

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165101- -00012-0000

Fecha: 2014-03-07 17:01:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan E. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 11-165.101

Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS AMINO-PROPIÓNICOS
SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000208

RESPUESTA AL OFICIO No. 19885, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 043
DE FECHA 29 DE OCTUBRE 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. 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 al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 21 de febrero de 2012 (radicado 11-165101-00004-0000).

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 6, 7 y 14;

- en la Reivindicación 1 se eliminó el grupo alquilo C_{1-7} del alcance del sustituyente R^1 , se eliminó el grupo alquileo C_{1-7} lineal o ramificado de la definición de A^1 y se eliminaron los grupos arilo C_{6-10} , heteroarilo y heterocíclico de la definición de R^2 ;
- las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1 se realizaron también en las Reivindicaciones 2 y 3;
- en la Reivindicación 2 se eliminó el grupo halo-alquilo C_{1-7} del alcance del sustituyente R^2 , y el grupo -O-alquilo C_{1-7} de la definición de los sustituyentes X y X^1 ;
- las nuevas Reivindicaciones 6 a 11 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 13, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio 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, sino por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado el 21 de junio de 2012 (radicado 11-165101-00005-0000), las Reivindicaciones 2 y 15 amplían el objeto de la presente solicitud al referirse a compuestos de Fórmula (I) que no habían sido considerados inicialmente. Debido a lo anterior, el Examinador no acepta tales modificaciones y decide estudiar el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 21 de febrero de 2012 (radicado 11-165101-00004-0000).

b- Me permito aclarar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado rechazado por el Examinador radicado el 21 de junio de 2012 (radicado 11-165101-00005-0000) fue radicado por un error involuntario, tal como se explicó en el memorial de desglose radicado el 01 de marzo de 2013. En el memorial de desglose se solicitó desglosar el formulario de modificaciones y sus anexos radicados equivocadamente, por lo que queda claro que las modificaciones estudiadas por el Examinador (radicadas el 21 de febrero de 2012) corresponden a las reivindicaciones correctas en la presente solicitud.

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones contra las reivindicaciones de la presente solicitud:

- no es clara la definición de A^1 en la Reivindicación 1 cuando se establece que éste puede estar en “cualquier dirección”, al no establecer una definición correcta de la conformación o configuración de los compuestos reclamados en la presente invención;

5

- las Reivindicaciones 1-3 no son claras debido a que reclaman heterociclos parcialmente saturados, por lo que sugiere eliminar o definir concretamente qué radicales heterociclos específicos se solicitan de acuerdo con el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1-3 y 11-12 no son concisas ya que las definiciones de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , X' , B^1 , A^1 , B^2 , A^2 , R^A y R^B incluyen definiciones y géneros funcionales tales como alquilo C_{1-7} , alcoilo C_{1-7} , alcanóilo C_{1-7} , amino, cicloalquilo C_{3-7} , alcoilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , arilo C_{1-7} , heteroarilo C_{6-10} entre otros, los cuales dan lugar a un sinnúmero de posibilidades que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. Debido a lo anterior, el Examinador sugiere limitar el alcance de la materia reivindicada a una generalización razonable de los compuestos de acuerdo con el Capítulo Descriptivo.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitaron los sustituyentes R^1 , A^1 y R^2 y se eliminaron las Reivindicaciones 6, 7 y 14, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

Acerca de la expresión “en cualquier dirección” que complementa la definición del sustituyente A^1 en la Reivindicación 1, me permito aclarar que esta condición determina que dicho sustituyente (A^1) puede ser un “-alquilen C_{1-4} -arilo C_{6-10} -, -alquilen C_{1-4} -heteroarilo-, o -alquilen C_{1-4} -heterociclilo”, o bien un “-arilo C_{6-10} -alquilen C_{1-4} -, -heteroarilo-alquilen C_{1-4} -, o -heterociclilo-alquilen C_{1-4} ” sin afectar la funcionalidad o actividad de los compuestos reclamados.

