



Baker & McKenzie S.A.S
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

CM 7

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-151258- -00006-0000

Fecha: 2014-03-18 17:05:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 68

Referencia: Expediente No. 12.151.258

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos macrociclos como inhibidores del factor de coagulación (FXIA) y composiciones farmacéuticas que los contienen"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb, Company

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO.
DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2013, OFICIO NO. 21084 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 12.151258-00005-0000 de fecha 7 de febrero de 2014:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Título

Su Despacho establece que el título es muy general y no hace referencia específica al objeto de la solicitud, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Con el fin de atender a esta observación presento un nuevo título como sigue:

“Compuestos macrociclos como inhibidores del factor de coagulación (FXIA) y composiciones farmacéuticas que los contienen”

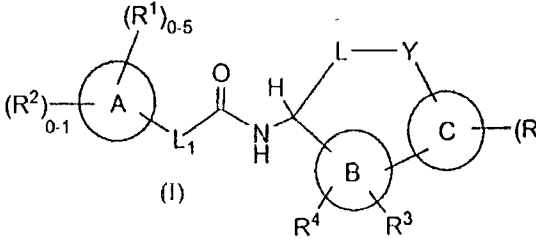
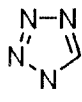
Teniendo en cuenta la anterior modificación se da por superada esta observación.

1.2 Claridad

Reivindicaciones:

En forma resumida su Despacho menciona que la reivindicación 1 no es concisa ya que las definiciones de los grupos de la formula (I) son muy generales y se puede obtener un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

El examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo:


B es imidazol
C es fenil
Y es O
L es 
L ₁ es -CH=CH-
A es fenil
R ² es 
R ¹ es Cl

Con el objeto de atender a la anterior observación, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante en cualquier momento del trámite modificar su solicitud sin que se presente ampliación de la invención originalmente presentada. Me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se cancelaron los grupos funcionales que no están sustentados en los ejemplos.

De esta forma el nuevo pliego reivindicatorio cumple a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486 es decir, es claro, conciso y está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

1.3 Unidad de invención

El Examinador establece que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos:

Grupo 1: relacionado con las reivindicaciones 1 a 3

Grupo 2: relacionado con las reivindicaciones 4 a 10

Grupo 3: relacionado con las reivindicaciones 11 a 17

Grupo 4: relacionado con las reivindicaciones 18 a 20

Se establece que esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

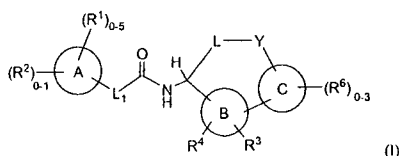
Menciona además el examinador que los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. El examinador sugiere presentar divisionales o limitar la invención a una sola invención.

Al respecto, traemos a colación el artículo 25 de la Decisión 486 que establece textualmente:

"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".*

Respetuosamente informamos a su Despacho que con la modificación efectuada al capítulo reivindicatorio se limitó considerablemente el alcance de la invención.

Adicionalmente, mi representada informa que si se comparte un único concepto inventivo entre la reivindicación 1 de formula I y las demás reivindicaciones, ya que aunque se presentan formulas II, III, IV, V etc, todas tienen como formula base la formula (I) de la reivindicación 1.



Así mismo, como se menciona anteriormente se limitó el alcance de la invención sustancialmente con la modificación efectuada al pliego reivindicatorio.

Por otro lado, el examinador no citó ningún documento del arte previo que sustente la falta de unidad de invención a posteriori.

Por último, adjuntamos copia del reporte internacional preliminar sobre patentabilidad en el cual no se objetó la unidad de invención de la presente solicitud.

Por lo anteriormente expuesto, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio de la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de unidad de invención.

1.4 Modificación a una solicitud en trámite.

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante modificar su solicitud en cualquier momento del trámite sin que se presente ampliación a la invención originalmente presentada, se presenta cambios en los ejemplos 89 y 92. Se adjunta el esquema 9 para su información.

Adicionalmente, se corrigió alguna estequiometria en la tabla I-3.

Para que la anterior modificación surta efecto, adjunto el formulario de modificación voluntaria a solicitud pendiente y la tarifa establecida por ese Despacho para este trámite.

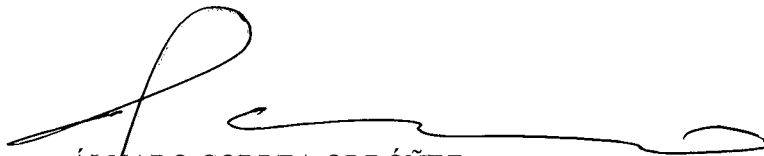
1.5 Determinación del estado de la técnica

Su Despacho establece que consultadas las fuentes de información con que se cuenta no se encontró documento que anticipe el objeto de la solicitud.

De lo anterior, se puede concluir que la presente invención es novedosa y posee nivel inventivo.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T/P.20.281

Anexos:

- Páginas modificadas del capítulo descriptivo donde aparecen los ejemplos 89 y 92 y la tabla I-3.
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 20 reivindicaciones
- Formulario de modificación
- Recibo de modificación
- Copia del reporte del examen preliminar internacional

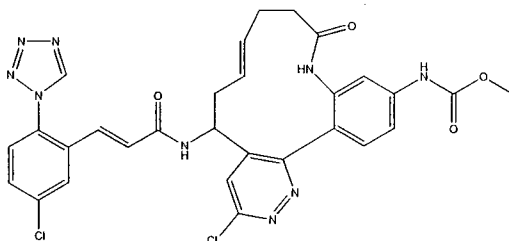
añadió DCM desgasificado (2 ml) dando una solución borgoña transparente. La solución de Grubbs (II) se añadió gota a gota durante 5 min a la reacción anterior. La solución amarilla transparente resultante se agitó a 40°C. La reacción se interrumpió después de un total de 1.5 h. Una vez enfriado hasta ta, la reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando un sólido marrón oscuro que pesó 0.134 g. La purificación por cromatografía en fase inversa dio 0.102 g (75 %) de 88 G, como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: 467.3 (M+H)+.

88H. El Ejemplo 88 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, sustituyendo 3B por 88G; seguido por la etapa 1G. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ y D₂O) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.98 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.37 - 5.48 (m, 1 H), 5.18 - 5.28 (m, 1 H), 4.93 (dd, J=9.1, 3.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.50 - 2.55 (m, 1 H), 2.17 - 2.37 (m, 5 H). EM (IEP) m/z: 599.3 (M+H)+. HPLC analítica (Método D): TR= 4.57 min.

Ejemplo 89.

Carbamato de Metil ((E)-3-cloro-5-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil-acrilamido]-11-oxo-5,6,9,10,11,12-hexahidrobenzo

[b]pyridazino[3,4-d][1]azacyclododecin-14-il)



89A. 1-(3,6-Dicloropiridazin-4-il)but-3-enilcarbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (-78°C) de (3,6-dicloropiridazin-4-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (3.28 g, 11.79 mmol) preparada siguiendo un procedimiento de la bibliografía (Cowden, C.J., *Org. Lett.*, 4497-4499 (2003)) en THF (15 ml) se añadió TMEDA (1.780 ml, 11.79 mmol). A continuación se añadió gota a gota a -78°C *sec*-butil litio (1.4M en ciclohexano, 21.06 ml, 29.5 mmol). La reacción se calentó hasta -40°C durante 30 min antes de enfriarla hasta -78°C . Se añadió bromuro de alilo (1.496 ml, 17.69 mmol) a -78°C . La reacción se agitó bajo argón a -78°C durante 30 min y luego se inactivó con solución de NH_4Cl . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal dando 89A (1.49 g, 40 % de rendimiento) como un sólido. CL-EM (IEP) m/z: 318.1 (M+H)+.

