



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente N°. 11-058.070

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS QUE EXPANDEN
LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICA"

Solicitante: IRM LLC y THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

Nuestra Ref: P2011/000083

RESPUESTA AL OFICIO No. 13513, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030

DE FECHA 30 DE JULIO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 13 de enero de 2012.

Así entonces, del el Capítulo Reivindicatorio Modificado tiene las siguientes modificaciones:

- las Reivindicaciones 8, 9, 11, 17, 18, 20, 25 32 a 35 fueron eliminadas;
- en la Reivindicación 1 se limitan las definiciones de G₂, G₃, y G₄ a N y G₁ a C. De la misma forma, se limitan los radicales L, R₁, R₂, R₃, R₄;
- en la Reivindicación 2 se elimina la definición de L y R₃, y se limitan las definiciones de R₄;
- en la Reivindicación 3 se limita la definición de L a -NH(CH₂)₂₋₃-, -NH(CH₂)₂NH-, -NH(CH₂)₂S-, -NHCH(CH₃)CH₂- y -NHCH₂CH(OH)-;

- en la Reivindicación 4, L se limita a $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;
- en la Reivindicación 5 se limitó la definición de R_2 de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;
- en la Reivindicación 6 se elimina el radical R_3 y se limita R_4 de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;
- se incluye la nueva Reivindicación 7, la cual reclama un compuesto de Fórmula 1a, en donde L es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$, y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 8, corresponde a la nueva Reivindicación 7 de la cual fueron eliminados los siguientes compuestos 4-(2-(9-isopropil-2-fenil-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol; N-bencil-8-(bifenil-4-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 5-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno-[3,4-d]-imidazol-4-il)-pentanoato de 3-(2-(2-(benzo-[b]-tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-il-amino)-etil)-1H-indol-5-ilo; N-(2-(2-(2-(2-(4-(1-(2-(benzo-[b]-tiofen-3-il)-6-(4-hidroxi-fenetil-amino)-9H-purin-9-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-etoxi)-etoxi)-etil)-acetamida; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirrolidin-1-il)-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metil-sulfonil)-piridin-3-il)-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol; N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 5-({[2-(1-benzo-tiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona; 5-(6-(4-hidroxi-fenetil-amino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)-N-metil-nicotinamida; 4-(2-(6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(6-(benzo-[b]-tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(2-(5-fluoro-piridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(2-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo-[4,5-c]-piridin-4-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(5-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-7-il-amino)-etil)-fenol; 4-(2-(2-(benzo-[b]-tiofen-3-il)-7-isopropil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-etil)-fenol; 9-isopropil-2-(piridin-3-il)-N-(2-(piridin-4-il)-etil)-9H-purin-6-amina;
- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 9 a 15, que reclaman los compuestos 1, 2, 9, 131R, 132S, 157S, 157R respectivamente;

- la nueva Reivindicación 16 reclama un método *in vitro* o *ex vivo* para incrementar el número de células madre, sustentado en las antiguas Reivindicaciones 8, 10 y 11;
- la nueva Reivindicación 17 corresponde a la antigua Reivindicación 12, en donde las células madre se derivan de una fuente humana;
- las nuevas Reivindicaciones 18 a 20, 21, 23 a 26, 27, 28, 30, 31, 35, 41 y 42 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 13 a 15, 19, 21 a 24, 26, 27, 28, 29, 31, 36, 37;
- la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 16) ahora reclama un método *ex vivo* para expandir células madre hematopoyéticas y adicionalmente incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, sustentado en la antigua Reivindicación 20;
- la nueva Reivindicación 29 reclama un método caracterizado porque las células de sangre periférica movilizadas se obtienen de un único sujeto mamífero, sustentada en la antigua Reivindicación 25;
- se incluye la nueva Reivindicación 32, que reclama la concentración en la que el compuesto es administrado al medio de cultivo entre 100pM y 1μM, soportado en la página 61, líneas 10-13;
- la nueva Reivindicación 33 corresponde a la antigua Reivindicación 30, en donde se eliminan las frases “de preferencia una unidad de sangre de cordón umbilical” y “de preferencia entre 7 y 35 días”;
- la nueva Reivindicación 40 reclama una composición farmacéutica que comprende una población celular con células madre hematopoyéticas y un compuesto de las Reivindicaciones 1 a 15, que se encuentra sustentado en la nueva Reivindicación 21 y página 75, líneas 13 a 19;
- se incluye la nueva Reivindicación 43, que reclama una composición que contiene 0,1%-10% de las células totales que expresan los marcadores CD34 y Thyl, soportado en la página 63, líneas 19 a 25.

b- De otra parte, la página 153 del Capítulo Descriptivo fue modificada, cambiando los compuestos 131R y 131S por los compuestos 132R y 132S respectivamente; y la página 154 fue modificada cambiando los compuestos 132R y 132S por los compuestos 131R y 131S respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio y al Capítulo Descriptivo cumplen, a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que el objeto de la Reivindicación 34 no se considera una invención. Adicionalmente, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones 8-15 y 38-39 reclaman materia no patentable.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde las antiguas Reivindicaciones 8, 9, 11, 34, 38 y 39 fueron eliminadas.

En cuanto a las antiguas Reivindicaciones 10, 12, 13, 14 y 15 (nuevas Reivindicaciones 16-20), considero importante resaltar que la nueva Reivindicación 16 reclama un método *in vitro* o *ex vivo* para incrementar el número de células madre y progenitoras, caracterizado porque dicho método comprende poner en contacto las células madre con un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15 o una sal del mismo, en donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión del receptor de hidrocarburo de arilo y/o un efector corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburo de arilo.