Ahora bien, en cuanto a la falta de claridad de las definiciones de los radicales R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , X' , B^1 , A^1 , B^2 , A^2 , R^A y R^B y los heterociclos parcialmente saturados de las Reivindicaciones 1 a 3, me permito señalar que las mismas se encuentran completamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo y corresponden a una generalización razonable de la presente invención. Es decir, difiero respetuosamente de la posición del Examinador, pues considero que la Reivindicación 1 reclama una generalización razonable de los compuestos ejemplificados.

En este punto vale la pena resaltar 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 y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder

enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos, y delimita claramente el alcance de la presente invención.

4. a- El Examinador señala que la patente US5354892 (D1) y el documento "Potent P1' biphenylmethyl substituted aggrecanase inhibitors"¹ (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

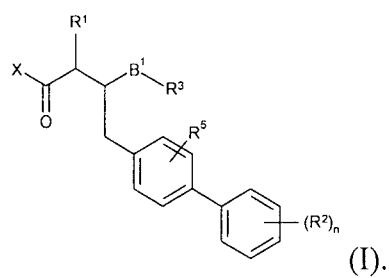
El Examinador compara las características esenciales de la presente invención frente a D1 y D2 mediante una tabla incluida en el examen de fondo, concluyendo que los compuestos de la presente invención difieren de los de D1 en la presencia de un grupo etilo en el sustituyente que está unido al grupo carboxilo, mientras que en la presente invención se incluye un grupo metilo en la misma posición. Adicionalmente, los compuestos reclamados en la presente invención y los divulgados en D2 difieren en los sustituyentes de la posición R³.

El Examinador señala que el efecto de incluir un átomo de carbono (grupo metilo) en lugar de dos átomos de carbono (grupo etilo divulgado por D1) es que los compuestos presenten actividad inhibitoria sobre la endopeptidasa neutra. Sin embargo, dicha modificación estructural, para obtener un compuesto inhibidor activo sobre la enzima (endopeptidasa neutra) perteneciente a la familia de las metaloenzimas, ya estaba divulgada en D2, en la medida que dicho documento revela compuestos con actividad inhibitoria sobre la enzima aggrecanasa, perteneciente también a la familia de las metaloenzimas que tienen un grupo metilo unido al grupo carboxilo y sustituciones en los anillos bifenílicos.

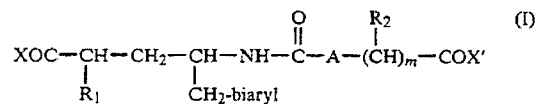
¹ Yao, W., et al. "Potent P1' biphenylmethyl substituted aggrecanase inhibitors". Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. Vol. 12, Issue 1, páginas 101-104. 2002.

Lo anterior, sumado a que D1 divulga compuestos que comprenden sustituyentes R y R' seleccionados entre ésteres y H y con R⁴ seleccionado a partir de H, hidroxialquilo y halógeno, los cuales presentan actividad inhibitoria sobre la endopeptidasa neutra, hace que la presente invención resulte obvia, pues según el Examinador una persona medianamente versada en la materia incluiría las modificaciones estructurales de los compuestos divulgados por D2 en los compuestos divulgados por D1 para obtener compuestos modificados con actividad inhibitoria sobre la endopeptidasa neutra.

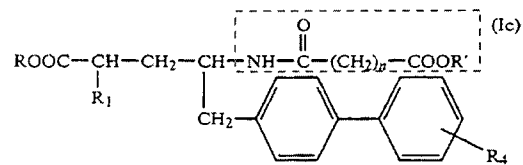
b- i) En primer lugar, me permito resaltar que el objeto de la presente solicitud son derivados aminopropionicos sustituidos de Fórmula (I) que presentan actividad inhibitoria sobre la neprilisina, como se muestra a continuación:



ii) D1 divulga compuestos biarilicos sustituidos derivados del ácido 4-aminobutírico (activos como inhibidores de la endopeptidasa neutra), que presentan la siguiente fórmula estructural general:



en donde A se define como: un enlace directo, un alquilenio inferior, fenileno o ciclohexileno, y en donde cuando A es un enlace directo, m es 1 o 0. Los ejemplos de D1, ilustran a A como un grupo CH₂CH₂ (alquilenio C₂), en donde la realización preferida ilustrada en D1 es:



Es decir, en donde A es un enlace directo y n es un número entre 1 y 6.

