

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056873- -00009-0000

Fecha: 2013-10-22 16:51:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravié
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura Escobar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 12-056.873

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE
IMINO[1,2,4]TIADIAZINA-1,1-DIOXIDO COMO INHIBIDORES DE BACE Y
COMPOSICIONES DE LOS MISMOS"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2012/000032

RESPUESTA AL OFICIO No. 10478, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 024
DE FECHA 18 DE JUNIO 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 el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado voluntariamente el 15 de junio de 2012.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 13 y 16;
- la Reivindicación 1 ahora reclama el compuesto del Ejemplo 34 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero,

- para lo que se introdujo su fórmula estructural. Esta modificación encuentra sustento en las antiguas Reivindicaciones 8 y 9;
- se introdujeron las nuevas Reivindicaciones independientes 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49 y 55, que reclaman los compuestos de los Ejemplos 26, 25, 36, 40di, 35, 173, 40ai, 123, 40cd, respectivamente, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o dichos tautómeros, para lo cual también se introdujeron sus fórmulas estructurales. Estas modificaciones encuentran sustento en las antiguas Reivindicaciones 8 y 9;
 - se introdujeron las nuevas Reivindicaciones dependientes 2 a 6, 8 a 12, 14 a 18, 20 a 24, 26 a 30, 32 a 36, 38 a 42, 44 a 48, 50 a 54 y 56 a 60, que reclaman la forma de una base libre de los compuestos reclamados, y especifican la naturaleza química de las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estas modificaciones encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, página 85, líneas 13 a 18; página 86, líneas 13 a 16;
 - en la nueva Reivindicación 61 (antigua Reivindicación 14), se eliminó como parte de la composición farmacéutica la opción de un estereoisómero del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 60;
 - se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 63 a 71 que reclaman las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos arriba mencionados, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 14 y 15.

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, por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que el título fue modificado de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE IMINO[1,2,4]TIADIAZINA-1,1-DIOXIDO COMO INHIBIDORES DE BACE
Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 16 no es clara ni concisa porque señala combinaciones de compuestos de la Reivindicación 1 con compuestos activos adicionales, lo cual no se encuentra soportado apropiadamente por el Capítulo Descriptivo.

técnicas esenciales de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, puesto que ahora reclaman un alcance bastante restringido tal como se señaló en el numeral 1 del presente memorial.

ii) Sin embargo, en este punto me gustaría 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.

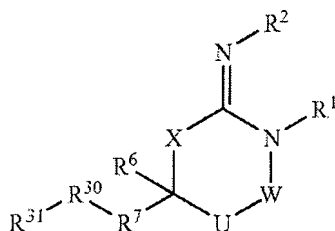
En atención a lo anterior, no existiría requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para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

Sin embargo, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no se limitó simplemente a las modalidades señaladas por el Examinador, sino que fue más allá y se limitó exclusivamente a 10 de los 200 ejemplos que están ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que las objeciones del Examinador han sido superadas en tanto que la materia del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto delimita de manera clara el alcance de la presente invención.

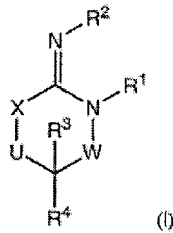
5. a- El Examinador indica que la patente US20070287692 (D1) y WO2006065277 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 16 de la presente invención.

El Examinador afirma que tanto D1 como D2 divulgan compuestos inhibidores de BACE para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La Fórmula estructural de los compuestos de D1 es la siguiente:



La Fórmula estructural de los compuestos de D2 es la siguiente:



Ahora bien, el Examinador señala que la presente invención difiere de D1 de en dos aspectos técnicos, a saber, el anillo central y el sustituyente L₃ (uniendo los anillos A y B).

En cuanto al anillo central, la presente invención comprende 1,1-dioxo-2-iminotriazina, mientras que D1 divulga compuestos con 2-imino-1,3-diazin-4-ona.