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 10) se encuentra limitada a métodos que no son llevados a cabo en organismos superiores. En este punto es importante citar el artículo 20 de la Decisión 486, literal d), el cual establece que los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales no serán patentables¹.

A la luz de lo anterior, la materia reclamada en la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 10) y sus Reivindicaciones dependientes 17-20 (antiguas Reivindicaciones 12, 13, 14 y 15), en ningún momento corresponden a métodos terapéuticos, de diagnóstico o quirúrgicos no patentables aplicados directamente a seres humanos o animales. Por el contrario, el método aquí reclamado hace referencia a un método *in vitro* o *ex vivo* para incrementar el número de células madre hematopoyéticas, el cual necesariamente se lleva a cabo por fuera de

¹ Decisión 486. Comunidad Andina de Naciones. Artículo 20, Literal d). Disponible en http://www.sic.gov.co/documents/10157/397811/Decision_486_2000.pdf/f8b7bd6e-eda1-4f75-b54a-ff08a2822012

un organismo vivo (humano o animal), en un ambiente controlado. Por tanto, las nuevas Reivindicaciones 16-20 son completamente válidas, dado que reclaman materia patentable.

3. a- El Examinador señala que dentro del título de la invención se encuentra la palabra “hematopoiética”, la cual es incorrecta. El Examinador sugiere cambiarla por la palabra hematopoyética.

b- Atendiendo a la sugerencia del Examinador, el título fue modificado de la siguiente manera:

“COMPUESTOS QUE EXPANDEN LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS”

4. a- i) El Examinador señala lo siguiente con respecto a la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio, así:

- las Reivindicaciones 1-3 no son claras porque el término “opcionalmente” precedente a una característica no es limitativo, ya que hace opcional dicha característica y no precisa el alcance de la invención;
- la Reivindicación 1 no es clara, porque incluye un condicional en la definición de G₃ y G₄;
- la Reivindicación 35 no es clara, porque define una composición que contiene una población celular en términos de su proceso de obtención. Las composiciones deben establecer sus ingredientes y proporciones;
- las Reivindicaciones 32 y 33 no son claras, porque reclaman un kit y dentro del Capítulo Descriptivo no se encuentran los sustentos para el kit reivindicado;
- las Reivindicaciones 1 a 6 no son concisas porque comparten materia, el Examinador sugiere incorporar las características en reivindicaciones independientes;
- las Reivindicaciones 1 a 6 no son concisas, porque las definiciones de G₁, G₂, G₃, G₄, R₃, R₄ y L son generales, el Examinador sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable, que se encuentren debidamente sustentada en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, como se muestra a continuación:

Sustituyente	Ejemplo sustentado
G ₁	Carbono
G ₂	Nitrógeno
G ₃	Nitrógeno
G ₄	Nitrógeno
R ₁	Benzotiofen-il, piridin, meti-imidazolil, cloro-piridinil, fluoro-piridinil, fenil, tiofenil, hidrógeno, carboxilato de piridinil, metil-piridinil, ciano-piridinil, pirrolidinil, imidazolil, piridazinil, pirimidinil, metil-sulfonil-piridinil, metil-tiofen-il, tiazol-il y tiofen-il,
L-R ₂	Etil-fenol, etil-amino-indolil, etil-amino-tiofenil, etil-amino-fluorofenil, etil-amino-anilil, metil-amino-bencil, etil-metoxi-amino-fenol, metoxi-etil-amino-benzoimidazol, etil-amino-oxo-imidazolidin-il, propil-amino-pirazo-il, metil-triazol-sulfanil-etil-amina, etil-amino-triazol-il-amino, etil-diamino-piridin-il, propil-amino-dimetil-pirazo-il, metil-amino-benzoimidazol-il-oxo, aminoetil-urea, isopropil-fenol, fenil-sulfamato, etil-amino-cloro-fenol,etil-amino-fluoro-fenol, etil-amino-cloro-indol, hidroxipropil-amino-fenol, etil-amino-fluoro-indolil, etil-amino-metil-indolil y etilamino-indol-oxo-dietilamina
R ₃	Hidrógeno, bifenil
R ₄	Isopropil, tetrahidrofurano, propanol, ter-butil, metil-difenil, tetrahidropiranil, bencil-metil-trifluorocarbono, metil, nonanoil, butil, ciclopropil-oxo, ciclohutan-oxo, isopropano-il, ciclohexil y oxo-pirrolidin-il

- la Reivindicación 16 no es concisa porque la definición de un agente capaz de antagonizar la actividad y/o la expresión del receptor hidrocarburo de arilo y/o un efector corriente debajo de la senda es general. El Examinador siguiere restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de sustituyente que han sido probados.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial. En particular y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, en la nueva Reivindicación 1 se limitó la definición de G₃ y G₄ exclusivamente a N, eliminando así el segmento condicional objetado por el Examinador. Adicionalmente, vale la pena resaltar que las antiguas Reivindicaciones 32, 33 y 35 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) En relación con la repetición de materia de las Reivindicaciones 1-6, me permito señalar que la Reivindicación 1 reclama un compuesto de Fórmula Ia, el cual abarca completamente el alcance de la presente invención. Ahora bien, vale la pena señalar que la materia reclamada en las Reivindicaciones 2-6 es dependiente de la Reivindicación 1 y por tanto reclama grupos y modalidades específicas de la invención y que por definición se encuentran necesariamente dentro del alcance de dicha Reivindicación 1.

De acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”² y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”³.

En aplicación de lo anterior, me permito señalar respetuosamente que la función de las reivindicaciones dependientes es evitar la **repetición innecesaria** de la materia reclamada en una reivindicación independiente cuando se quiere limitar o añadir características particulares de la invención. Por tal razón, es evidente que la Reivindicación independiente 1 comparte las mismas características esenciales con las Reivindicaciones dependientes 2 a 6, puesto que éstas reclaman modalidades particulares de la invención, por tanto difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en lo referente a que las Reivindicaciones 1-6 no son concisas porque comparten materia.

iii) De la misma forma, las definiciones de G₁, G₂, G₃, G₄, R₃, R₄ y L fueron drásticamente limitadas en la Reivindicación 1 a saber,

- G₁ es C;
- G₂, G₃, G₄ son N;
- R₃ se selecciona entre hidrógeno y bifenilo;
- R₄ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-il, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil, oxetan-3-il, benzhidrilo, tetrahidro-2-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ y;
- L se selecciona entre -NR_{5a}(CH₂)₂₋₃-, -NR_{5a}(CH₂)₂NR_{5b}-, -NR_{5a}(CH₂)₂S-, -NR_{5a}CH₂CH(OH)- y -NR_{5a}CH(CH₃)CH₂-; en donde R_{5a} y R_{5b} son seleccionados independientemente del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

³ Ibidem.

Vale la pena resaltar que las anteriores limitaciones realizadas a la Reivindicación 1 corresponden a una drástica generalización razonable de los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo, de acuerdo con las sugerencias del Examinador.

iv) En cuanto al término “opcionalmente” en las Reivindicaciones 1-3, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Es decir, las reivindicaciones pueden ser tan amplias como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir dichos sustituyentes, por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no.

De nuevo, el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente que el término “opcionalmente” y términos análogos son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no. De hecho, la eliminación del término “opcionalmente” solamente restringiría el derecho del solicitante a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, limitando injustificadamente sus características esenciales.

v) En cuanto a la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 16), y siguiendo la sugerencia del Examinador, vale la pena resaltar que en la etapa b) de dicha reivindicación se sustituyó el término “agente” por la expresión “compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto es”, lo cual no solo corresponde con una razonable generalización, sino con una drástica limitación de la materia

reclamada, puesto que dicho agente fue particularmente limitado al compuesto de las Reivindicaciones 1 a 15 de la presente invención.

vi) Así entonces, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y del Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- El Examinador argumenta que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a los siguientes dos grupos inventivos:

- I. Compuestos de fórmula 1 y el método ex vivo que los incluye (Reivindicaciones 1 a 7 y 16-33);
- II. Las composiciones que contienen una población celular (Reivindicaciones 35-37).

El Examinador sugiere limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella la otra invención.

b- En respuesta a la anterior objeción, llamo nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en especial sobre las nuevas Reivindicaciones 36 a 39, las cuales reclaman una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15. En este sentido, las Reivindicaciones 36 a 39, que reclaman la composición farmacéutica, se encuentran vinculadas a la invención por un mismo y único concepto inventivo correspondiente al Compuesto de Fórmula Ia, haciendo que la presente invención cumpla con el requisito de unidad de invención.

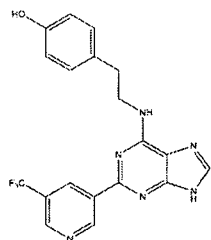
6. i) El Examinador señala que las patentes WO01/49688 (D1), WO03/031406 (D2) y US 5437994 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1 de la presente invención, porque D1 divulga compuestos derivados de las purinas con actividad inhibitoria sobre la proteína ciclina dependiente de quinasas (SDKS), virus

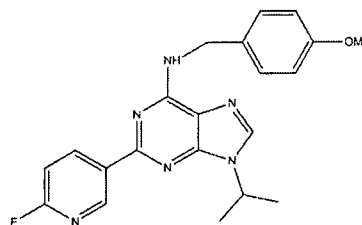
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

y proliferación de células hematopoyéticas y de cáncer. Por otro lado el Examinador establece respecto a D2, que dicho documento divulga métodos generales de obtención de heteroarílos, particularmente purinas alquiladas. Dichos compuestos son empleados como inhibidores de quinasas en tratamientos de cáncer. Adicionalmente, el Examinador argumenta que los compuestos de la presente invención comparten similitudes con los compuestos definidos en D2, como se muestra a continuación:



Compuesto Reivindicado



Compuesto de D2 (Página 63, Reivindicación 70)

El Examinador establece que la diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D1 es que el compuesto de la presente invención contiene un fenilo unido a un amino en la posición 4 de la purina, mientras el compuesto de la Fórmula I de D2 no menciona un fenilo unido al amino ubicado en la misma posición.

El Examinador señala que el efecto que logra incluir un fenilo unido a un amino en la posición 4 del anillo de purina consiste en aumentar la actividad biológica del compuesto con EC_{50} entre $0,001\mu M$ a $8,2\mu M$. Sin embargo, la utilización de un fenilo unido a un amino en la posición 4 del anillo de purina para aumentar la eficiencia biológica ya se encuentra divulgado por D2, que divulga compuestos con dicha característica empleados como inhibidores de quinasas en tratamiento del cáncer.