Por el contrario, y de acuerdo con las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio adjunto, el sustituyente A¹ (equivalente a A en D1) **no** comprende el grupo alquilenio C₁₋₇. En los compuestos de la presente invención A¹ representa un enlace directo, un grupo alquenileno C₁₋₇, un grupo alquilenio C₁₋₄ **sustituido por un heteroátomo** (seleccionado entre O y NR^c), un fenilo,

un heteroarilo, un cicloalquilo C₃₋₇, o un -alquilenC₁₋₄-ariloC₆₋₁₀-, -alquilenC₁₋₄-heteroarilo-, o -alquilenC₁₋₄-heterociclilo.

Debido a las anteriores diferencias frente a los compuestos divulgados por D1, una persona medianamente versada en la materia no habría partido de D1 para obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud. Es decir, la materia divulgada en D1 no habría conducido directamente a dicha persona a los compuestos de la presente invención, sino por el contrario, habría producido compuestos estructuralmente diferentes, por ejemplo, que presenten un puente -NH-C(O)-(CH₂)₂-COOR' como ilustran los ejemplos de D1.

En conclusión, los compuestos reclamados en la presente invención se diferencian de los compuestos divulgados en D1, en los siguientes elementos estructurales:

- comprenden sustituciones (R⁵) sobre el anillo aromático más próximo a la cadena alifática;
- el grupo carboxilo terminal (C(O)X), está unido al resto de la molécula a través de un grupo CH₂ en lugar de un grupo CH₂CH₂ como en D1;
- el sustituyente B de tipo amida puede tener una orientación NH-C(O) o bien una orientación C(O)-NH;
- el sustituyente A¹ es completamente diferente de su equivalente en los compuestos de D1, teniendo en cuenta que dicho sustituyente no representa un grupo alquileo en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Adicionalmente, me permito señalar que si bien D1 enseña compuestos con actividad inhibitoria sobre la endopeptidasa neutra, dicho documento no da indicios acerca de la actividad de los mismos, no refiere valores ni proporciona evidencia respecto de la efectividad de dichos compuestos. En ese sentido, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo (páginas 99-101), en donde se evidencia la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente solicitud:

Ejemplo #	NEP Humana - IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 3-25	18
Ejemplo 3-26	15
Ejemplo 3-27	15
Ejemplo 5-1	38
Ejemplo 5-4	7
Ejemplo 5-7	4
Ejemplo 5-11	3
Ejemplo 5-12	67
Ejemplo 5-36	42
Ejemplo 5-37	2.3

Ejemplo 5-39	0.7
Ejemplo 5-46	0.5
Ejemplo 5-47	2.7
Ejemplo 5-55	0.7
Ejemplo 6-1	75
Ejemplo 9-1	56
Ejemplo 11-1	1.1
Ejemplo 11-11	0.5
Ejemplo 11-14	0.07
Ejemplo 12-1	0.2
Ejemplo 14-1	0.8
Ejemplo 15-1	1.2

A la luz de lo anterior, se puede concluir que nada en D1 habría llevado a la persona medianamente versada en la materia a siquiera esperar dichos resultados con alguna expectativa de éxito, por lo que ésta reviste nivel inventivo.

iii) Ahora bien, D2 divulga compuestos cis-1(S)2(R)-amino-2-indanol que poseen un grupo bifenilo en la posición P1', y que son activos como **inhibidores de la enzima agracanasasa**. Respecto a este documento citado por el Examinador, vale la pena preguntarse, ¿por qué una persona medianamente versada en la materia en la búsqueda de compuestos activos como inhibidores de la endopeptidasa neutra, tomaría como relevante un documento que divulga inhibidores de la enzima agracanasasa como D2?