89B. 1-(3-(2-Amino-4-nitrofenil)-6-cloropiridazin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo: Se purgó con argón un matraz que contenía 89A (1.49 g, 4.68 mmol), 2-(5,5-dimetil-

1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (1.756 g, 7.02 mmol) y Cs_2CO_3 (3.81 g, 11.71 mmol). A este se añadieron dioxano (40 ml), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (0.204 g, 0.702 mmol) y Pd_2dba_3 (0.429 g, 0.468 mmol) a ta. La reacción se agitó bajo argón a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta. El sólido se separó por filtración y el solvente se eliminó dando un sólido oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal dando 89B (0.66 g, 34 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. CL-EM (IEP) m/z: 420.2 (M+H)+.

89C. 1-(6-Cloro-3-(4-nitro-2-pent-4-enamidofenil)piridazin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de 89B (0.66 g, 1.572 mmol) en DCM (20 ml) se añadieron TEA (0.438 ml, 3.14 mmol) y cloruro de pent-4-enoilo (0.208 ml, 1.886 mmol) a 0°C. La reacción se agitó bajo argón a 0°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 89C (0.79 g, 100 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (IEP) m/z: 502.2 (M+H)+.

89D. 1-(3-(4-Amino-2-pent-4-enamidofenil)-6-cloropiridazin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de 89C (0.79 g, 1.574 mmol) en metanol (30 ml) se añadieron polvo de zinc (0.515 g, 7.87 mmol) y cloruro de amonio (0.842 g, 15.74 mmol) a 0°C. La reacción se agitó bajo argón a ta durante 4 h. El sólido se filtró a través de una almohadilla

de CELITE® y el filtrado se concentró dando 89D (0.74 g, 100 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. CL-EM (IEP) m/z: 472.4 (M+H)+.

89E. Éster metílico del ácido {4-[4-(1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-6-cloro-piridazin-3-il]-3-pent-4-enoilamino-fenil}-carbámico: A una solución de 89D (0.74 g, 1.568 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (2 ml) (para hacerlo más soluble) se añadieron piridina (0.254 ml, 3.14 mmol) y cloroformiato de metilo (0.121 ml, 1.568 mmol) a 0°C. La reacción se agitó bajo argón a 0°C durante 30 min. Se añadió agua para inactivar la reacción. Se evaporó la mayor parte del DCM. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal dando 89E (501 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (IEP) m/z: 530.3+.

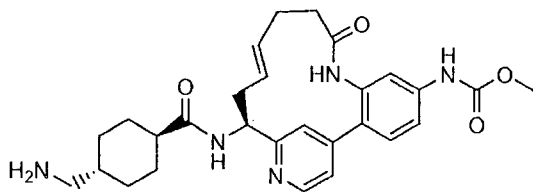
89F. Dicarbamato de (E) *terc*-butilo metil (3-cloro-11-oxo-5,6,9,10,11,12-hexahidrobenczo [b] piridazino [3,4-d][1] azaciclododecina-5,14-dil): A una solución de 89E (350 mg, 0.660 mmol) en DCM (100 ml) se añadió Grubbs (II) (168 mg, 0.198 mmol) a ta. La solución se purgó con argón durante 3 min y luego se agitó bajo argón a reflujo durante 1 h. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando un sólido

MgSO₄, se filtró y se concentró dando un sólido oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal dando 89F (185 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (IEP) m/z: 502.3 (M+H)+.

89G. El Ejemplo 89 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, sustituyendo 3B por 89F; seguido por la etapa 1G. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.11 (m, 2H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 17.9, 11.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H). CL-EM (IEP) m/z: 634.3 (M+H)+. HPLC analítica: TR= 7.596 min.

Ejemplo 90.

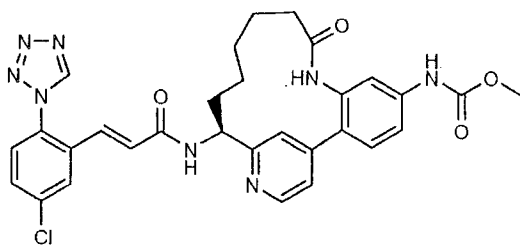
Éster metílico del ácido {(E)-(S)-15-[(4-aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-9-oxo-8,17-diaza-triciclo[14.3.1.2.7]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-5-il)-carbámico, sal 2 TFA



El Ejemplo 90 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, sustituyendo 3B por 88G; seguido por las etapas 3B; y 3C. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=6.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.49 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 5.46 - 5.59 (m, 1 H), 5.36 (dd, $J=15.7, 5.5$ Hz, 1 H), 4.97 (dd, $J=9.3, 4.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.77 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.67 - 2.75 (m, 1 H), 2.44 - 2.58 (m, 2 H), 2.30 - 2.44 (m, 4 H), 1.79 - 1.97 (m, 4 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H), 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 0.99 - 1.15 (m, 2 H). EM (IEP) m/z : 506.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica (Método C): TR= 6.97 min.

Ejemplo 91.

Éster metílico del ácido {(S)-15-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-9-oxo-8,17-diaza-triciclo[14.3.1.2.7]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il}-carbámico, sal 1 TFA

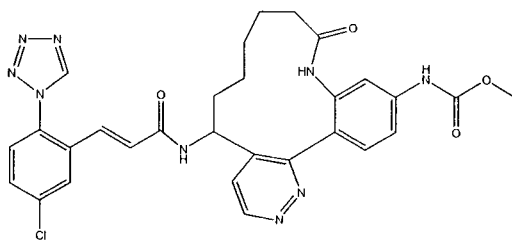


91A. Éster metílico del ácido ((S)-15-amino-9-oxo-8,17-diaza-triciclo[14.3.1.2.7]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il)-carbámico, sal 2 TFA: El compuesto 91A se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2G, sustituyendo 2E/2F por 88G; seguido por la etapa 3C. EM (IEP) m/z : 369.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

91B. El Ejemplo 91 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1G, sustituyendo 1F por 91A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.81 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=8.8$, 2.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=4.9$, 1.1 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.93 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 4.76 - 4.83 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H), 1.30 - 1.42 (m, 1 H), 1.07 - 1.26 (m, 3 H), 0.70 - 0.82 (m, 1 H). EM (IEP) m/z : 601.3 (M+H) $^+$ y 603.2 (M+2+H) $^+$. HPLC analítica (Método D): TR= 4.56 min.

Ejemplo 92.

Carbamato de (E)- metil (5-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido]-11-oxo-5,6,7,8,9,10,11,12-octahidrobenczo [b]piridazino [3,4-d][1]azacyclodecin-14-il)carbamato

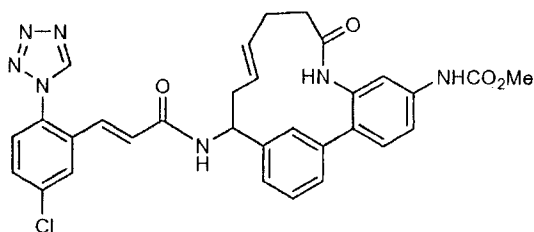


El Ejemplo 92 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2G, sustituyendo 2E por 89F; seguido por las etapas 3C; y 1G. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.55

