

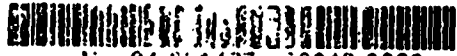
379
379

Clarke, Modet & C^o COLOMBIA	ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS Intellectual Property
--	---

2635/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACION
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04 021427 00012-0000

Dep. "NUECREACION"
INTEL. PATENTE Y D. 379 PASL NACIONAL II
No. 44 P. 9 DE STAB. OCL. Edo. 18

Re: Expediente No. 04-021.427
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 355 notificado por fijación en lista el 11 de enero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2681, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones que ahora consta de seis cláusulas y en el cual se canceló la antigua reivindicación 6 que hacía referencia al compuesto de fórmula (I) caracterizado por su uso.

Sobre este particular me permito decir que la anterior modificación no involucra ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se da como respuesta a la objeción presentada por el examinador en su concepto técnico No. 2681.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-32,080 del 21 de abril de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2 Nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala que: *“una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”* (El subrayado es mío).

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de una comparación entre el estado del arte citado y la invención en estudio, porque entonces estaríamos ante un escenario de un estudio de novedad el cual sí está basado en semejanzas y diferencias.

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una **persona versada en la materia** que se presume es *“una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención”*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *“cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones.”*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la(s) anterioridad(es) más cercana(s).

¹ “GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES”. Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

De esta forma, *“es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad”*.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que aunque hizo una comparación baso su examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones.

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y *“se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...) En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A éste respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida”*⁴, pues de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni permitida. De nuevo, esa entidad incurre en el error de no demostrar cómo la combinación resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio. (Negrilla y subrayado fuera de texto).

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *“debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema.”*⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema

³ Ibidem.

⁴ Ibidem.

⁵ Ibidem, pág 41.

y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *"que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad)."*⁶ De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que al no distinguir siquiera las diferencias entre el estado de la técnica y la invención de mi mandante, no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que los documentos D1 y D2 revelan o siquiera sugieren las enseñanzas de ésta invención como mas adelante quedará demostrado.

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

De otra parte, cuando la invención es de combinación es decir, que es el resultado de varias enseñanzas del estado de la técnica cuyo resultado es novedoso, tendrá nivel inventivo cuando *"el resultado global excede de la suma de lo que cabía esperar de cada elemento. Por otra parte, la elección de los elementos que se reúnen puede también ser inventiva, cosa que se determinará según los criterios de la invención de selección"*⁷. Evidentemente, la Superintendencia de Industria y Comercio al no destacar las diferencias entre la invención en estudio y la anterioridad citada tampoco pudo determinar si las diferencias que tiene la invención excedían lo ya aportado por los documentos D1 y D2.

De otra parte, es importante recordarle a ese despacho que la obligación de realizar el examen de patentabilidad está dentro de su órbita, lo que significa que demostrar cómo resulta obvia una invención, al combinar las enseñanzas de varios documentos y los conocimientos de un técnico medio, le corresponde al examinador. Desde luego, no basta con combinar un documento y los conocimientos de un técnico medio para afirmar que allí se encuentra la invención, si no que sería necesario que con argumentos técnicos detallados se concluya que a partir de dicha combinación la invención en estudio resulta obvia.

⁶ Ibidem.

⁷ Ibidem, pág 42.

383
283

Igualmente, no debe dejar de lado ese despacho el principio según el cual quien afirma es a quien le corresponde probar los hechos que alega, pues *affirmanti, non neganti, incumbit probatio facti*, es decir que es al examinador a quien le corresponde, mediante demostraciones técnicas, evidenciar la carencia de nivel inventivo.

En consecuencia, el examen de nivel inventivo realizado por el examinador concluye la falta de dicho requisito partiendo de los supuestos de un examen de novedad, esto es semejanzas y diferencias, lo cual definitivamente no es apropiado. Sin embargo, como es obligación del solicitante contestar los requerimientos formulados por ese despacho, contestaré a continuación el examen hecho por el examinador partiendo de la comparación hecha por ese despacho.

