

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-121222- -00005-0000

Fecha: 2014-10-29 16:55:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Fdlos: 26

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. 12.121.222
Asunto : Solicitud de patente: "DERIVADO DE IMIDAZOL
SUSTITUIDO CON CICLOALQUILO"
Solicitante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Fecha de solicitud : 18 de Julio de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 9344 notificado por fijación en lista el 5 de Agosto de 2014.

2. Mediante oficio No. 9344 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la unidad de invención y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 71 en vista de los documentos D1: J. Med. Chem. 2007, 50, 6095-6103, D2: ES2299026, D3: WO03/061652 y D4: WO03/061653.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 57 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se modificaron las reivindicaciones 1 y la reivindicación original 32, ahora reivindicación 29, de tal manera que se especifica cuáles son los grupos profármacos para cada sustituyente, los cuales se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo.
- Así mismo, se modificó la reivindicación original 72, ahora reivindicación 56, al definir los grupos protectores específicos para el grupo amino y el grupo carboxi.
- Se eliminaron las reivindicaciones originales 17, 23, 30, 38 a 49 y 71. . Lo anterior no puede ser considerado como un desistimiento de la materia allí revelada y mi representada se reserva el derecho de volver sobre la misma durante el trámite de la presente solicitud de patente.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2. Argumentos con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

"Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo".

El solicitante enfocó el nuevo pliego reivindicatorio al Grupo Inventivo 1 señalado por el señor Examinador, eliminando las reivindicaciones que hacían referencia a otro grupo inventivo. Por lo tanto, las modificaciones realizadas a las reivindicaciones son suficientes para superar la objeción realizada al respecto.

3.3. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

***“Artículo 18.-** Se considerará 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”.*

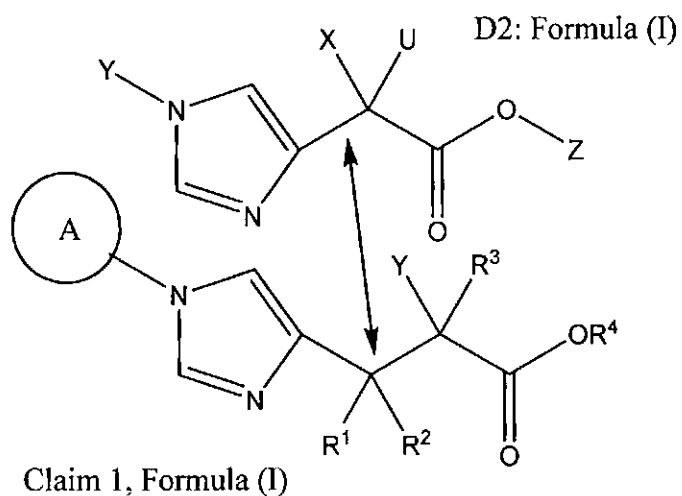
Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Como el señor Examinador lo admite, D1 no revela o sugiere los compuestos reclamados en la presente solicitud. El grupo sustituyente R de los compuestos de D1 corresponde al grupo sustituyente A reclamado. D1 no revela que el grupo A puede ser un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₂, como se reivindica. Por lo tanto, es claro que D1 no revela ni sugiere los compuestos reivindicados.

El Examinador cita el documento D2 para un grupo cicloalquilo unido a un átomo de nitrógeno del grupo imidazolilo de un inhibidor de TAFIa. Basándose únicamente en, lo que parece ser, el hecho de que los compuestos de D2 son inhibidores de TAFIa, el Examinador afirma que una persona versada en la materia habría sustituido el grupo n-propilo en la posición 1 del anillo de imidazolilo en los compuestos de D1 por un grupo cicloalquilo, como se muestra en los compuestos de D2. Sin embargo, los compuestos descritos en D2 son estructuralmente diferentes a los compuestos citados en las reivindicaciones de la presente invención y a los compuestos de D1. Una comparación de la Fórmula (I) reivindicada y de la Fórmula (I) de D2, se muestra a continuación.



Las dos estructuras son significativamente diferentes. Como lo muestra la flecha en la imagen anterior, el compuesto de D2 incluye un puente de metileno de un carbono entre el grupo imidazolilo y el grupo éster, mientras que los compuestos

reivindicados incluyen un puente de metileno de dos carbonos entre el grupo imidazolilo y el grupo éster.