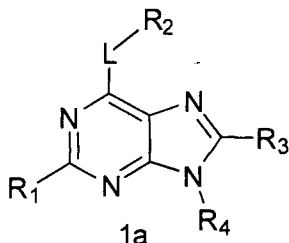
Adicionalmente, el Examinador señala que la actividad biológica de los compuestos de la presente invención, expresada en términos de EC_{50} , se encuentran en un rango entre $0,001\mu M$ a $8,2\mu M$. Sin embargo, D1 divulga compuestos cuya actividad biológica está comprendida entre $1-20\mu M$. Por otra parte, D2 define para sus compuestos que la actividad biológica varía entre IC_{50} $0,8nM$ a $100nM$. De lo anterior, el Examinador concluye que no existe un efecto sorprendente y por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría un derivado de la fórmula I de acuerdo con D2, dentro del método de expansión de células hematopoyéticas de D3, para obtener el objeto de la Reivindicación 1 de la presente invención.

ii) Adicionalmente, el Examinador compara la Reivindicación 16 con D2 y D3 y argumenta que D2 y D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 16, ya que D3 divulga métodos *ex vivo* para células madres humanas y/o para optimización de células humanas progenitoras hematopoyéticas y/o para incrementar el metabolismo o las secreciones GM-CSF. Por otro lado, D2 divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquiladas, que son utilizados como inhibidores de quinasas en el tratamiento del cáncer. El Examinador señala que la diferencia entre la Reivindicación 16 de la invención y el método de D3 es que el método de la presente invención incluye cultivar las células madre *ex vivo* en presencia de un agente antagonista, mientras el método de D3 emplea hidrocortisona.

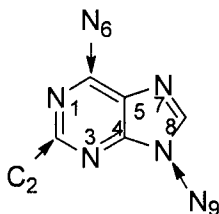
El efecto que lograría incluir dentro del método de D3 un agente antagonista es aumentar el número de células madre, por lo tanto, el problema técnico es cómo modificar un método que aumente la eficiencia de la expresión de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, el Examinador argumenta que el uso de agentes antagonistas para aumentar la expansión de las células madres hematopoyéticas está divulgada en D2. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 estaría motivada a incluir un derivado de la Fórmula I dentro del método de expansión de células madres de D3, derivando de manera obvia la materia de la Reivindicación 16.

Adicionalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 17-31 no mencionan características esenciales del método de expansión, por lo que tampoco se pueden considerar inventivas.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención sobre las limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama compuestos con núcleo **9H-purina** (de Fórmula Ia), los cuales son útiles para incrementar el número de células madre, como se muestra a continuación:



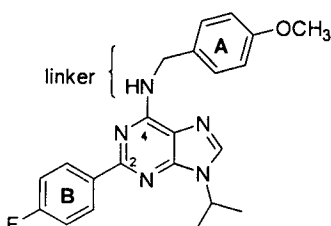
ii) En segundo lugar, en cuanto al arte previo citado por el Examinador, me permito señalar que D1 divulga en las páginas 55 y 56 compuestos derivados del núcleo purina, que presentan la siguiente fórmula:



Como se desprende de la anterior fórmula estructural, el núcleo purina de los compuestos allí divulgados **no está sustituido** en el C-2, señalado en la estructura. Así, los compuestos 1, 9 y 16 de la página 55, y 4 y 14 de la página 56 **no están sustituidos en tal posición**, lo cual resulta totalmente contrario a las características esenciales de los compuestos aquí reclamados, puesto que en dicha posición se encuentra el grupo R₁, el cual representa una serie de sustituyentes bastante complejos y que de ninguna manera se encuentran sugeridos en D1. De la misma forma, los compuestos de la página 26 (líneas 24, 25, 33 a 37) y página 27 (líneas 2 a 4 y 11 a 16) de D1 tampoco presentan sustitución en el C-2 del núcleo purina, lo cual, como ya lo mencioné, es estructuralmente diferente de los compuestos de la presente invención, sustituidos en dicha posición por sustituyentes complejos, totalmente diferentes del hidrógeno de D1.

En adición a lo anterior, los compuestos de D1 no solo tienen características estructurales completamente diferentes de las aquí reclamadas, sino que además presentan una actividad absolutamente opuesta y contraria a la actividad de los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de D1 son útiles **en contra** de la proliferación de células madres hematopoyéticas, mientras que los compuestos de la invención son útiles en **el aumento o proliferación** de células madres. Por tanto, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera a desarrollar particularmente los compuestos de la presente invención y mucho menos esperar su actividad proliferativa de células madre.

Con respecto a D2, dicho documento enseña compuestos los cuales presentan actividad como inhibidores de quinasas, de los cuales el Examinador cita particularmente el siguiente compuesto:



Como se desprende de lo anterior, se observa que el anillo B sustituido en C-2 es un fenilo, y contrario a lo señalado por el Examinador no es un piridinilo, y además el enlazador entre C-4 y el anillo A es $\text{-NH-CH}_2\text{-}$. Es pertinente aclarar que la Reivindicación 1 no incluye fenil en R_1 (que corresponde con el Anillo B de D2), ni el grupo $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ de la selección de L (que corresponde con el enlazador de D2). Específicamente, se observa que el sustituyente en la posición C-4 de D2 está fuera del alcance de la presente invención. Por tanto, la inclusión del anillo de fenilo unido al resto amino en la posición 4 del núcleo de anillo de purina, como se enseña en D2, en los compuestos de D1, no permitiría la obtención de los compuestos de la presente invención, ni mucho menos compuestos con la actividad proliferativa de células madre.