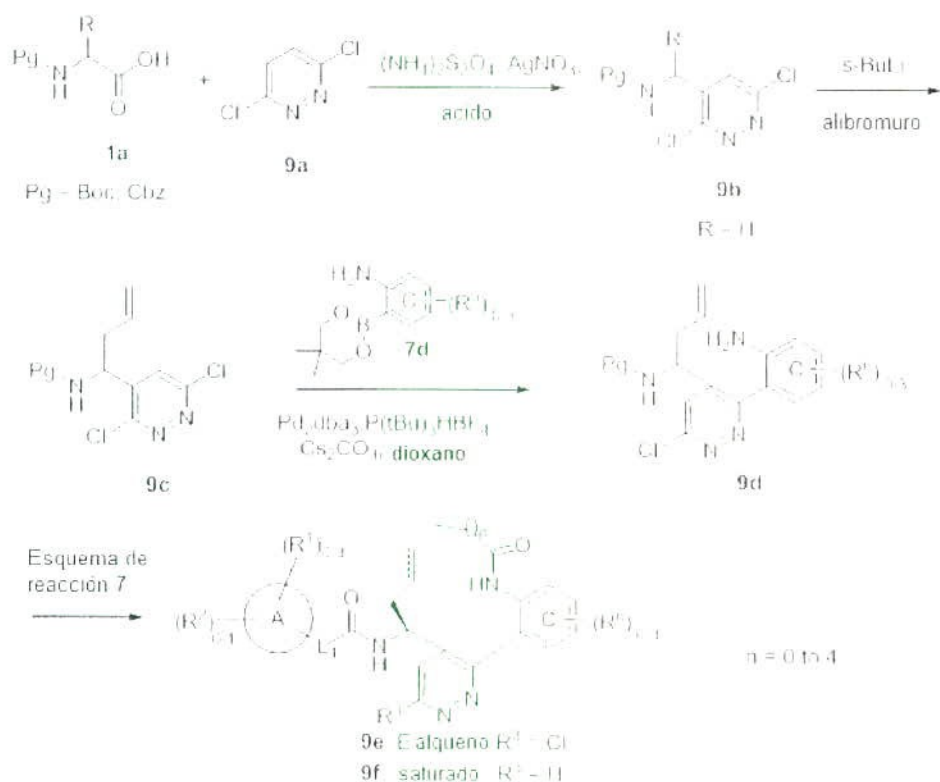
- 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.58 - 1.17 (m, 6H). CL-EM (IEP) m/z : 602.3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR= 6.253 min.

Ejemplo 93.

Éster metílico del ácido {(E)-15-[(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-9-oxo-8-aza-triciclo[14.3.1.2.7]icosa-1(20),2,4,6,12,16,18-heptaen-5-il}-carbámico

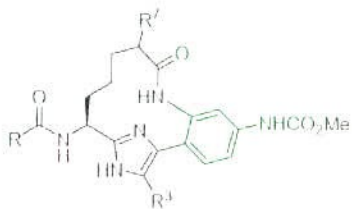


subsiguiente con un haluro de alquilo sustituido apropiadamente, por ejemplo bromuro de alilo, dando del compuesto 9c. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre cloropiridazina 9c y un ácido o éster aril o heteroaril borónico 7d sustituido apropiadamente en presencia de una base tal como fosfato de potasio en una mezcla de solventes, tal como dimetilsulfóxido y agua, usando un precatalizador tal como complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona el 9d. Los compuestos de fórmula 9e y 9f pueden prepararse siguiendo la secuencia descrita en el Esquema de reacción 7, reemplazando el 7f por el 9d. Esquema de reacción 9



Los métodos para la síntesis de una gran variedad

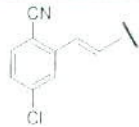
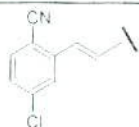
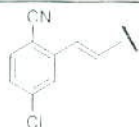
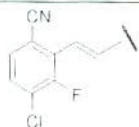
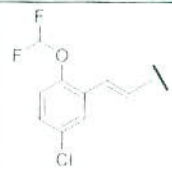
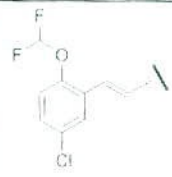
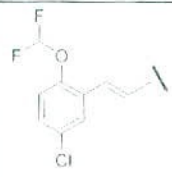
Tabla I-3: Ejemplos I-26 a I-59

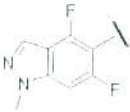
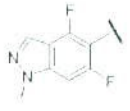
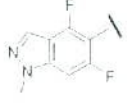
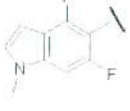


Ej. n°	R	R ²	R ³	LCMS (M+H) ⁺	HPLC T _R (min) (MÉTODO)
I-26		F (homoquiral)	H	593.9	3.7 (B)
I-27		F (homoquiral)	H	593.9	3.6 (B)
I-28		Et ↓	H	604.1	4.2 (B)
I-29		Et ⋮	H	604.1	4.2 (B)
I-30		OMe (homoquiral)	H	606.2	5.3
I-31		OMe (homoquiral)	H	606.3	6.0

Ej. n°	R	R'	R''	LCMS [M+H] ⁺	HPLC Tr (min) (MÉTODO)
I-32		Bis-F	H	612.1	3.8 (B)
I-33		 (diastereómero A)	H	618.3	4.5 (B)
I-34		 (diastereómero B)	H	618.3	4.5 (B)
I-35		Me 	Cl	624.3	7.0
I-36		Me 	Cl	624.3	6.7
I-37		 (diastereómero B)	Cl	652.3	5.8 (B)
I-38		 (diastereómero A)	Cl	652.3	5.8 (B)

Ej. n°	R	R'	R ³	LCMS [M+H] ⁺	HPLC Tr (min) (MÉTODO)
I-39		Me ▼	H	512.2	4.8
I-40		Me ▼	Cl	546.2	6.9
I-41		Me ≡ ≡ ≡	H	552.2	3.5
I-42		Me (mezcla de diastereómeros)	H	552.4	3.3
I-43		 (diastereómero A)	H	580.3	4.3
I-44		Me (mezcla de diastereómeros)	Cl	586.3	4.7 4.9
I-45		Me ▼	H	552.3	2.9
I-46		Me ▼	H	547.3	5.2
I-47		Et ▼	H	561.3	5.7

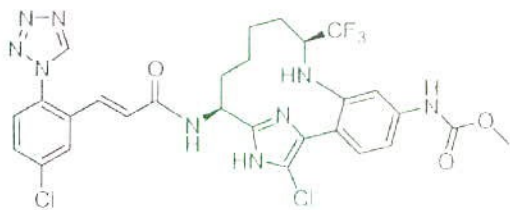
Ej. n°	R ¹	R ²	R ³	LCMS [M+H] ⁺	HPLC Tr (min) (MÉTODO)
I-48		 (diastereómero A)	H	575.3	5.3 (B)
I-49			Cl	581.3	7.5
I-50			Cl	595.3	7.7
I-51			Cl	599.2	7.8
I-52			H	602.3	6.4
I-53			H	588.2	5.9
I-54			Cl	622.3	7.9
I-55			Cl	636.3	8.4

Ej. n°	R	R'	R''	LCMS [M+H] ⁺	HPLC Tr (min) (MÉTODO)
I-56		Me ▼	H	552.3	3.8 (B)
I-57		Me ▼	Cl	586.2	4.9 (B)
I-58		Et ▼	H	566.4	4.6
I-59		Me ▼	Cl	585.4	7.7

El Ejemplo I-60 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplo 7, sustituyendo el Ejemplo 6 por el Ejemplo 154.

Ejemplo I-61.