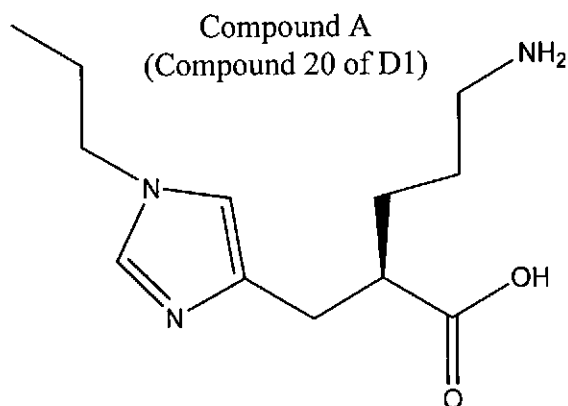
Esta es una diferencia significativa entre las dos moléculas. El puente de metileno de dos carbonos presente en los compuestos reivindicados, y en los compuestos de D1, brinda propiedades físicas y químicas a los compuestos reivindicados que no estarían presentes en los compuestos de D2. Por ejemplo, la adición de un carbono a una molécula puede cambiar el punto de ebullición de un compuesto (El metano hierve a $-258,68^{\circ}\text{F}$, mientras que el etano hierve a $-127,4^{\circ}\text{F}$) y la solubilidad (La solubilidad de metano en agua es 22,7 mg/L, mientras la solubilidad del etano en el agua es 56,8 mg/L), así como la acidez del compuesto general (pK_a) y la basicidad (pK_b).

Además, la adición de un carbono a una molécula más grande puede cambiar la estructura tridimensional del compuesto, lo que va a alterar sus propiedades de unión y cambiar los efectos estéricos exhibidos por el compuesto. Una persona versada en la técnica reconocería esto. Debido a que los compuestos de D2 no son estructuralmente similares a los compuestos reivindicados, o a los compuestos de D1, una persona versada en la materia no consideraría obvio reemplazar un grupo n-propilo en la posición 1 del anillo de imidazolilo en los compuestos de D1 con el grupo cicloalquilo de los compuestos de D2. Por otra parte, no tendría ninguna expectativa razonable de llegar con éxito a los compuestos reivindicados, debido a las diferencias estructurales entre los compuestos de D2 y los compuestos reclamados.

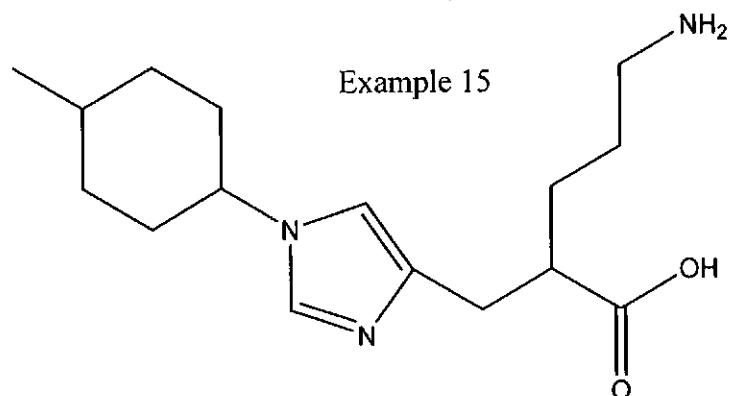
Es decir, que no habría sido obvio para una persona versada en la materia llegar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, toda vez que lo único que tienen en común con los compuestos del documento D2 es que ambos son inhibidores de TAFIa.

Adicional a lo anterior, los compuesto reivindicados presentar propiedades sorprendentes que no habrían podido ser predichas con base a las enseñanzas de los documentos D1 y D2. El Examinador seleccionó los compuestos del Esquema 3ª de D1 en el análisis de patentabilidad. El compuesto 20 de D1, que se encuentra dentro

de este esquema, tiene la misma estructura del compuesto A de referencia de la presente solicitud y se muestra a continuación:



El compuesto reivindicado del Ejemplo 15, que se muestra a continuación, difiere del compuesto 20 de D1 en que el grupo imidazolilo es sustituido por un grupo metilciclohexil, en vez de por un grupo propilo.