El examinador en su concepto técnico No. 2681 establece que: *"El documento D2 describe cianamidas y compuestos que contienen un anillo de 1-cianopirrolidina como potentes inhibidores de catepsina K y L con valores de K_i del orden de nanomoles. Al igual que los compuestos de la solicitud en estudio, los compuestos indicados en la anterioridad son de naturaleza no peptídica y tienen un radical ciano unido directamente a un anillo cuyo heteroátomo es el Nitrógeno. Estos compuestos también son útiles para el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis."*

"Los compuestos indicados en D2 son semejantes a los de la presente solicitud ya que están conformados con un núcleo heterocíclico, son de naturaleza no peptídica y tienen actividad inhibidora de la catepsina K. Los compuestos descritos en D2 reportan datos de eficacia que los catalogan como potentes inhibidores de estas enzimas, y es de esperarse, que si los compuestos de la invención en estudio representan un avance tecnológico no es solamente por sus diferencias estructurales sino por su demostrada efectividad farmacológica. Es por esta razón que se le requiere al solicitante presentar datos experimentales más completos que sustenten la eficacia de los compuestos de la invención. (El resaltado es mío).

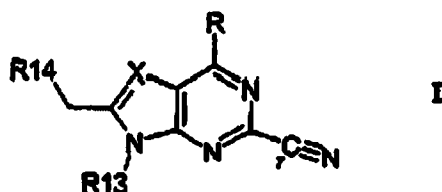
"Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, el cual es la necesidad de proveer compuestos que inhiban la enzima catepsina K y sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados a la actividad de esta enzima, vemos que las diferencias estructurales entre los compuestos de D2 y los reivindicados en esta solicitud no le conceden a estos un efecto técnico inesperado, ventaja o mejoría con respecto a los presentes en el estado de la técnica ya que no se presentan datos que lo demuestren. De acuerdo a lo anterior se puede considerar que los compuestos reivindicados son alternativos a los ya conocidos, que se derivan de manera obvia del estado de la técnica y por lo tanto el objeto reivindicado carece de nivel inventivo." (El resaltado es mío).

En cuanto a estos argumentos, me permito manifestar que las razones mencionadas por el examinador en cuanto a la comparación entre los compuestos revelados en D2 y los compuestos de la solicitud en comento, no son más que simples generalizaciones, toda vez que los compuestos reivindicados son mucho más específicos que los revelados en D2, los cuales son solamente pirrolidinas y azetidinas saturadas.

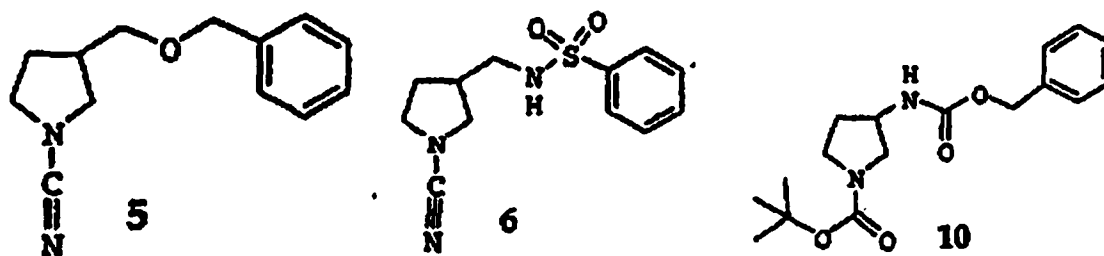
389
384

En efecto, me permito dirigir la atención del señor examinador hacia las siguientes cinco características que hacen la diferencia entre los compuestos de la solicitud en estudio y los compuestos revelados en D2.

En primer lugar, la solicitud en cuestión revela heteroanillos bicíclicos (especialmente anillos de pirrolopirimidina) de la siguiente fórmula



Por el contrario, la referencia D2 ilustra compuestos como los siguientes:



En este sentido se hace énfasis en el hecho que, como se puede constatar, a partir de lo revelado en D2, dichos compuestos muestran el grupo ciano unido al anillo monocíclico no aromático de cinco o seis miembros, como en el caso de los compuestos 5 y 6 anteriores, y en relación con el compuesto intermediario 10, donde el grupo carbonilo unido al átomo de nitrógeno del anillo monocíclico dará lugar a compuestos con el grupo ciano unido en esta posición. Por lo tanto, no es cierto que estos compuestos sean semejantes a los mencionados en la solicitud en estudio. Es más, ni siquiera la estructura central es similar.