En este sentido, las diferencias de los compuestos de la presente invención con los compuestos de D2 van más allá de lo señalado por el Examinador, ya que tanto el enlazador L, como R_2 y R_1 son completamente diferentes, y por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2, y en particular su Reivindicación 70, no tendría motivación alguna para modificar cualquiera de los compuestos en dos posiciones diferentes para llegar a los compuestos de la presente invención. Ahora, en gracia de discusión, si dichas modificaciones hubieran sido previsibles a partir de las enseñanzas de D2, nada en esta anterioridad habría podido determinar que dichas modificaciones permitirían obtener compuestos útiles en la proliferación de células madre, tal como lo reclama la presente invención.

Adicionalmente, D2 revela inhibidores de quinasas y métodos para su preparación los cuales no resultan relevantes para la proliferación de células madre hematopoyéticas. De hecho y contrario a la actividad de la presente invención, D2 enseña inhibidores de la quinasa y afirma que su actividad inhibidora de quinasa puede ser evaluada mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*, conocidos por la persona medianamente versada en la materia (ver página 15; párrafo [0058]). Por tanto, D2 no hace mención alguna de que sus compuestos procesen actividades inhibidoras dirigidas hacia los receptores de hidrocarburos de arilo y/o un efector corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburos de arilo, y mucho menos que los compuestos sean útiles en la expansión de células madre hematopoyéticas. Por tal razón, no sería razonable esperar que una persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D2, empleara los compuestos allí descritos y además que los orientara para la expansión de células madre hematopoyéticas. Además, D2 divulga compuestos con varias fórmulas Markush, dentro de las cuales tan sólo una incluye un anillo central de la purina. Sin embargo, D2 no proporciona sugerencia o enseñanza alguna en cuanto a cuál de todas las fórmulas Markush sugeridas podría

ser útil en la expansión de las células madre. En vista de lo anterior, es evidente a partir de las enseñanzas de D2 que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna que la condujera a seleccionar específicamente el núcleo de purina como un punto de partida viable para desarrollar los compuestos de la Reivindicación 1 de la presente invención.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación suficiente en D1-D2 para desarrollar específicamente los compuestos reclamados en la presente invención, y mucho menos haber esperado que dichos compuestos fueran útiles en la expansión de células madre hematopoyéticas.

iii) Respecto al nivel inventivo de la antigua Reivindicación 16 (nueva Reivindicación 21) de la presente invención, me permito señalar respecto al arte previo citado que como se mencionó anteriormente, D2 revela inhibidores de quinasas **estructuralmente diferentes** a los de la presente invención y métodos para su preparación, los cuales no resultan relevantes para el arte de la expansión de células madre. Por el contrario, D2 da a conocer inhibidores de la quinasa y afirma que su actividad inhibidora de quinasa puede ser examinada mediante el uso *in vitro* y en ensayos *in vivo* conocidos por los expertos en la técnica (ver página 15; párrafo [0058]). D2 no hace mención de que sus compuestos procesen actividades inhibidoras hacia los receptores de hidrocarburos de arilo y/o un efector corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburos de arilo, y mucho menos que los compuestos sean útiles en la expansión de células madre hematopoyéticas. Por tal razón, no sería razonable esperar que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2, utilice los compuestos allí descritos, que son estructuralmente diferentes y además los orientara a la expansión de células madre.

En cuanto a D3, dicho documento enseña un método para la replicación *ex vivo* de células madre, para la optimización de los cultivos de células progenitoras hematopoyéticas, y para aumentar el metabolismo, la secreción de GM-CSF y/o IL-6 de las células del estroma humano. Particularmente, D3 divulga diversos medios de cultivo y condiciones de cultivo para optimizar el crecimiento celular. Sin embargo, D3 no enseña ni sugiere la ventaja en el uso de un inhibidor de molécula pequeña para mejorar la producción de células madre. En vista de lo anterior, una persona medianamente versada en el arte no habría encontrado enseñanzas suficientes que la llevaran a añadir un inhibidor de molécula pequeña a los cultivos de D3.

Considerando lo señalado anteriormente para D2, dicho documento no enseña o sugiere los compuestos de la presente invención y adicionalmente, estos compuestos no son agentes antagonistas para aumentar la expansión de células madre hematopoyéticas, por lo que el uso de los compuestos de D2 en los cultivos de D3 no le habría permitido a la persona medianamente versada en la materia llegar al método de la Reivindicación 16. De esta forma, dicha persona no habría estado motivada a aumentar el número de células madre y progenitoras en un método ex vivo usando los compuestos estructuralmente diferentes de D2.