En cuanto al sustituyente L₃ (uniendo los anillos A y B), en la presente invención dicho sustituyente puede ser seleccionado de N-alquilo, CONH, NHCO, SO₂NH, mientras que en D1 pueden ser seleccionados a partir de grupos alquileno o alquenileno.

Adicionalmente, el Examinador señala que D1 enseña que el anillo central puede ser sustituido en la posición 4 por W, el cual puede ser seleccionado de SO₂.

Con respecto a D2, el Examinador afirma que este documento difiere de la presente invención en el anillo central, puesto que divulga compuestos con anillo central 2-imino-imidazolin-4-ona.

El Examinador afirma que estas diferencias aparentemente no proveen efecto técnico inesperado alguno, porque la actividad de los compuestos no depende fundamentalmente del anillo central, antes bien, depende en gran medida de la afinidad al receptor BACE conferida por la amplitud de los sustituyentes y las propiedades lipofílicas que estos le otorguen a los compuestos para atravesar la BHE.

Por lo anterior, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia podría fácilmente modificar el anillo central de los compuestos de D1, introduciendo el grupo SO₂ divulgado en ese mismo documento derivando de manera obvia los compuestos de la presente invención.

Asimismo, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia podría fácilmente permutar el anillo de 1,1-dioxo-2-iminotriazina de D2 en los compuestos de D1 y emplear los grupos enlazantes de D2 en los compuestos de D1, para obtener los compuestos de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde los compuestos reclamados corresponde específicamente a los compuestos de los Ejemplos 34, 26, 25, 36, 40di, 35, 173, 40ai, 123 y 40cd, que presentan las siguientes estructuras:

Ejemplo. #	Estructura	Ejemplo. #	Estructura
34		35	
26		173	
25		40ai	
36		123	
40di		40cd	

ii) Con respecto al arte previo citado por el Examinador me permito resaltar que D1 y D2 son considerablemente generales, y presentan compuestos con amplias listas de sustituyentes. De hecho, ninguno de los compuestos de D1 y D2 divulga un compuesto que presente necesariamente un núcleo 1,2-dioxido imino[1,2,4]tiadiazina.

Considerando lo anterior, nada en D1 y/o D2 enseña ni mucho menos sugiere a una persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención, con las características estructurales aquí reclamadas. De hecho, dicha persona siguiendo las enseñanzas de D1 y/o D2 hubiera estado sesgada necesariamente a producir compuestos estructuralmente diferentes. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría logrado derivar los compuestos particularmente reclamados en la presente invención a partir de las escasas enseñanzas reveladas en D1 y/o D2, lo cual hace que la presente invención sea inventiva sobre el arte previo citado.

iii) Ahora bien, con respecto a los efectos técnicos inesperados me permito resaltar que cada uno de los 10 compuestos aquí reclamados presentan propiedades inesperadas en comparación con los compuestos que contienen un grupo carbonilo en lugar de un grupo $S(O)_2$ en la posición en la Fórmula I correspondiente a "W". Es evidente que estos efectos beneficiosos, que incluyen una mayor eficacia en la reducción en la producción de AB en la corteza cerebral, no podrían haber sido previstos a partir de las enseñanzas de D1 ni D2.

Para conocer el fundamento de esta afirmación, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados de actividad biológica incluidos en el Capítulo Descriptivo (Páginas 220 a 238):

En el caso del ensayo BACE-1 HTTRF FRET, todos los compuestos ensayados exhibieron valores de K_i de **menos de 7,5 μM y superiores a 0,5 μM** . Todos los compuestos ejemplificados exhibieron valores de K_i de menos de 5 μM en este ensayo. Algunos de los compuestos ejemplares exhibieron valores de K_i de menos de 4 μM en este ensayo; otros menos de 3 μM en este ensayo; otros menos de 2 μM en este ensayo; otros menos de 1 μM en este ensayo; otros menos de 500 nM en este ensayo; otros menos de 300 nM en este ensayo; otros menos de 200 nM en este ensayo; otros menos de 100 nM en este ensayo; otros menos de 50 nM en este ensayo; otros menos de 10 nM en este ensayo; otros menos de 5 nM en este ensayo.