En segundo lugar, otra de las diferencias encontradas entre los compuestos de la técnica anterior y los de la solicitud en cuestión radica en que los anillos bicíclicos de los novedosos compuestos son insaturados en contraste con aquellos anillos monocíclicos de la referencia D2 que son saturados. En relación con este punto anterior, los compuestos monocíclicos saturados son bastante diferentes de los bicíclicos insaturados pues estos últimos, presentan características aromáticas que no poseen los compuestos del estado de la técnica, en cuanto al núcleo central.

En este sentido, si bien D2 revela partes aromáticas, también es cierto que las mismas no se encuentran unidas o fusionadas con un anillo aromático que contenga dos nitrógenos como heteroátomos y que además el grupo ciano se enlace con el átomo de carbono y no con el átomo de nitrógeno.

385
505

Aún más, resulta prudente subrayar que en la página 96 del artículo en cuestión, en especial a la tabla 1 que muestra los inhibidores revelados en D2, el sustituyente 1 es un grupo donde R1 y R2 se fusionan para formar un anillo quinolina que se une a la parte saturada que contiene el nitrógeno. Dicho compuesto no es ni bicíclico ni es totalmente aromático. Por consiguiente, D2 no enseña o sugiere compuestos como los novedosos pirrolopirimidin ciano inhibidores de catepsina K de la solicitud en comento.

En un tercer aspecto, teniendo en cuenta la unión que se realiza entre el anillo biciclo central de los compuestos de la invención en estudio y el grupo ciano, es necesario señalar que a diferencia de lo revelado en D2, los compuestos reivindicados presentan dicha unión entre el carbono aromático del anillo y el carbono del grupo ciano, y no entre el nitrógeno del anillo monocíclico saturado y el carbono del grupo ciano como lo sugiere D2.

Una cuarta diferencia radica en que los compuestos de la invención presentan por lo menos dos sustituyentes diferentes de hidrógeno en R14-CH₂ y R13, en lugar de presentar un solo sustituyente como se divulga en D2.

Finalmente, la otra diferencia que podrá notar el examinador después de un análisis más exhaustivo entre lo revelado en D2 y la presente invención, se encuentra en que la estructura central para los compuestos de la solicitud en análisis, es un sistema biciclo de pirrolopirimidina que tiene en su configuración cuatro átomos de nitrógeno a diferencia de D2 que muestra un solo átomo de nitrógeno para el sistema monocíclico saturado.

En resumen, dadas estas importantes y grandes diferencias entre D2 y la solicitud en estudio, se puede asegurar que los compuestos de la presente invención son, en cuanto a su estructura, diametralmente diferentes y por lo tanto, no se requiere de una comparación de sus propiedades biológicas toda vez que los compuestos revelados en D2 no son para nada cercanos en estructura a los novedosos compuestos de la invención en estudio y así las cosas, no habría un sentido de comparación entre los mismos.

De otra parte, en cuanto a la respuesta consignada en mi memorial del 26 de noviembre de 2007, ese despacho manifiesta que: *"En cuanto a concisión de la solicitud, es pertinente indicar que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio sigue sin limitarse la materia que se desea proteger en esta solicitud, para lo cual no solo basta con especificar el número de carbonos para cada sustituyente sino que se deben tener en cuenta solamente los compuestos que estén debidamente sustentados en el capítulo descriptivo."*

"Los datos experimentales reportados en las páginas 25 y 26 del capítulo descriptivo ya se había evaluado por parte de este despacho y se considera que son insuficientes, pues no se indica claramente los datos de eficacia de cada uno de los grupos de compuestos ensayados ni se muestran resultados comparativos con otros compuestos presentes en el estado de la técnica."