En cuanto a las nuevas Reivindicaciones 22 a 35, correspondientes a las antiguas Reivindicaciones 18 a 31 al ser dependientes de la nueva Reivindicación 21, la cual es inventiva, también resultan inventivas.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación suficiente en D1-D3 para desarrollar específicamente los compuestos ni el método reclamado en la presente invención, y mucho menos haber esperado que fueran útiles para aumentar la expansión de células madre hematopoyéticas. Por el contrario, esta persona se habría visto motivada a desarrollar compuestos completamente diferentes y por lo tanto un proceso distinto al aquí reclamado, que no llevaría a la expansión de células hematopoyéticas. Por lo tanto, los compuestos y el método reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto revisten nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

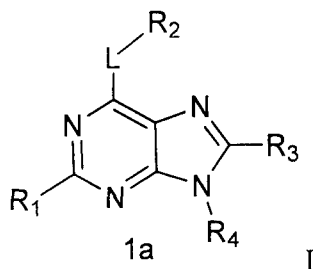
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Hojas Sustitutas 153 y 154 del Capítulo Descriptivo

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula Ia:



caracterizado porque:

L se selecciona entre $-NR_{5a}(CH_2)_{2-3}-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2NR_{5b}-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2S-$, $-NR_{5a}CH_2CH(OH)-$ y $-NR_{5a}CH(CH_3)CH_2-$; en donde R_{5a} y R_{5b} son seleccionados independientemente del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_1 se selecciona entre tiofenilo, furanilo, 1H-benzo-imidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazo-piridinilo, benzo-tiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, donde dicho tiofenilo, furanilo, 1H-benzo-imidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazo-piridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo de R_1 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, haloalquilo C_{1-4} sustituido, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$ y $-C(O)OR_{8a}$, donde R_{8a} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_2 se selecciona entre $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirrollopiridin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo; en donde

R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} son seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

dicho fenilo, 1H-pirrollopiridin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, metilo, metoxi, amino, $-O(CH_2)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ y $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; donde R_{7a} y R_{7b} son seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_3 se selecciona entre hidrógeno y bifenilo; y

R_4 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-il, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y

bencilo; en donde dicho alquilo, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil, oxetan-3-il, benzhidrilo, tetrahidro-2-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} sustituido;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1, caracterizado porque:

R_1 es seleccionado entre tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo-[d]-imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo-[4,5-b]-piridin-1-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, en donde dicho tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo-[d]-imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo-[4,5-b]-piridin-1-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} sustituido, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$ y $-C(O)OR_{8a}$; donde R_{8a} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_2 se selecciona del grupo que comprende $NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1H-indazol-3-ilo; en donde:

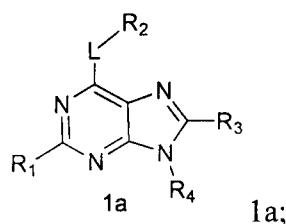
R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} son independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

dicho fenilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo o 1H-indazol-3-ilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, metilo, metoxi, amino, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ y $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; en donde R_{7a} y R_{7b} son independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; en donde

dicho ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} sustituido.

3. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque L se selecciona entre $\text{-NH(CH}_2\text{)}_{2-3}\text{-}$, $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{NH-}$, $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{S-}$, $\text{-NHCH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ y $\text{-NHCH}_2\text{CH(OH)-}$.
4. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque L es $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{-}$.
5. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque R_2 se selecciona entre fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo; donde dicho fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo de R_2 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, metilo, halógeno y amino.
6. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-2-ilo.
7. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto corresponde a la Fórmula 1a:



caracterizado porque:

L es $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{-}$;

R_1 se selecciona entre tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, donde dicho tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} sustituido, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}_{8a}$ y -C(O)OR_{8a} ; donde R_{8a} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_2 se selecciona del grupo que comprende fenilo, 1H-indol-3-il, tiofen-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 1H-1,2,4-triazol-5-il, 2-oxoimidazolidin-1-il, 1H-pirazol-3-il,

1H-pirazol-4-il y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il; donde dicho fenilo, 1H-indol-3-il, tiofen-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 1H-1,2,4-triazol-5-il, 2-oxoimidazolidin-1-il, 1H-pirazol-3-il, 1H-pirazol-4-il o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il de R₂ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados independientemente del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, metoxi, amino, -OS(O)₂NR_{7a}R_{7b} y -NR_{7a}S(O)₂R_{7b}; donde R_{7a} y R_{7b} son seleccionados entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₃ se selecciona entre hidrógeno y bifenilo; y

R₄ se selecciona entre isopropilo, isobutilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo y bencilo; donde dicho oxetan-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo o bencilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ sustituido.

8. El compuesto de la Reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona entre:

- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isobutil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-metil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-metilbencil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
- 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-N-(2-(tiofen-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;
- 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenetil)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
- N-(4-aminofenetil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
- 4-(2-(9-isopropil-2-(pirimidin-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 4-(2-(2-(furan-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenetil)-9-fenil-9H-purin-6-amina;
- 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(nonan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
- N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-amina;

4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)nicotinato de etilo;
 4-(2-((9-isopropil-2-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metoxifenol;
 N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 1-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolidin-2-ona;
 N-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amino;
 9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 N-{2-[(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil}-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 1-(2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolidin-2-ona;
 N-[2-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amino;
 N-(2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amino;
 2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-9H-purin-6-amino;
 2-(1-benzotiofen-3-il)-N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amino;
 (2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)urea;
 N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 N-(4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil)metano-sulfonamida;
 4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)propil)fenol;
 4-(2-(9-(oxetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 N-(2-(1H-indazol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
 4-(2-((9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)(metil)amino)etil)fenol;
 4-(2-(9-(1-hidroxipropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenilsulfamato;
 4-(2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(tiazol-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
5-(9-sec-butil-6-(4-hidroxi-3-metilfenetilamino)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
9-isopropil-N-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-il-amino)-etil)-fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
5-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-9-sec-butil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-metilfenol;
5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo;
3-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)isonicotinonitrilo;
3-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo;
4-(2-(9-isopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(isoquinolin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
2-cloro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
3-fluoro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol;
4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
(S)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
(R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;
(R)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;

(S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;

(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purin-6-amino;