El ejemplo de ensayo 1 de la solicitud presentada evalúa la actividad inhibidora de la enzima TAF1a de los compuestos reivindicados, así como la del compuesto 20 de D1. La actividad inhibidora se ensayó mediante la incubación de diluciones en serie de una sustancia de ensayo, como un compuesto reivindicado, con TAF1a y luego añadiendo el sustrato. Las tasas de degradación del sustrato se midieron por absorbancia y se convirtieron a valores de concentración inhibitoria. El compuesto del Ejemplo 15 (de forma 2S) tiene un valor de IC_{50} de 0,0078 μM y el compuesto 20 de D1

tiene un valor de IC_{50} de 0,034 μ M. Por consiguiente, el compuesto del Ejemplo 15 es más de 20 veces más activo como inhibidor de TAFIa que el compuesto 20 de D1.

Además, el ejemplo de ensayo 2 de la solicitud presentada evaluó la actividad potenciadora de la fibrinólisis del compuesto reivindicado del Ejemplo 15, así como la del compuesto 20 de D1. Los valores de EC_{50} se calcularon como una función del tiempo de plasma lisis de coágulo medido por absorbancia. El compuesto del Ejemplo 15 (forma 2S) tiene un valor de EC_{50} de 12 nM y el compuesto 20 de D1 tiene un valor de EC_{50} de 65 nM. El compuesto del Ejemplo 15, por tanto, tiene una actividad potenciadora de la fibrinólisis significativamente mayor que el compuesto 20 de D1.

Las actividades notoriamente más altas de los reivindicados, en comparación con el compuesto 20 de D1 representan resultados sorprendentes que no se habrían predicho con base en las enseñanzas reveladas por los documentos D1 y D2. Basado sólo en las enseñanzas conjuntas de ambos documentos, una persona versada en la materia habría encontrado inesperada y sorpresivamente que los compuestos reivindicados presentan las actividades demostradas. Como se mencionó, ninguno de los dos documentos enseña o sugiere los compuestos reclamados. Así que es claro, que ningún dato experimental presentado en dichos documentos se relaciona, ni es predictivo de los efectos de los compuestos de la presente invención.

Como se indicó anteriormente, los documentos citados por el Examinador no revelan toda la materia reivindicada. Por tanto, no es posible combinar las enseñanzas de D1 con las enseñanzas de D2 con el objetivo de llegar a la materia objeto de las reivindicaciones de la solicitud.

Además, D1 no contienen ninguna enseñanza que pudiese llevar a una persona versada en la materia a modificar los compuestos reivindicados con el grupo cicloalquilo sustituyente reivindicado en el anillo de imidazolilo. Así que una persona con conocimiento amplio en la materia, que conociera las enseñanzas de D1, no hubiese tenido ninguna motivación para modificar los compuestos de D1 con un grupo cicloalquilo sustituyente. De hecho, una persona así no tendría ninguna expectativa de hacerlo con éxito.

El Examinador cita D2 y argumenta que su divulgación puede ser utilizada para superar las deficiencias de D1. Sin embargo, D2 no supera dichas deficiencias. Los compuestos de D2 no tienen la misma estructura, ya sea como los compuestos de D1 o los compuestos reivindicados. Sin tal divulgación, D2 no puede proporcionar a una persona versada en la materia ninguna motivación para modificar los compuestos de D1 con el reivindicado grupo cicloalquilo sustituyente. Un experto en la técnica que lea D1 y quiera modificar sus compuestos buscaría, dentro del estado del arte, documentos que describan compuestos con la misma estructura. Por lo tanto, no tendría sentido que el experto en la técnica buscara un documento como D2 que describe compuestos que presentan un puente de metileno de un carbono entre el grupo imidazolilo y el grupo éster, en lugar de un puente con dos carbonos de metileno en la misma posición, como se encuentra en los compuestos de D1 y de la presente solicitud. Por lo tanto, no proporcionaría ninguna expectativa razonable para llegar con éxito a la materia reivindicada.

Así que es evidente que no existiría motivación alguna para que una persona versada en la materia combinará las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para llegar con éxito a los compuestos reivindicados, y mucho menos esperaría los resultados sorprendentes obtenidos por los mismos. Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado. No se mencionan los documentos D3 y D4, toda vez que las reivindicaciones que fueron objetadas por dichos documentos han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados, toda vez que dichos documentos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los compuestos reivindicados y en consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado relacionado con proporcionar compuestos con actividad inhibitoria de TAFIa, tal como lo hace la presente solicitud. Lo anterior, es aún más evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho para el Examen de nivel inventivo: *"El examinador no debe basarse en*

apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica".

4.4 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue presentada la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América, con el número de patente 8,609,710, sin presentar objeciones en cuanto a novedad y nivel inventivo a las reivindicaciones que comprenden el Grupo Inventivo 1.