Con relación a estos argumentos, me permito decir que mediante la modificación que se realizó en el capítulo reivindicatorio con mi memorial anterior, donde se especificó la cantidad de átomos de carbono para los diversos sustituyentes, se realizó una restricción y aclaración del alcance de la solicitud en cuanto a compuestos se refiere. Es más, en la página 26 de la descripción se establece que los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ para la inhibición de la catepsina K humana entre 100 milimolar hasta 1 nanomolar o menos de este intervalo inferior. Estos valores, lógicamente tuvieron que ser el resultado de estudios realizados con los diferentes compuestos de la invención.

Para una persona versada en la materia será claro que los ensayos que se llevan a cabo en placas de microtitulación para hacer la evaluación de la inhibición de la catepsina K se hace por métodos conocidos y que se realizaron con muchos de los compuestos de la solicitud. Además, si es deseo de dicha persona llevar a cabo la invención, podrá fácilmente realizar más pruebas con otros compuestos de acuerdo con la solicitud y corroborar a partir de lo revelado en los ejemplos y en la metodología planteada para los ensayos discutidos en la descripción, que dichos compuestos también presentarán tanto las ventajas como los efectos técnicos señalados por el solicitante para los ejemplos especificados en la solicitud.

En este sentido, se dirige la atención de ese despacho a la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, principalmente al Artículo 28 que dice: "*La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) (...)
- b) (...)
- c) (...)
- d) (...)
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y
- f) (...)" (El resaltado es mío).

Sobre este particular, es necesario señalar que la presente invención cumple a cabalidad con los aspectos de claridad mencionados en este artículo, pues se encuentra divulgada de manera suficientemente clara para que una persona versada en la materia la pueda llevar a cabo. De hecho, en el artículo no se menciona o se dice que el solicitante deba aportar un número determinado de ejemplos o que los mismos deban ser una muestra "representativa" de los compuestos abarcados por la fórmula general. Más aún, no se dice nada acerca de que los ejemplos deban "probar" que todos los compuestos de la invención presentan la actividad biológica en cuestión. Es así, que como se establece en el artículo 28, los ejemplos que se encuentran en la descripción

387
387X

serán entendidos como parte interpretativa de la invención en estudio y no convertirse en "pruebas" de la existencia del efecto técnico que aporta la invención.

Adicionalmente, como se expresó más arriba, son cinco las diferencias existentes entre los compuestos de esta solicitud y los compuestos revelados en D2, las cuales hacen que realmente los compuestos sean tan distintos que no existe razón alguna para que un experto versado en la materia, como el solicitante, hubiera supuesto que debía haber incluido en la solicitud ejemplos comparativos entre la invención que aquí se divulga y los compuestos de D2.

Nuevamente insisto en el hecho que los datos experimentales establecidos en las páginas 25 y 26 son suficientes para demostrar que hubo una comparación entre los resultados obtenidos con los compuestos reivindicados los más cercanos existentes en el estado del arte, los cuales, como se mencionó en el párrafo anterior y a lo largo de este memorial no son los compuestos reportados en D2. Siendo así, respetuosamente se llama la atención del examinador para señalar que no existe razón alguna para que una persona versada en la materia, antes de conocer la evaluación de la Superintendencia de Industria y Comercio, hubiera pensado que existía alguna relación entre la presente invención y los compuestos de D2.

Ahora que se han establecido cinco claras diferencias entre ellos, la situación continúa siendo la misma, es decir, no hay razones para pensar en que deba hacerse comparación entre los compuestos objeto de esta solicitud y los compuestos absolutamente diferentes como los que divulga D2.

Con todo respeto, se solicita a ese despacho considerar la norma en su estricto sentido y hacer una interpretación correcta de la misma sin incurrir en sobre-entendimientos que lo único que hacen es obstaculizar el trámite administrativo en cuanto a la consecución del privilegio de patente de invención.