Éster metílico del ácido {(9S,14S)-17-cloro-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-9-trifluorometil-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.2.7]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il}-carbámico, sal 2 TFA

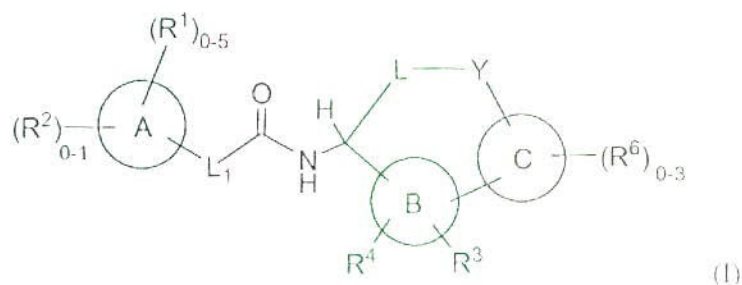


I-61A e I-61AA. Éster *tert*-butilico del ácido

[(9S,14S)-17-cloro-5-metoxycarbonilamino-9-trifluorometil-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.2.7]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]-carbámico, sal 2TFA (I-61A) y éster *terc*-butilico del ácido [(9S,14S)-4,17-dicloro-5-metoxycarbonilamino-9-trifluorometil-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.2.7]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]-carbámico, sal 2TFA (I-61AA): A la solución de 154C (diastereómero A) (0.124 g, 0.145 mmol) en acetonitrilo (1 ml)/cloroformo (1.000 ml) se añadió NCS (0.029 g, 0.217 mmol) y DIPEA (0.076 ml, 0.435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 44 h. Se añadió más NCS (0.029 g, 0.217 mmol). Después de otras 2.5 h, la mezcla de reacción se concentró. La purificación por cromatografía en fase inversa dio 0.024 g (18.6 %) de I-61A como un sólido amarillo y 0.010 g (7.5%) de I-61AA como un sólido blanco. Para I-61A: EM (IEP) m/z : 662.4 (M+H)⁺. Para I-61AA: EM (IEP) m/z : 696.3 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (i):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizados porque:

el anillo A es independientemente un carbociclo C_{3-10} o un carbociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O;

el anillo B es independientemente un anillo de benceno o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O;

el anillo C es independientemente un anillo de benceno o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, N(alquilo C_{1-4});

L_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace, $-CHR^5CHR^5-$, $-CR^5=CR^5-$, y $-CR^5R^5-$;

L se selecciona independientemente del grupo

constituido por: alquilenos C_{3-8} , alquenilenos C_{3-8} , en donde dicho alquilenos, alquenilenos están sustituidos con 0-2 R^7 y opcionalmente uno o varios de los átomos de carbono de los alquilenos y alquenilenos pueden estar reemplazados por O, NH, CO, CONH, NHCO, CON(alquilo C_{1-4});

Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH_2 , CO, O, NH, N(alquilo C_{1-4}), -CONH-, -NHCO-, -OCONH-, -NHCONH-, $-SO_2NH-$;

alternativamente, L-Y es alquilenos $C_{3-6}-CH=N-$;

R^1 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CN, NH_2 , $-CO(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$ y fenilo sustituido con 0-2 R^a ;

R^2 es independientemente un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del N, NH;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, $=O$, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y alquilo C_{1-4} ;

R^5 , en cada aparición es H;

R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, CO_2H , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$,

NH_2 , $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-$
 $\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, y $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^9$;

R^7 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, OH, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 ,

$\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}(\text{alcoxi } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CONHBn}$, $-\text{CONH}(\text{OBn})$, $-(\text{CO})_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-3}$ -carbociclo C_{3-6} y $-(\text{CH}_2)_{0-1}-(\text{CO})_{0-1}-(\text{W})_{0-1}-(\text{CH}_2)_{0-2}$ - (heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbonos y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p); donde los carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^8 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , y alquilo C_{1-4} ;

R^9 es un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH,

$N(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})), O;$

R^a es halógeno;

W se selecciona independientemente del grupo
constituido por: O, NH y $N(\text{alquilo } C_{1-4})$; y

p es 0,2.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque:

el anillo A es independientemente un carbociclo de 6
miembros, un carbociclo de 9 a 10 miembros o un heterociclo de 5
a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos
seleccionados de N, NH, $N(\text{alquilo } C_{1-4})$, y O;

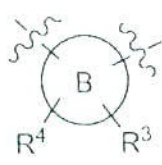
el anillo B se selecciona independientemente del grupo
constituido por: imidazol, oxazol, oxadiazol, triazol, piridina,
piridazina, pirimidina y benceno y

el anillo C se selecciona independientemente del grupo
constituido por: benceno, piridina, indazol, indol, bencimidazol,
quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina,
tetrahydroisoquinolina y quinazolina.

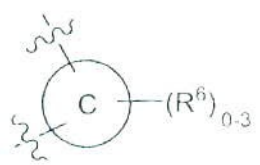
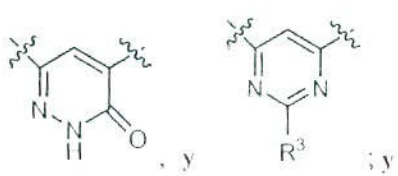
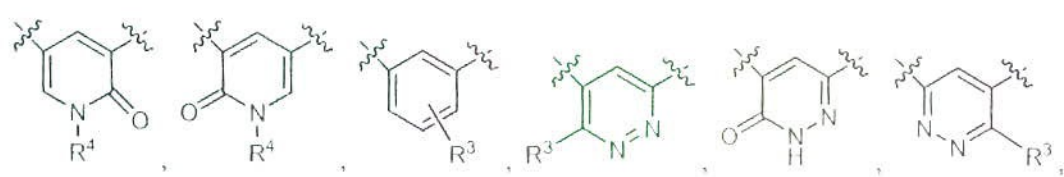
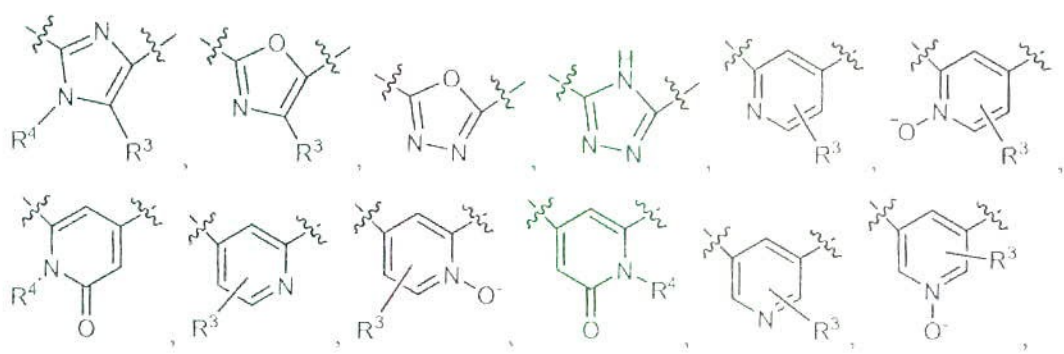
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación
2, caracterizado porque:

el anillo A se selecciona independientemente del grupo
constituido por: benceno, ciclohexano, indano,
tetrahydronaftaleno, naftaleno, isoxazolina, isoxazol, pirazol,

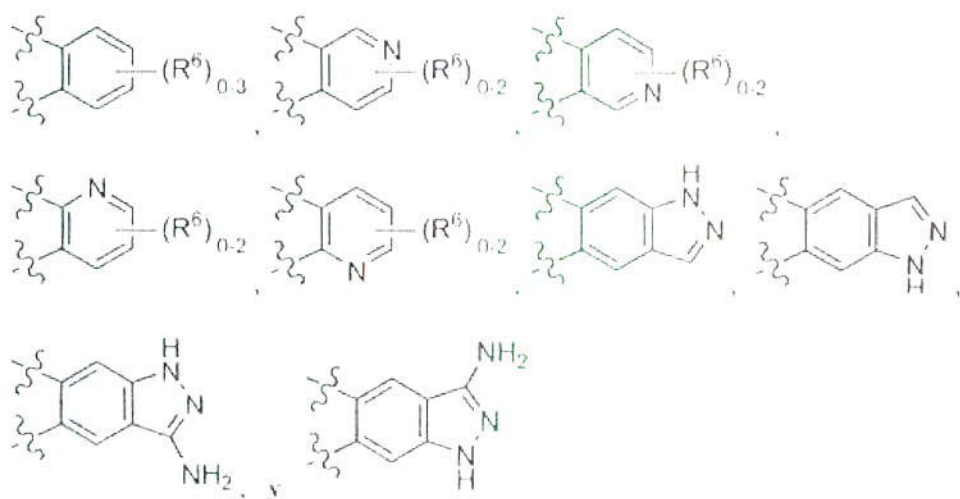
imidazol, triazol, piperidina, piridina, indazol, indol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina;