A este respecto, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por otras oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486.

4.5 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, el documento D3, el documento D4 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto

reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 9344, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 57 reivindicaciones

Señor Director,

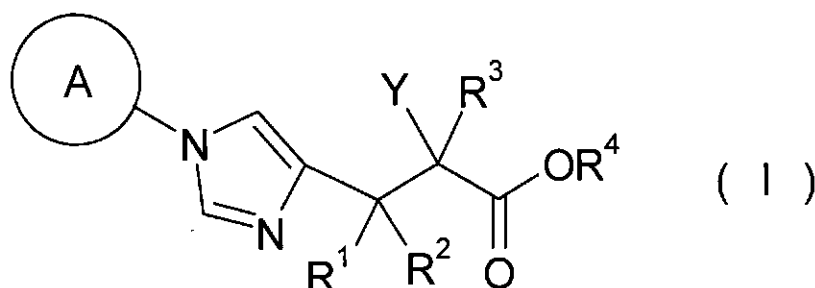

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 **COLO-15869-0841-036-8**
CPT\CPT\ID-273918\WPC15869
No. M-2014-273918\CPT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

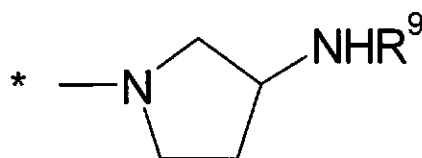
1.- Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; y Y representa un grupo: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), o

[Fórmula 2]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución).;

en donde el grupo profármaco representado por R^4 es un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclicialquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; y

donde el grupo profármaco representado por R^6 , R^8 , o R^9 es un grupo alcanoiilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterocíclico; un grupo carbonilo(alcoxi de C1 a C6) el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclicialquiloalcoxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclicilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo donde A es un grupo cicloalquilo de C3 a C12 sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes.

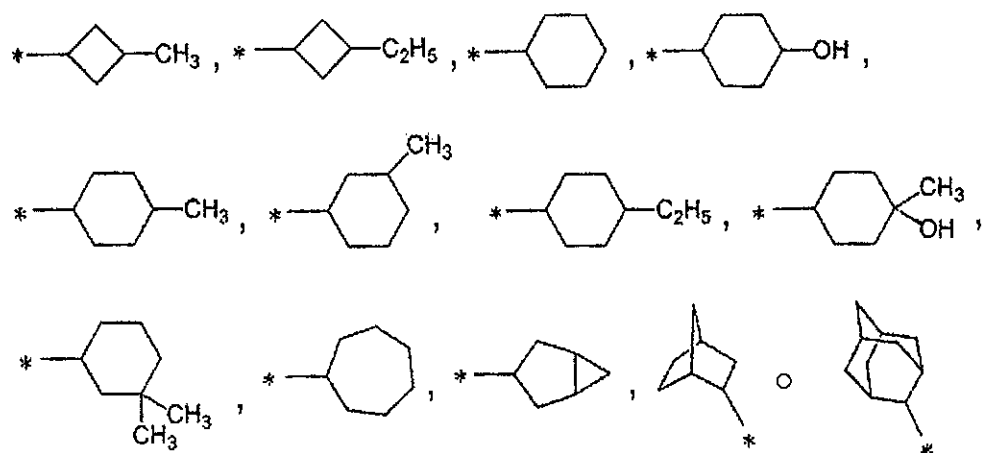
6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo cicloalquilo de C3 a C12 sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo:

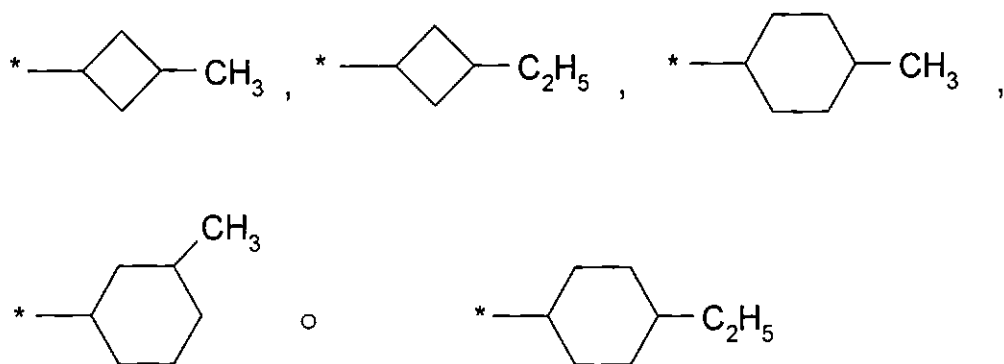
[Fórmula 3]



(en donde $\ast$ representa la posición para sustitución).