Para responder el anterior cuestionamiento, resulta relevante explicar que la búsqueda de compuestos con alguna actividad farmacológica no se realiza de forma estructural, pues como es sabido simples cambios estructurales pueden resultar en un cambio drástico en la actividad farmacológica. Así, y teniendo en cuenta que los compuestos de D2 no son activos sobre la endopeptidasa neutra, la persona medianamente versada en la materia ni siquiera utilizaría compuestos con actividad sobre la enzima agracanasasa como los de D2 en la búsqueda compuestos activos sobre la endopeptidasa neutra como los aquí reivindicados.

Para concluir, D2 no es siquiera relevante al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente invención, pues una persona medianamente versada en la materia no partiría de dicho documento cuando su objetivo es sintetizar compuestos activos sobre otro blanco farmacológico (endopeptidasa neutra).

iv) Teniendo en cuenta lo anterior, una persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas divulgadas por D1 y D2 explicadas arriba no habría sintetizado los compuestos reclamados en la presente invención. Por el contrario, al combinar las

enseñanzas divulgadas por ambos documentos se obtendrían compuestos estructuralmente diferentes a los aquí reclamados, o con una actividad farmacológica distinta, lo cual evidencia el nivel inventivo de la presente invención.

5. Finalmente, me permito señalar que el privilegio de patente de la presente solicitud ha sido concedido por la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US8394853). De hecho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a las reivindicaciones concedidas en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

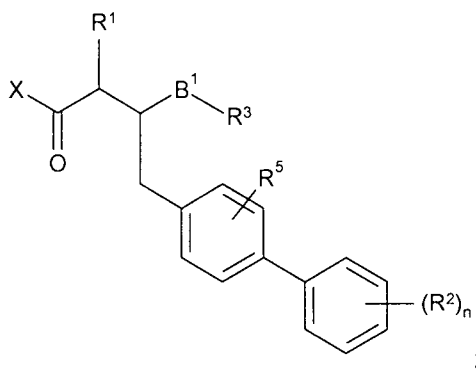
LMB

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula I':



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halógeno, -SH, -S-alquiloC₁₋₇ o NR^aR^b;

R² por cada presentación, es independientemente alquiloC₁₋₇, halógeno, NO₂, CN, alcanoíloC₁₋₇, -amino, cicloalquiloC₃₋₇, hidroxilo, alcoxiloC₁₋₇, halo-alquiloC₁₋₇, -NR^aR^b, en donde R^a y R^b por cada presentación, son independientemente H o alquiloC₁₋₇;

R³ es A¹-C(O)X¹ o A²-R⁴;

R⁴ es ariloC₆₋₁₀, o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxi-alquiloC₁₋₇, nitro, -NR^aR^b, -C(O)-alquiloC₁₋₇, C(O)-O-alquiloC₁₋₇, alcoxiloC₁₋₇, halógeno, alquiloC₁₋₇, alquenoC₂₋₇, ariloC₆₋₁₀, heteroarilo, -NHSO₂-alquilo C₁₋₇ y bencilo;

o R⁴ es un heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, hidroxi-alquiloC₁₋₇, amino, C(O)-O-alquiloC₁₋₇, alcoxiloC₁₋₇, halógeno, alquiloC₁₋₇, halo-alquiloC₁₋₇, ariloC₆₋₁₀, heteroarilo, -NHSO₂-alquiloC₁₋₇ y bencilo;

R⁵ es H, halógeno, hidroxilo, alcoxiloC₁₋₇, halógeno, alquiloC₁₋₇, o halo-alquiloC₁₋₇;

y

X y X¹ son independientemente OH, -O-alquiloC₁₋₇, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-alquiloC₁₋₇, -NIIS(O)₂-bencilo u -O-ariloC₆₋₁₀; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquiloC₁₋₆, y C(O)N(alquilo

A^1 es un alquileo lineal C_{1-4} , en donde uno o más átomos de carbono es/son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^c ; y A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-7} ; en donde R^c por cada presentación, es independientemente H, alquilo C_{1-7} , $-C(O)-O$ -alquilo C_{1-7} , $o-CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halógeno, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ y $-OCH_2C(O)NH_2$; o

A^1 es un cicloalquilo C_{3-7} ;