En conclusión, me permito decir que la presente invención cumple con las disposiciones legales en cuanto al requisito de claridad y altura inventiva. Por lo tanto, se solicita comedidamente a ese despacho reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

a C10 cicloalquilo-alquilo C1 a C7, heterociclilo o heterociclilo-alquilo C1 a C7,

R4 es H, arilo, arilo-alquilo C1 a C7, arilo-alquenilo C2 a C7, C3 a C10 cicloalquilo, C3 a C10 cicloalquilo-alquilo C1 a C7, heterociclilo o heterociclilo-alquilo C1 a C7, ó

en donde R3 y R4 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un grupo N-heterociliclo,

en donde N-heterociclilo denota un nitrógeno saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene un radical heterociclilo colocado por medio de un átomo de nitrógeno del mismo, que tiene de 3 a 8 átomos de anillo que contienen opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR₆, O, S, S(O) ó S(O)₂ en donde R₆ es H u opcionalmente substituido (alquilo C1 a C7), carboxi, acilo (incluyendo alquilo C1 a C7 acilo, p. ej., formilo, acetilo o propionilo, o arilo acilo, p. ej., benzoilo), amido, arilo, S(O) ó S(O)₂, y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente fusionado en una estructura bicíclica, p. ej., con un anillo de benceno o piridina, y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente unido en una estructura espiro con un cicloalquilo de 3 a 8 miembros o anillo heterociclico en donde el anillo heterociclico tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 heteroátomos

13
391
392

seleccionados de N, NR₆, O, S, s(O) ó S(O)₂ en donde R₆ es como se definió arriba), y

en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR₆, O, S, S(O), ó S(O)₂ en donde R₆ es como se definió arriba), y

en donde R₃ y R₄ son independientemente, opcionalmente substituidos por uno o más grupos, p. ej., 1 a 3 grupos, seleccionados de halo, hidroxí, oxo, alcoxi C₁ a C₇, CN ó NO₂, u (opcionalmente mono- ó di-alquilo C₁ a C₇ amino substituido, arilo, arilo-alquilo C₁ a C₇, N-heterociclilo o N-heterociclilo-alquilo C₁ a C₇ (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxí, alcoxi C₁ a C₇, CN, NO₂ u opcionalmente mono- ó di-alquilo C₁ a C₇ amino substituido)), y

en donde R₅ es arilo, arilo-alquilo C₁ a C₇, ariloxi, aroilo, o N-heterociclilo como se definió arriba, y

en donde R₅ es opcionalmente substituido por R₇ que representa de 1 a 5 substituyentes seleccionados de halo, hidroxí, CN, NO₂ u oxo, u opcionalmente substituido (alcoxi C₁ a C₇, alquilo C₁ a C₇, arilo, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo, C₁ a C₇, arilsulfonilo, opcionalmente mono- ó di-alquilo C₁ a C₇ (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), y

15
3/13
309

alcoxi carbonilo C1 a C7, opcionalmente mono- o di-alquilo C1 a C7 aminosustituido, arilo, arilo-alquilo C1 a C7, arilo-alquenilo C2 a C7, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo C1 a C7, arisulfonilo, N-heterociclilo, N-heterociclilo-alquilo C1 a C7 (en donde N-heterociclilo es como se define arriba), heterociclilo o R14 que comprende arilo tiene el arilo fusionado con un anillo que contiene heteroátomo, y en donde R18 es opcionalmente sustituido por R19 que representa de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, CN, NO₂ ú oxo, u opcionalmente sustituido (alcoxi C1 a C7, alquilo C1 a C7, alcoxi C1 a C7-alquilo C1 a C7, C3 a C10 cicloalquilo, alcoxicarbonilo C1 a C7, haloalquilo C1 a C7, opcionalmente mono- o di-alquilo C1 a C7 amino sustituido, arilo, ariloxi, aroilo (p. ej., benzoilo), acilo (p. ej., alquilccarbonilo C1 a C7), alquilsulfonilo C1 a C7, arilsulfonilo o N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo infiero (en donde N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo C1 a C7 (en donde N-hetrociclilo es como se definió arriba)), en donde R19 es opcionalmente sustituido por desde 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, CN, NO₂, oxo, opcionalmente mono-ó di-alquilo C1 a C7 amino sustituido, alquilo C1 a C7 o alcoxi C1 a C7.