4-(2-(2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)-1-hidroxi)etil)fenol;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-6-amino;

5-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)piridin-2-ol;

N-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;

N-(2-(6-(2-(dietilamino)etoxi)-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amino;

4-(2-(2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-isopropil-2-(2-propil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

3-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-6-ol;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amino;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amino;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amino;

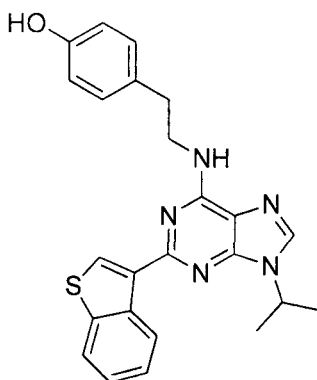
N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

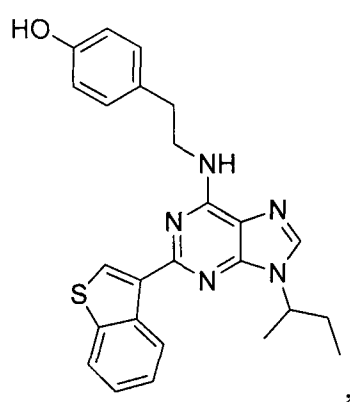
N-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;
N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(1-hidroxipropan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol;
4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-ciclohexil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
1-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(4-hidroxifenetilamino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-2-ona;
4-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
4-(2-(2-(1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(piridazin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
4-(2-(2-(4-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; y
4-(2-(9-isopropil-2-(4-metiltiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
o una sal del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula:



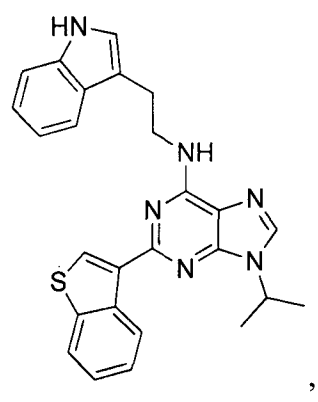
o una sal del mismo.

10. Un compuesto de la Reivindicación 1, caracterizado porque tiene la siguiente fórmula:



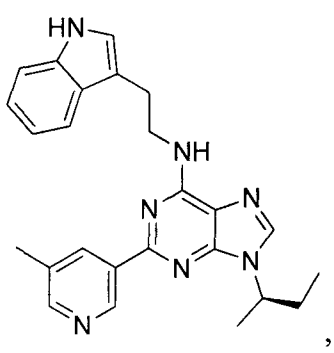
o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula:



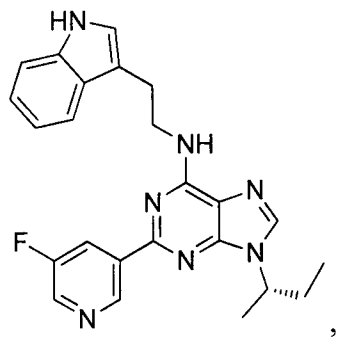
o una sal del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula:



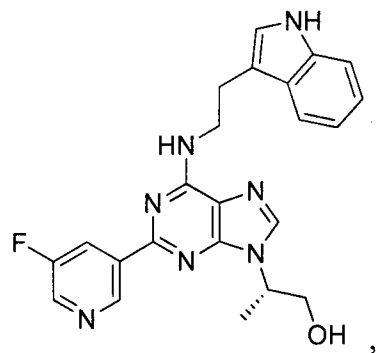
o una sal del mismo.

13. Un compuesto de la fórmula:



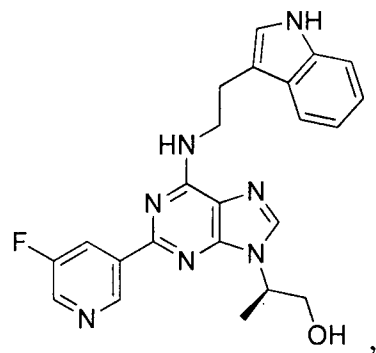
o una sal del mismo.

14. Un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo.

16. Un método *in vitro* o *ex vivo* para incrementar el número de células madre y progenitoras, caracterizado porque dicho método comprende poner en contacto las células madre con un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión del receptor de hidrocarburo de arilo y/o un efector corriente abajo de la senda del receptor de hidrocarburo de arilo.

17. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque las células madre se derivan de una fuente humana.

18. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque las células madre se derivan de la médula ósea.
19. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque las células madre se derivan de la sangre del cordón umbilical.
20. El método de las Reivindicaciones 16 a 19, caracterizado porque las células madre se derivan de células madre hematopoyéticas.
21. Un método *ex vivo* para expandir las células madre hematopoyéticas, caracterizado porque comprende:
 - (a) proveer una población celular de inicio, que comprende células madre hematopoyéticas; y
 - (b) cultivar dicha población celular inicial *ex vivo* en presencia de un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, bajo condiciones adecuadas para expandir las células madre hematopoyéticas, en donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión del receptor de hidrocarburo de arilo y/o un efector corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburo de arilo.
22. El método de acuerdo con la Reivindicación 21, caracterizado porque el efector corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburo de arilo se selecciona entre Cyp1B1, Cyp1A1, Beta catenina, AHRR, STAT5 y STAT1.
23. El método de las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio está enriquecida con células CD34+.
24. El método de las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio se deriva de sangre del cordón umbilical.
25. El método de las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio se deriva de una o dos unidades de sangre del cordón umbilical.
26. El método de las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio se deriva de células de sangre periférica movilizada.
27. El método de las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio consiste esencialmente de células CD34+ purificadas a partir de una o dos unidades de sangre de cordón umbilical.