A^1 es -alquilen C_{1-4} -arilo C_{6-10} -, -alquilen C_{1-4} -heteroarilo-, o -alquilen C_{1-4} -heterociclilo-; en donde A^1 puede estar en cualquier dirección; y

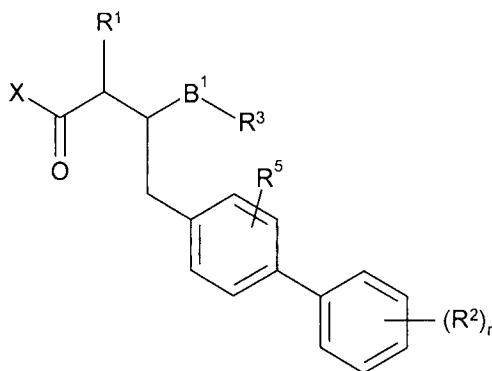
A^2 es un enlace o un alquileo C_{1-7} lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, O-acetato y cicloalquilo C_{3-7} ;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos; y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de la Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H o alquilo C_{1-7} ;



R^2 por cada presentación, es independientemente alquilo C_{1-7} , halógeno, NO_2 , CN , alcanóilo C_{1-7} -amino, cicloalquilo C_{3-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , $-NR^aR^b$; en donde R^a y R^b por cada presentación, son independientemente H o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es $\Lambda^1-C(O)X^1$ o Λ^2-R^4 ;

R^4 es arilo C_{6-10} , o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxi-alquilo C_{1-7} , amino, $C(O)-O$ -alquilo C_{1-7} , alcoxilo C_{1-7} , halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-7} y bencilo;

o R^4 es un heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, hidroxi-alquilo C_{1-7} , amino, $C(O)-O$ -alquilo C_{1-7} , alcoxilo C_{1-7} , halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-7} y bencilo;

R^5 es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halógeno, alquilo C_{1-7} , o halo-alquilo C_{1-7} ;

y

X y X^1 son independientemente OH, $-NR^aR^b$, u $-O$ -arilo C_{6-10} ; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , heteroarilo, heterociclilo, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -alquilo C_{1-6} , y $C(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$;

B^1 es $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$;

Λ^1 es un enlace; o

Λ^1 es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halógeno, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$, y $-OCH_2C(O)NH_2$; o

Λ^1 es un cicloalquilo C_{3-7} ;

Λ^1 es $-alquilenC_{1-4}$ -arilo $C_{6-10}-$, $-alquilenC_{1-4}$ -heteroarilo-, o $-alquilenC_{1-4}$ -heterociclilo-, en donde Λ^1 puede estar en cualquier dirección; y

Λ^2 es un enlace o un alquilen C_{1-7} lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, O-acetato y cicloalquilo C_{3-7} ;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos; y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de

átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

R^1 es H o alquilo C_{1-7} ;

R^2 por cada presentación, es independientemente alquilo C_{1-7} , halógeno, cicloalquilo C_{3-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , $-NR^aR^b$; en donde R^a y R^b por cada presentación, son independientemente H o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es $\Lambda^1-C(O)X^1$ o A^2-R^4 ;

R^4 es arilo C_{6-20} o un heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser monocíclico o bicíclico, y cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-7} y bencilo;

R^5 es H; y

X y X^1 son independientemente OH, $-O$ -alquilo C_{1-7} o NR^aR^b ;

B^1 es $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$;

Λ^1 es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halógeno, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$, y $-OCH_2C(O)NH_2$; y

A^2 es un enlace o un alquilenos C_{1-7} lineal o ramificado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo C_{3-7} ; y