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo:

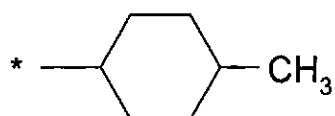
[Fórmula 4]



(en donde $\ast$ representa la posición para sustitución).

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es el grupo:

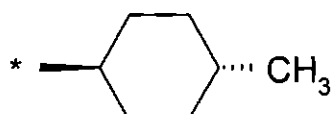
[Fórmula 5]



(en donde $\ast$ representa la posición para sustitución).

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es el grupo:

[Fórmula 6]



(en donde * representa la posición para sustitución).

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde Y es el grupo: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco).

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^5 es un átomo de hidrógeno.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13 o 14 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^6 es un átomo de hidrógeno.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13 o 14 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^6 es un grupo de profármaco.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el grupo de profármaco representado por R^6 es un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde Y es el grupo: $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco).

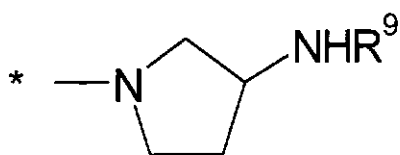
19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 18 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^7 es un átomo de hidrógeno.

20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^8 es un átomo de hidrógeno.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^8 es un grupo de profármaco.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde Y es el grupo:

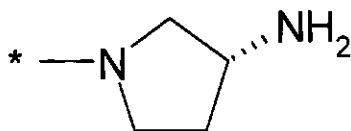
[Fórmula 7]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución).

23.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde Y es el grupo:

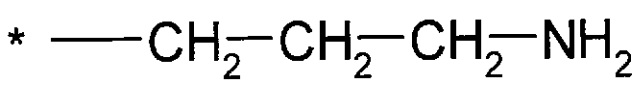
[Fórmula 8]



(en donde * representa la posición para sustitución).

24.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde Y es el grupo:

[Fórmula 9]



(en donde * representa la posición para sustitución).

25.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno.

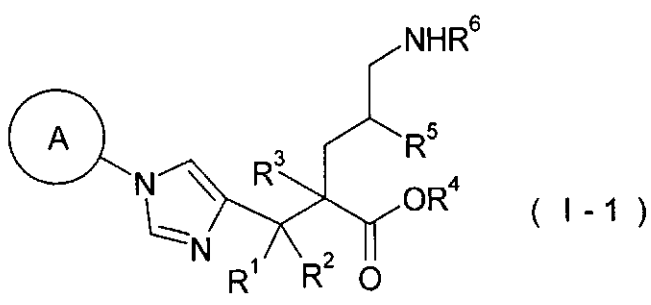
26.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R⁴ es un átomo de hidrógeno.

27.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R⁴ es un grupo de profármaco.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el grupo de profármaco representado por R⁴ es un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxycarbonil)oxi]etilo.

29.- Un compuesto representado por la fórmula general (I-1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 10]



en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; donde el grupo profármaco representado por R^4 es un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; y donde el grupo de profármaco representado por R^6 es un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo carbonilo(alcoxi de C1 a C6) el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquil de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclobutilo, un

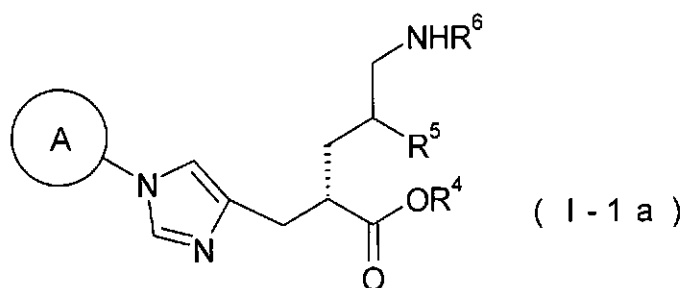
grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; R^1 , R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^5 es un átomo de hidrógeno; y R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo carbonilo(alcoxi de C1 a C6) el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanilo de C2 a C6, un grupo carbonilo(cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo carbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1 , R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxycarbonil)oxi]etilo; R^5 es un átomo de hidrógeno; y R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-

