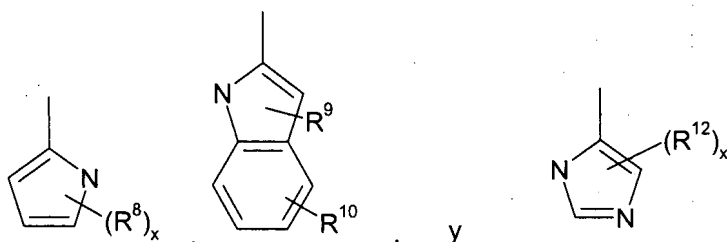
R^{13} es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

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 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;

R^{11} es hidrógeno o alcóxido 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, alcóxido 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 alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcóxido 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 alcóxido 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 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.

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-ethenilfenil)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-ethylfenil)oxi]-2-fluorofenil}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ethylfenil)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-(ethylamino)-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, estavidina, 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.