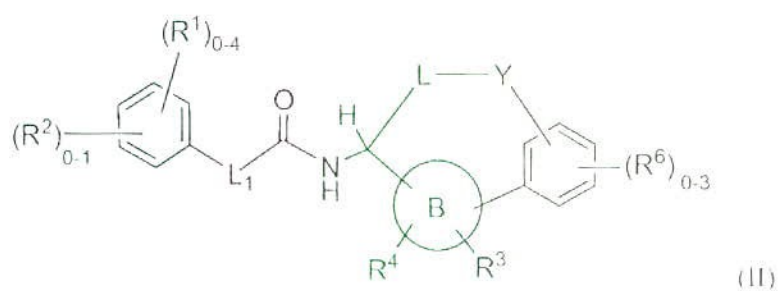
se selecciona independientemente del grupo constituido por:



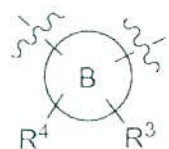
se selecciona independientemente del grupo constituido por:



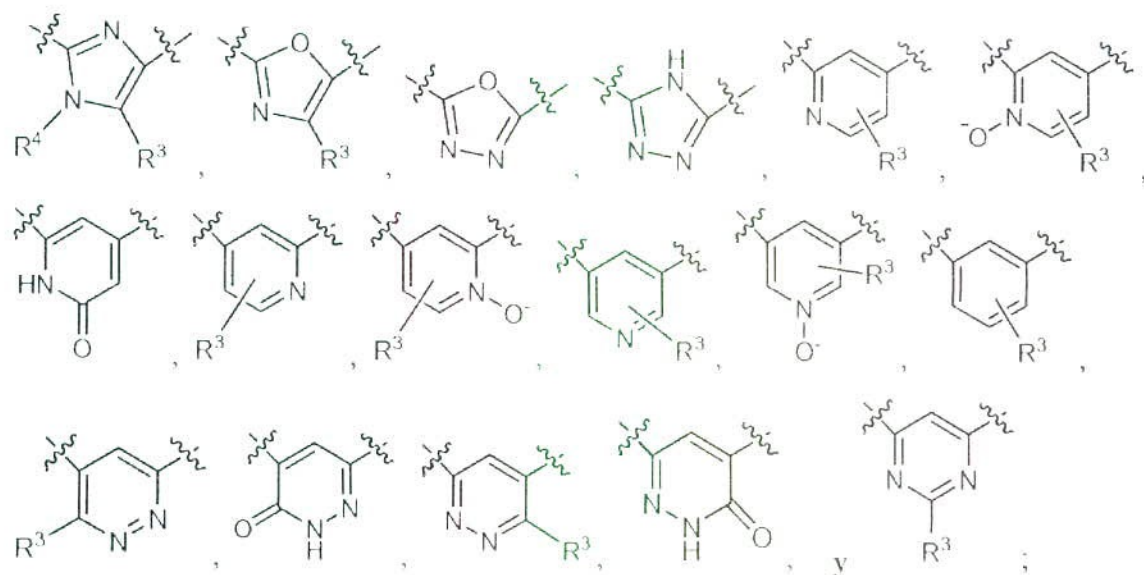
4. Un compuesto de Fórmula:



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, caracterizado porque:



se selecciona independientemente del grupo constituido por:



L_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace, $-\text{CHR}^5\text{CHR}^5-$, $-\text{CR}^5=\text{CHR}^5-$, y $-\text{CR}^5\text{R}^5-$;

L se selecciona independientemente del grupo constituido por: alquileo C_{3-8} y alquenileno C_{3-8} ; en el alquileo y alquenileno están sustituidos con 0-2 R^i y opcionalmente uno o dos de los átomos de carbono del alquileo y alquenileno pueden estar reemplazados por O, CO, NH, CONH-, NHCO, o CON(alquilo C_{1-4});

Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH_2 , CO, O, NH, N(alquilo C_{1-4}), -CONH-, -NHCO-, -OCONH-, -NHCONH- y $-\text{SO}_2\text{NH}-$;

alternativamente, $L-Y$ es alquileo $\text{C}_{3-6}-\text{CH}=\text{N}-$;

R^1 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, OCHF_2 , CN, NH_2 , CO(alquilo C_{1-4}), $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, y

$-C(=NH)NH_2$;

R^2 es independientemente un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, y NH;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, $-C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es H;

R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), NH_2 , $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2CH_2CH$ (alquilo C_{1-4}) O (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-NHCOCF_3$ y $-NHCO_2(CH_2)_{0-1}R^9$;

R^7 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, OH, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CH_2O (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), CO_2 (haloalquilo C_{1-4}), $CO_2(CH_2)_2SO_2$ (alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H , CH_2CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $CONH$ (alquilo C_{1-4}), CON (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CONH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CON$ (alquilo C_{1-4})(CH_2) $_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$;

4) $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONHBn}$, $-\text{CONH}(\text{OBn})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{Ph}$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$ y $-(\text{CH}_2)_{0-1}-(\text{CO})_{0-1}-(\text{W})_{0-1}-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, N(alquilo } \text{C}_{1-4}), \text{O y S(O)}_p)$; en los que el heterociclo está sustituido con 0-2 R^6 ;

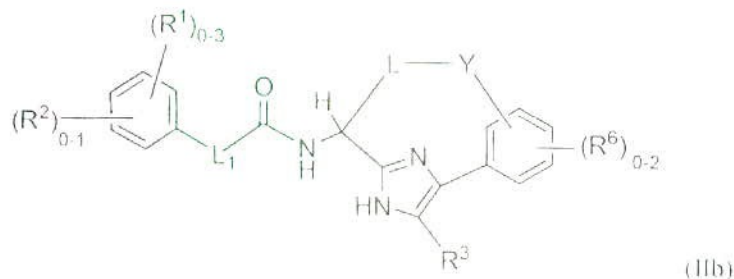
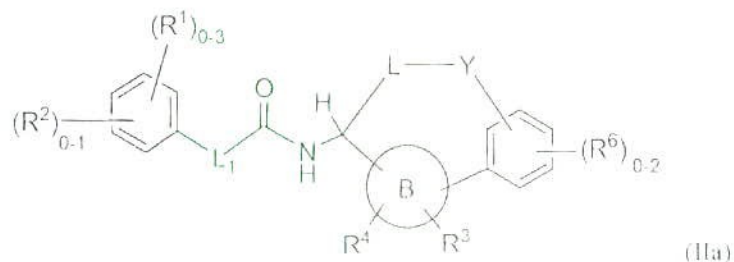
R^8 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ;

R^9 es un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, $\text{N}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))$, O;

W se selecciona independientemente del grupo constituido por: O y NH; y

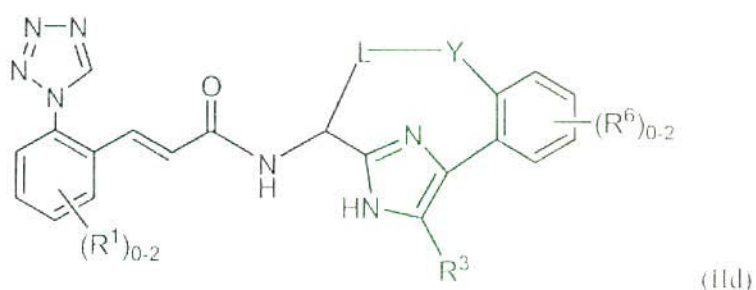
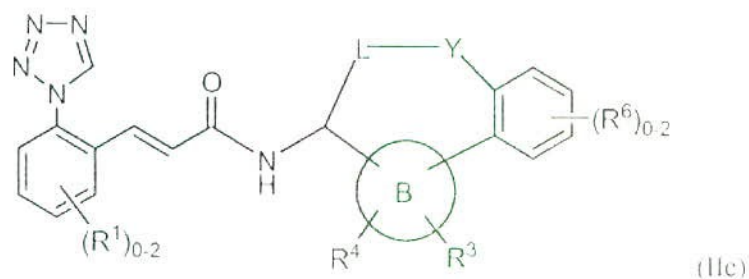
p, es 0,2.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la fórmula (IIa) o fórmula (IIb):