(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

32.- Un compuesto representado por la fórmula general (I-1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 11]



en donde A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanilo de C2 a C6, un grupo carbonilo (Cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^6 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo carbonilo (Alcoxi de C1 a C6) el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un

grupo alcanilo de C2 a C6, un grupo carbonilo (Cicloalquilo de C3 a C6) y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo carbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxycarbonil)oxi]etilo; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo; y R⁴, R⁵ y R⁶ son un átomo de hidrógeno. donde

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de: ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-[(1R,3s,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(4-

hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico, ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico, ácido 5-amino-2-[(1-cicloheptil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico, ácido 5-amino-2-({1-[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico, ácido 5-amino-2-({1-[endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico, ácido 2-[(1-adamantan-2-il-1H-imidazol-4-il)metil]-5-aminovalérico, ácido 5-amino-2-[[1-(4-fenoxyciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo, ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico, ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico, ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)valérico, ácido 5-({[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, 5-({[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo, ácido 5-({[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 5-({[1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico, ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico, ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletoxi]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico y ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico.

36.- Ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

37.- Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

38.- Ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

39.- La sal farmacológicamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizada además porque la sal farmacológicamente aceptable es p-toluensulfonato o bencensulfonato.

40.- Ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.

41.- Bencensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.

42.- P-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.

43.- Anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.

44.- El anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque está en forma cristalina exhibiendo picos principales a espaciamientos interplanares d de 23.9, 11.9, 4.5, 4.3 y 3.6 angstroms en la difracción de rayos X de polvos obtenida mediante radiación K α de cobre.

45.- Monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.

46.- El monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada además porque está en forma cristalina exhibiendo picos principales a espaciamientos interplanares d de 22.9, 5.0, 4.9, 4.7 y 4.0 angstroms en la difracción de rayos X de polvos obtenida mediante radiación K α de cobre.

47.- Un fármaco farmacéutico que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

48.- Un inhibidor de TAFIa que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

49.- Un promotor de fibrinólisis que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

50.- Un fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad causada por la inhibición de la fibrinólisis, que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

51.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable.

52.- Un fármaco farmacéutico para inyección que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

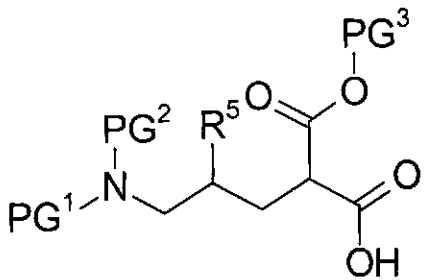
53.- Un inhibidor de TAFIa para inyección que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

54.- Una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable.

55.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y uno o dos o más fármacos seleccionados de un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, una enzima relacionada con fibrinólisis, un fármaco anticáncer, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antifibrótico, un fármaco hipotensivo, un fármaco antihipertensión pulmonar y un fármaco inmunosupresor, como ingredientes activos.

56.- Un compuesto representado por la fórmula general siguiente o una sal del mismo:

[Fórmula 17]



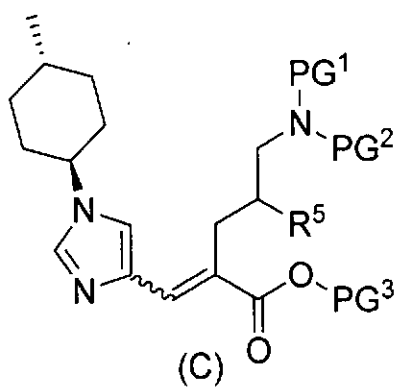
(B)

en donde R⁵ es como se definió anteriormente; PG¹ representa un grupo protector para el grupo amino; PG² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; PG³ representa un grupo protector para el grupo carboxi, el grupo protector para el grupo amino es seleccionado entre grupos alcóxicarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo y grupos etoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo como benciloxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo y grupos para (u orto)-nitrobenciloxicarbonilo; grupos arilmetilo como bencilo, 4-metoxibencilo y grupos trifenilmetilo; grupos alcanoilo como grupos formilo y acetilo; grupos aroilo como un grupo benzoilo; y grupos arilsulfonilo como 2,4-dinitrobencenosulfonilo y grupos orto-nitrobencenosulfonilo, y el grupo protector para el grupo carboxi se selecciona de grupos alquilo, arilo y arilalquilo éster.

20

57.- Un compuesto representado por la fórmula general siguiente o una sal del mismo:

[Fórmula 18]



en donde R⁵, PG¹, PG² y PG³ son como se definieron anteriormente.

CPT\CPT\ID-273916\WPC15869