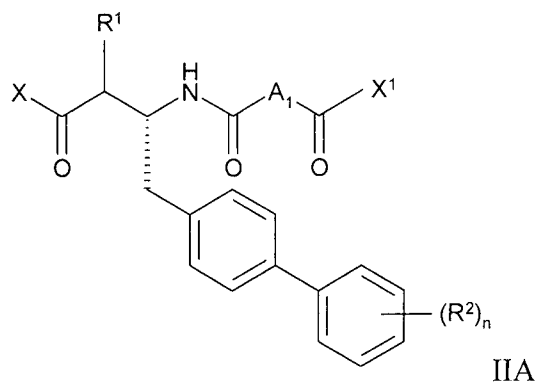
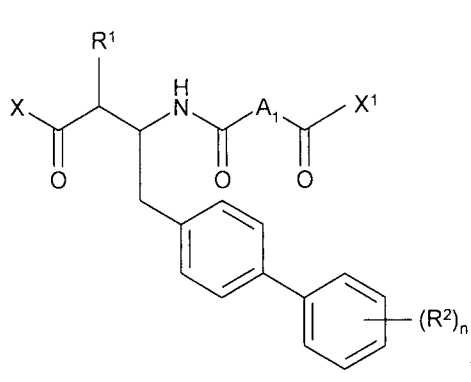
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos; y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S;

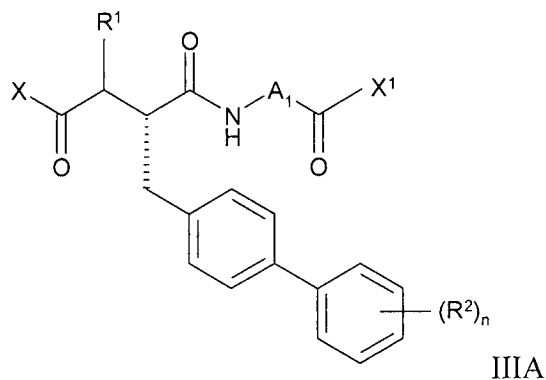
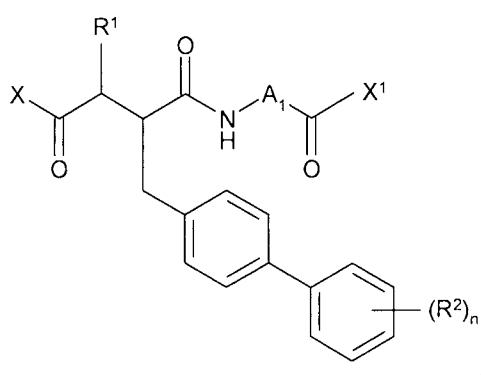
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene Fórmula II o IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

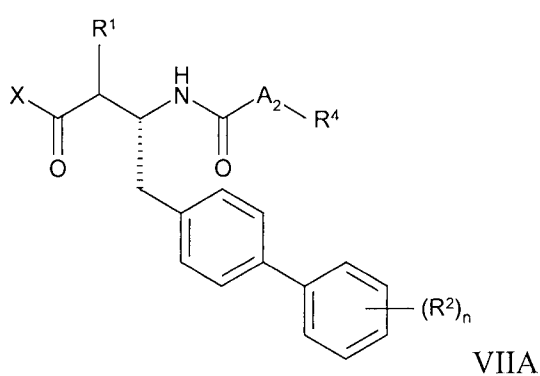
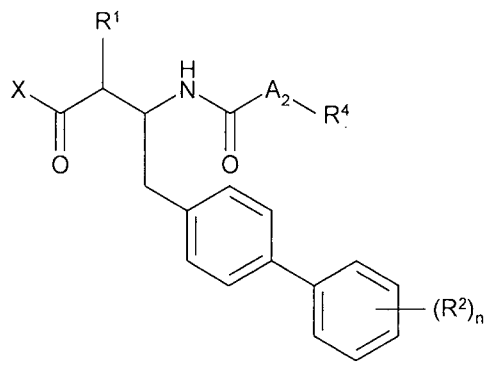
5. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene Fórmula III o IIIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde A¹ es un fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene Fórmula VII o VIIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde A² es un enlace o CH₂ o CH₂-CH₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es H, R² es independientemente halógeno, alcoxiC₁-₇, hidroxilo, alquiloC₁-₇, o halo-alquiloC₁-₇, n es

0, 1 o 2, y X y X¹ son independientemente OH u -O-alquilo C₁₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, en donde n es 1 o 2; R² es meta-cloro o meta-fluoro, y el otro grupo R² opcional es halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquiloC₁₋₇, hidroxilo y alcóxiloC₁₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