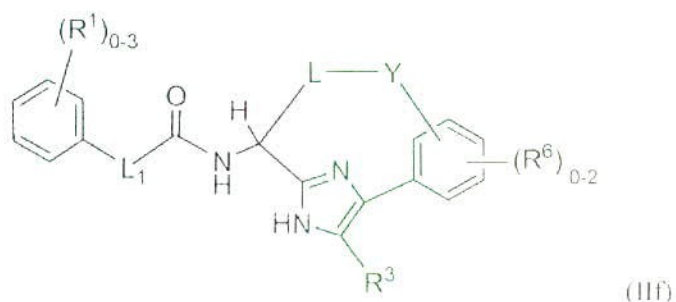
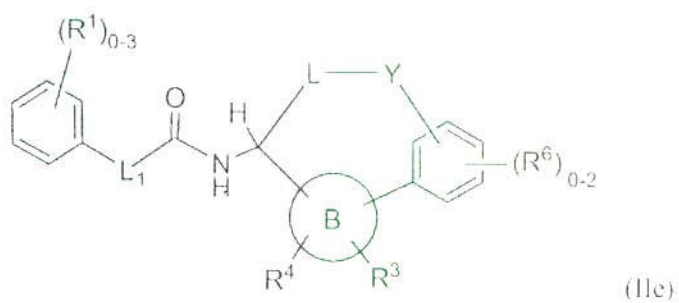
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIc) o Fórmula (IIId):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIe) o Fórmula (IIIf):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque:

L_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}=\text{CH}-$, en la fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) o (IIe);

L se selecciona independientemente del grupo constituido por: alquileo C_{3-7} y alquenileo C_{3-7} , en donde los alquileo y alquenileo están sustituido con 0-2 R^7 y opcionalmente uno o dos de los átomos de carbono de los alquileo y alquenileo pueden estar reemplazados por O, CO, NH, NHCO o CON(alquilo C_{1-4});

Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH_2 , CO, O, NH, N(alquilo C_{1-4}), $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCONH}-$ y $-\text{SO}_2\text{NH}-$;

alternativamente, L-Y es $-(\text{CH}_2)_{3-6}-\text{CH}=\text{N}-$;

R^1 , en cada aparición, se selecciona independientemente de entre: halógeno, CN, OH, OCH_2F , OCHF_2 , OCF_3 , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CO(alquilo C_{1-4}), NH_2 , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente

del grupo constituido por: halógeno, CN, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCOCF₃ y -NHCO₂(CH₂)₀₋₁R⁹.

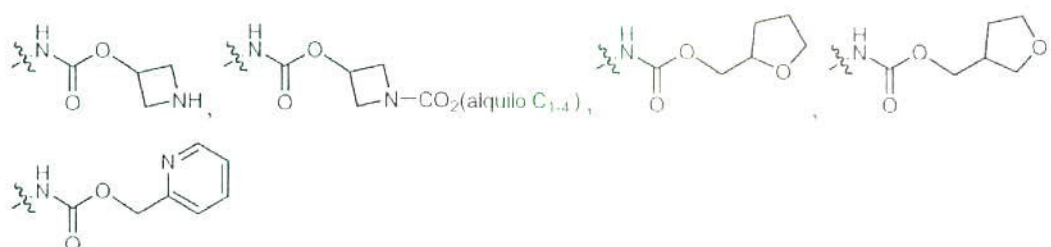
9. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque:

L₁ se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH- en la fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIe) o (IIf);

R¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCHF₂, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CN, CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, CONH₂, CON(alquilo C₁₋₄)₂ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCOCF₃,

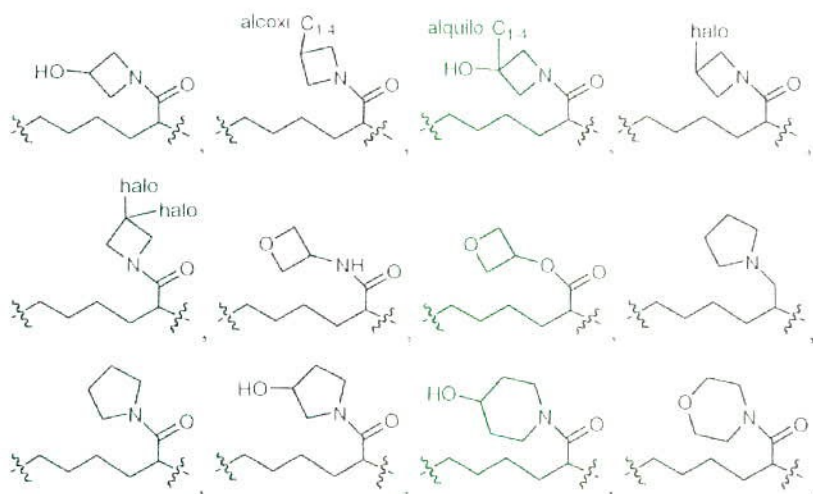
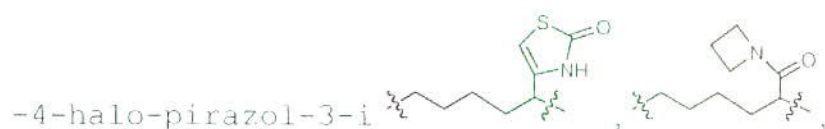


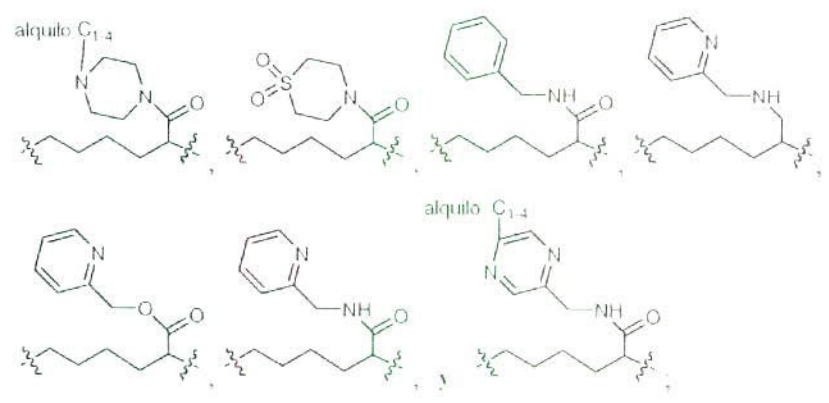
10. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque:

L_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace y $-\text{CH}=\text{CH}-$ en la fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIe) o (IIf);

L se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-4})(\text{CH}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{alquilo } C_{1-4})-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alquilo } C_{1-4})=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-4})-(\text{CH}_2)_{0-2}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{halo})-$, $-(\text{CH}_2)_{3-4}\text{C}(\text{halo})_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}(\text{alcoxi } C_{1-4})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{alcoxi } C_{1-4})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-(\text{CH}_2)_{4-5}\text{CH}(\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{alquilo } C_{1-4})(\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-4})\text{CH}(\text{CONH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4}))-$,