En el ensayo BACE-2, todos los compuestos evaluados exhibieron valores de K_i de menos de 900 nM y superiores a 0.04 nM. Todos los compuestos de la presente invención exhibieron valores de K_i de menos de 500 nM. Algunos de los compuestos ejemplares exhibieron valores de K_i de menos de 200 nM en este ensayo; otros menos de 100 nM; otros menos de 50 nM; otros menos de 25 nM; otros menos de 10 nM; otros menos de 5 nM; otros menos de 1 nM; otros menos de 0.5 nM.

Dado lo anterior, es evidente que los compuestos novedosos de iminotiadiazina-dióxido de la presente invención sorprendentemente exhiben propiedades las cuales los tornan ventajosos como inhibidores de BACE. Adicionalmente, los compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención sorprendente y ventajosamente exhiben eficacia mejorada en la reducción de la producción de $A\beta_{40}$ en la corteza cerebral en comparación con los análogos de iminopirimidona (ver Capítulo Descriptivo, páginas 228 y 229, Tabla).

En el caso de la Permeabilidad Bidireccional de Caco-2, la presente invención demuestra que los compuestos de la invención exhiben **susceptibilidad inesperadamente reducida** al flujo saliente mediante P-glicoproteína (P-gp) versus compuestos que tienen un grupo iminopirimidinona que son de otro modo estructuralmente idénticos. P-gp se encuentra, entre otros sitios, en la barrera

hemato-encefálica, y la susceptibilidad reducida al flujo por esta proteína es una característica deseable de compuestos de acción central.

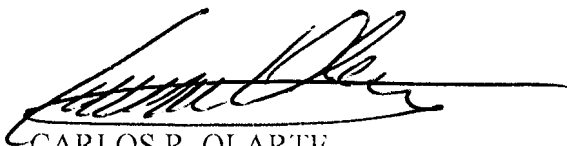
Finalmente, se ha encontrado que los compuestos de iminotiadiazin-dióxido de la invención exhiben estabilidad en solución mejorada (por ej., mediante resistencia a hidrólisis) en comparación con iminopirimidinonas estructuralmente similares, lo cual tampoco estaba sugerido ni mucho menos motivado por las escasas enseñanzas del arte previo citado por el Examinador.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ En el presente caso, no solo la estructura de los compuestos es inesperada, sino también la actividad proporcionada por los mismos, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, los compuestos particularmente reclamados en la presente invención presentan una configuración estructural que no hubiera podido ser derivada de manera obvia y directa a partir de las enseñanzas de D1. Además, los compuestos de la presente invención presentan efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no fueron sugeridos ni motivados por el arte previo, por tanto 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

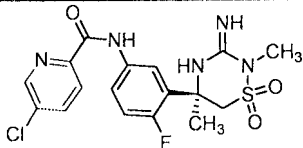
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

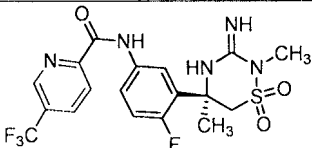
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

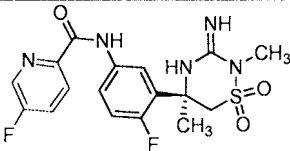
Ejemplo. #	Estructura
34	

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en la forma de una base libre.
3. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 1.
4. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 1, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
5. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 1.
6. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 1.
7. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

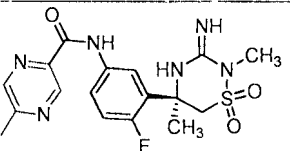
Ejemplo. #	Estructura
26	

8. El compuesto de la Reivindicación 7, en la forma de una base libre.
9. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 7.

10. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 7, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
11. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 7.
12. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 7.
13. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

Ejemplo. #	Estructura
25	

14. El compuesto de la Reivindicación 13, en la forma de una base libre.
15. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 13.
16. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 13, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
17. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 13.
18. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 13.
19. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

Ejemplo. #	Estructura
36	

M

20. El compuesto de la Reivindicación 19, en la forma de una base libre.
21. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 19.
22. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 19, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
23. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 19.
24. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 19.
25. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

Ejemplo. #	Estructura
40di	

26. El compuesto de la Reivindicación 25, en la forma de una base libre.
27. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 25.
28. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 25, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
29. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 25.
30. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 25.
31. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

12

Ejemplo. #	Estructura
35	

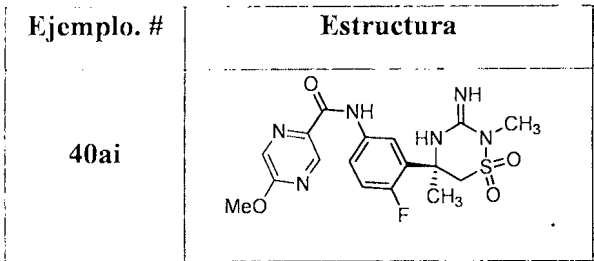
32. El compuesto de la Reivindicación 31, en la forma de una base libre.
33. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 31.
34. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 31, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
35. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 31.
36. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 31.
37. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:

Ejemplo. #	Estructura
173	

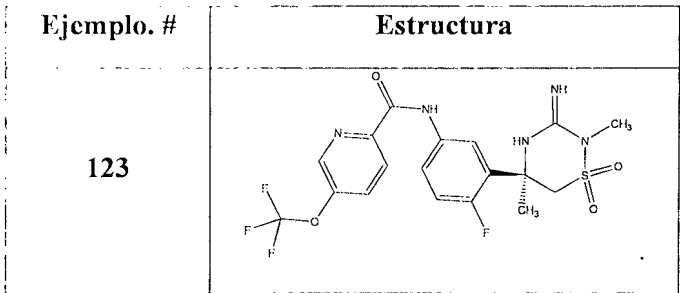
38. El compuesto de la Reivindicación 37, en la forma de una base libre.
39. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 37.
40. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 37, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.

13

41. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 37.
42. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 37.
43. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:



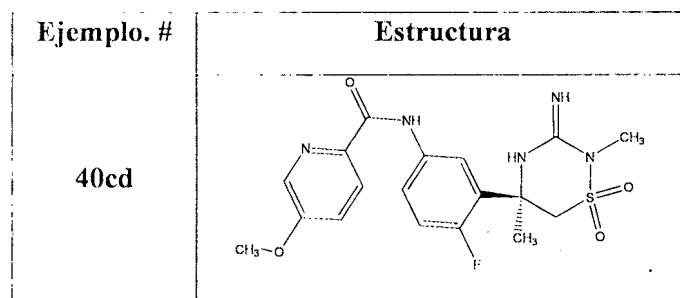
44. El compuesto de la Reivindicación 43, en la forma de una base libre.
45. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 43.
46. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 43, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
47. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 43.
48. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 43.
49. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:



50. El compuesto de la Reivindicación 49, en la forma de una base libre.

74

51. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 49.
52. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 49, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
53. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 49.
54. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 49.
55. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, teniendo dicho compuesto una estructura:



56. El compuesto de la Reivindicación 55, en la forma de una base libre.
57. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 55.
58. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 55, que se selecciona de las siguientes sales: acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, fosfato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, y toluenosulfonato.
59. Una sal de toluenosulfonato del compuesto de la Reivindicación 55.
60. Una sal de clorhidrato del compuesto de la Reivindicación 55.
61. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-60, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

62. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

63. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

64. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

65. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 19, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

66. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 25, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

67. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 31, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 37, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

69. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 43, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

70. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 49, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

71. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 55, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un portador o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