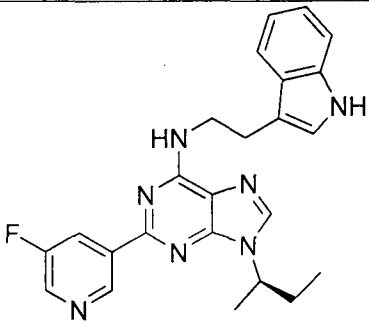
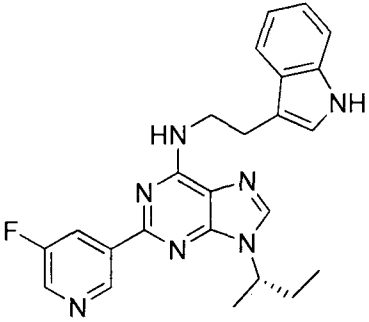
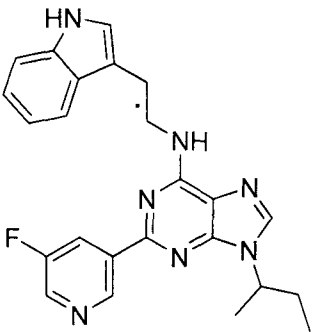
28. El método de acuerdo con las Reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicha población celular de inicio consiste esencialmente de células CD34+ purificadas a partir de una o dos unidades de sangre de cordón umbilical utilizando columnas de cromatografía de afinidad o lechos magnéticos que comprenden fragmentos de anticuerpos de enlace del antígeno CD34.
29. El método de la Reivindicación 26, caracterizado porque las células de sangre periférica movilizada se obtienen de un único sujeto mamífero.
30. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 29, caracterizado porque dichas condiciones para la expansión de células madre hematopoyéticas incluyen cultivar dicha población celular de inicio en presencia de una cantidad suficiente de IL6, Flt3-L, TPO y SCF.
31. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque dicho compuesto se administra en el medio de cultivo celular a una concentración entre 1pM y 100µM.
32. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque dicho compuesto se administra en el medio de cultivo celular a una concentración entre 100pM y 1µM.
33. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 32, donde dicha población celular de inicio consiste esencialmente de células CD34+ purificadas de una o dos unidades de cordón umbilical, y dicha población celular de inicio es cultivada en presencia de dicho compuesto durante 3 días a 90 días.
34. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 32, caracterizado porque dicha población celular de inicio consiste esencialmente de células CD34+ purificadas de una o dos unidades de cordón umbilical, y dicha población celular de inicio se cultiva en presencia de dicho compuesto durante 7 días a 35 días.
35. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 32, caracterizado porque dicha población celular de inicio se cultiva en la presencia de dicho compuesto durante un tiempo suficiente para una expansión de células CD34+ de 10 a 50000 veces.

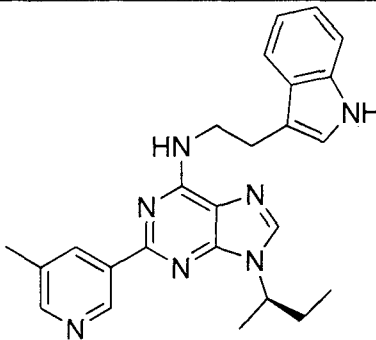
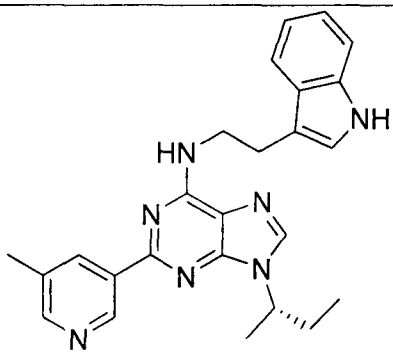
36. Una composición que comprende una población celular con células madre hematopoyéticas expandidas y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

37. La composición de la Reivindicación 36, donde la población celular con células madre hematopoyéticas expandidas se deriva de una o dos unidades de sangre de cordón umbilical, donde dicha composición contiene una cantidad total de células de al menos 10^5 células, 10^7 células, 10^8 células o 10^9 células, y donde el 20-100% de las células son CD34+.

38. La composición de la Reivindicación 37, donde dicha composición contiene entre 0.1%-40% de células totales expresando los marcadores CD34 y Thy1; 20%-80% de células totales expresando los marcadores CD34 y CD45A; 10%-95% de las células siendo CD38+; y 5%-70% de células siendo CD133+.

39. La composición de la Reivindicación 38, donde dicha composición contiene entre 0.1%-10% de células totales que expresan los marcadores CD34 y Thy1.

Ej. No.	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	EC ₅₀ (%CD34 ⁺) μM
		<i>m/z</i> 426.2 (M + 1)	
132R		MS <i>m/z</i> 430.2 (M + 1)	0.001
132S		MS <i>m/z</i> 430.2 (M + 1)	0.002
132		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10.83 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.97(t, 1H), 4.68-4.60 (m,	0.003

		1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.58 (d, 3H), 0.77 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 430.2 (M + 1)	
131R		MS <i>m/z</i> 426.2 (M + 1)	0.003
131S		MS <i>m/z</i> 426.2 (M + 1)	0.003