$(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OBn}))-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}((\text{CH}_2)_3\text{Ph})-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}(\text{halo})_2)-,$ $-(\text{CH}_2)_{4-5}\text{CH}(\text{CF}_3)-,$ $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{halo})_2\text{CH}_2-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-2}-,$ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-,$ $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{CH}_2-,$ $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-,$ $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-,$ $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-,$ $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_{0-2}-,$ $-$
 $\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_{2-4}-,$ $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_{2-4}-,$ $-$
 $\text{CH}_2\text{NHCOC}(\text{halo})_2\text{CH}_2-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(3\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-oxetan-3-il})-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{thiazol-4-il})-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(4\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-thiazol-2-il})-,$ $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-imidazol-2-il})-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-3-il})-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-,$ $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-,$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-3-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-;$ $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}$





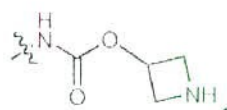
Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH₂, CO, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), -CONH-, -NHCO-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; y

alternativamente, L-Y es -(CH₂)₅₋₆-CH=N-;

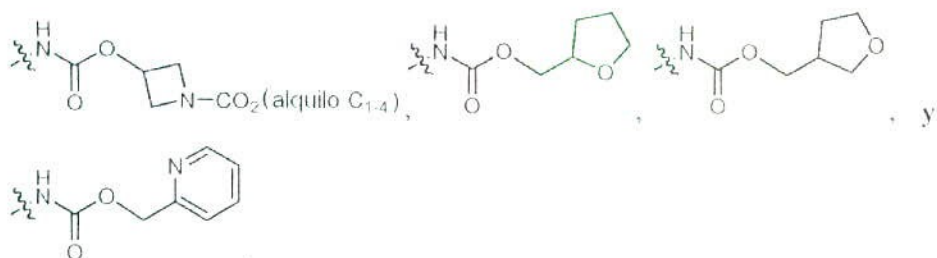
R¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, CF₃, NH₂, -CH₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CON(alquilo C₁₋₄)₂ y cicloalquilo C₃₋₆; y

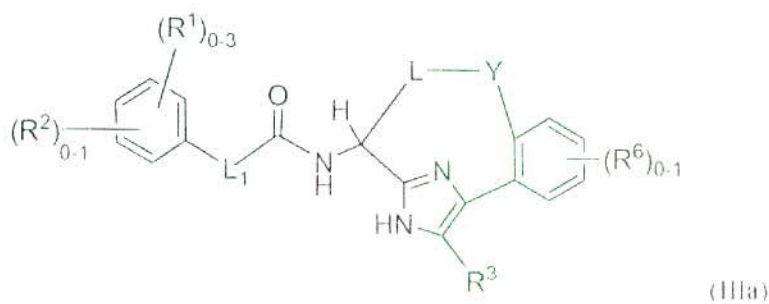
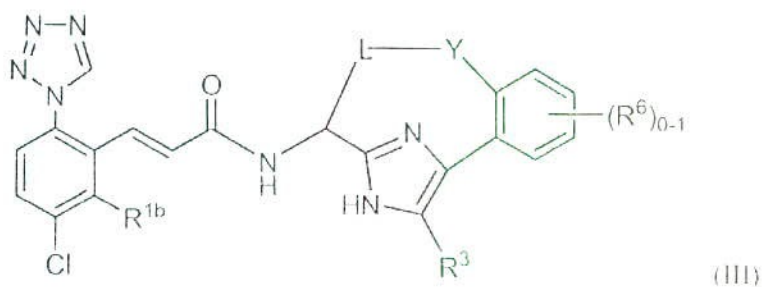
R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo



$C_{1-4})_2$, $-NHCOCF_3$,



11. Un compuesto de Fórmula (III) o Fórmula (IIIa):

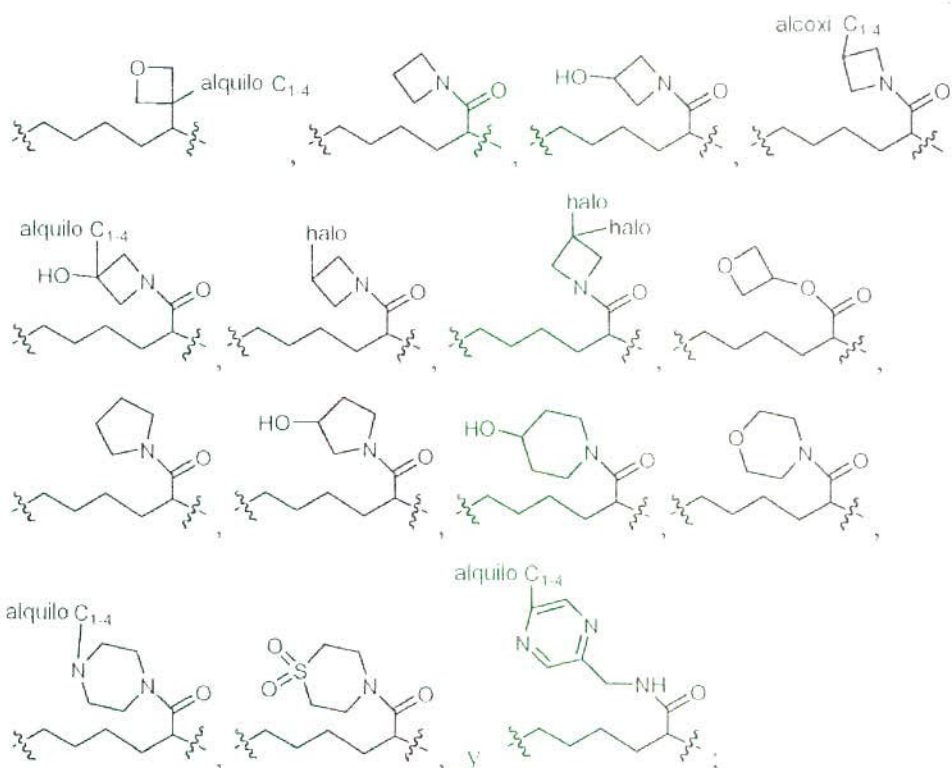
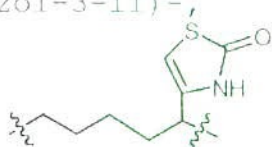


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de los mismos, caracterizados porque:

L_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: un enlace y $-CH=CH-$ en la fórmula (IIIa);

I se selecciona independientemente del grupo
 constituido por: $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH=C(\text{alquilo } C_{1-4})-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-CH_2-CH=CH-CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2C(\text{halo})_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)-$, $-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{halo})-$, $-(CH_2)_3C(\text{halo})_2-$, $-(CH_2)_4C(\text{halo})_2-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alcoxi } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2(\text{alcoxi } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_3CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4C(\text{alquilo } C_{1-4})(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2)-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH(CONH_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))-$, $-(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2O(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CH(\text{halo})_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$, $-(CH_2)_3CH(CF_3)-$, $-(CH_2)_3C(\text{halo})_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(OCO(\text{alquilo } C_{1-4}))CH_2-$, $-(CH_2)_3C(O)CH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-CH_2NH(CH_2)_2-$,

$-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{tiazol-4-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(4\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-tiazol-2-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-imidazol-2-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-3-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-3-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-4-halo-pirazol-3-il})-$



Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH_2 , CO , O , NH , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$,

-OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

alternativamente, L-Y es -(CH₂)₄-CH=N-;

R¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCHF₂, NH₂, -CH₂NH₂ y -C(=NH)NH₂ en la fórmula (IIIa);

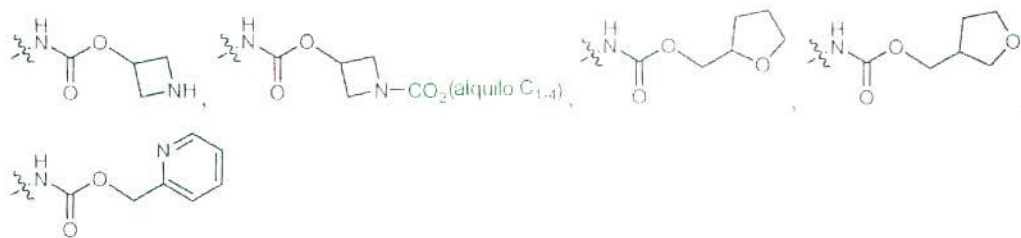
R^{1b} se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y halógeno en la fórmula (III);

R² es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado de entre: triazolilo y tetrazolilo en la fórmula (IIIa);

R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, CN CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CON(alquilo C₁₋₄)₂ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH,

NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄) -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCOCF₃,



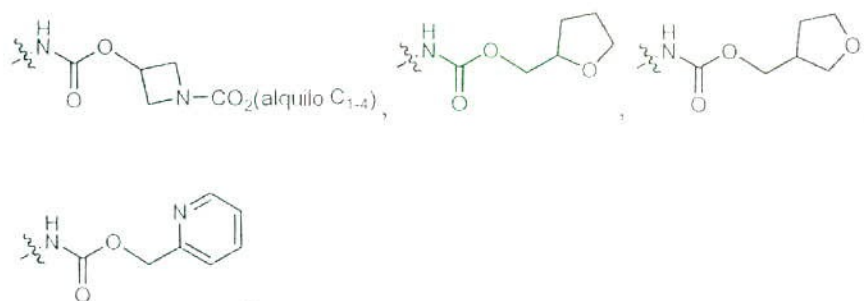
12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque:

L se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH=C(\text{alquilo } C_{1-4})-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-CH_2-CH=CH-CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(\text{halo})_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)-$, $-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(\text{halo})-$, $-(CH_2)_3C(\text{halo})_2-$, $-(CH_2)_4C(\text{halo})_2-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2(\text{alcoxi } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alcoxi } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alcoxi } C_{1-4})-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4C(\text{alquilo } C_{1-4})(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2)-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH(CONH_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2O(\text{alquilo } C_{1-4}))-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CH(\text{halo})_2)-$, $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$, $-(CH_2)_5CH(CF_3)-$, $-(CH_2)_3C(\text{halo})_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2CH(OH)CH_2-$,

Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: CH_2 , O, NH, $-\text{CONH}-$, $\text{NHCO}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCONH}-$ y $-\text{SO}_2\text{NH}-$;

alternativamente, L-Y es $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{N}-$; y

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, NH_2 , CO_2H , CONH_2 , $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

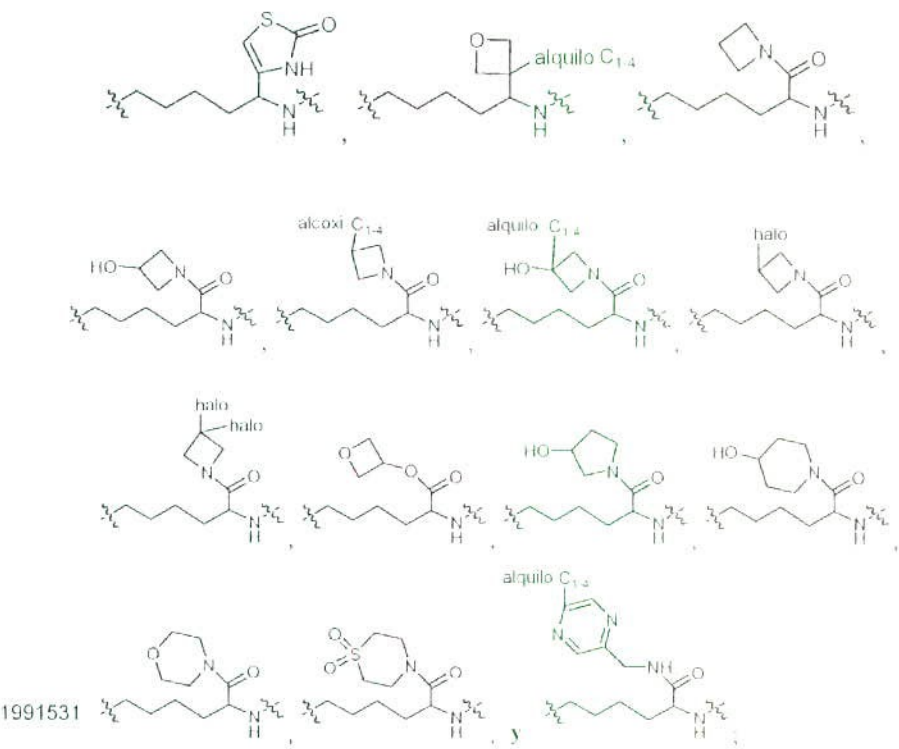


13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la Fórmula (III), en donde:

L-Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CF}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$

$(\text{CH}_2)_3\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}_2\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2(\text{alcoxi } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}((\text{CH}_2)_3\text{Ph})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OBn}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$, $-$
 $\text{CH}_2\text{NHCOCF}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO-pirrolidin-1-il})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{tiazol-4-il})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(4\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-tiazol-2-il})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-imidazol-2-il})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-3-il})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-3-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-4-halo-pirazol-3-il})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(1\text{-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-pirazol-5-il})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CONH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_6\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{CONH}-$

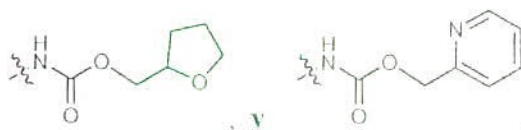
4) CONH-, - (CH₂)₂CH (alquilo C₁₋₄) CH₂CONH-, - (CH₂)₃CH (alquilo C₁₋₄) CH₂CONH-, - (CH₂)₂CH (alquilo C₁₋₄) (CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₂-CH=CH-CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CONH-, -CH₂-CH=CH- (CH₂)₂CONH-, -CH₂-CH=CH- (CH₂)₃CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CH (alquilo C₁₋₄) CONH-, -CH₂-CH=CH-CH (alquilo C₁₋₄) CH₂CONH-, -CH₂-CH=C (alquilo C₁₋₄) (CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₃CH (alquilo C₁₋₄) CONH-, - (CH₂)₃CHFCONH-, - (CH₂)₃CF₂CONH-, - (CH₂)₄CF₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CF₂CONH-, - (CH₂)₃CH (CF₃) CONH-, -CH₂CH (OH) (CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₂CH (OH) CH₂CONH-, - (CH₂)₃CH (OH) CH₂CONH-, -CH₂CH (OH) CH (OH) CH₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH (OH) CH₂CONH-, - (CH₂)₃CH (alcoxi C₁₋₄) CONH-, - (CH₂)₃CH (OCO (alquilo C₁₋₄)) CH₂CONH-, - (CH₂)₃C (O) CH₂CONH-, -CH₂O (CH₂)₃CONH-, -CH₂O (CH₂)₄CONH-, -CH₂NH (CH₂)₂CONH-, -CH₂NH (CH₂)₃CONH-, - (CH₂)₂N (alquilo C₁₋₄) CH₂CONH-, - (CH₂)₂N (alquilo C₁₋₄) (CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₅NHCO-, -CH₂-CH=CH- (CH₂)₂NHCO-, - (CH₂)₃OCONH-, - (CH₂)₄OCONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂OCONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂NHCONH-, - (CH₂)₄SO₂NH-, -CH₂-CH=CH-CH₂SO₂NH-, - (CH₂)₄-CH=N-,



R^{1b} se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y halógeno;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, y ~~cicloalquilo C_{3-6}~~ *cicloalquilo C_{3-6}* , y *x*

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, NH_2 , CO_2H , $CONH_2$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $NHCO_2CH_2CH$ (alquilo C_{1-4}) O (alquilo C_{1-4}),

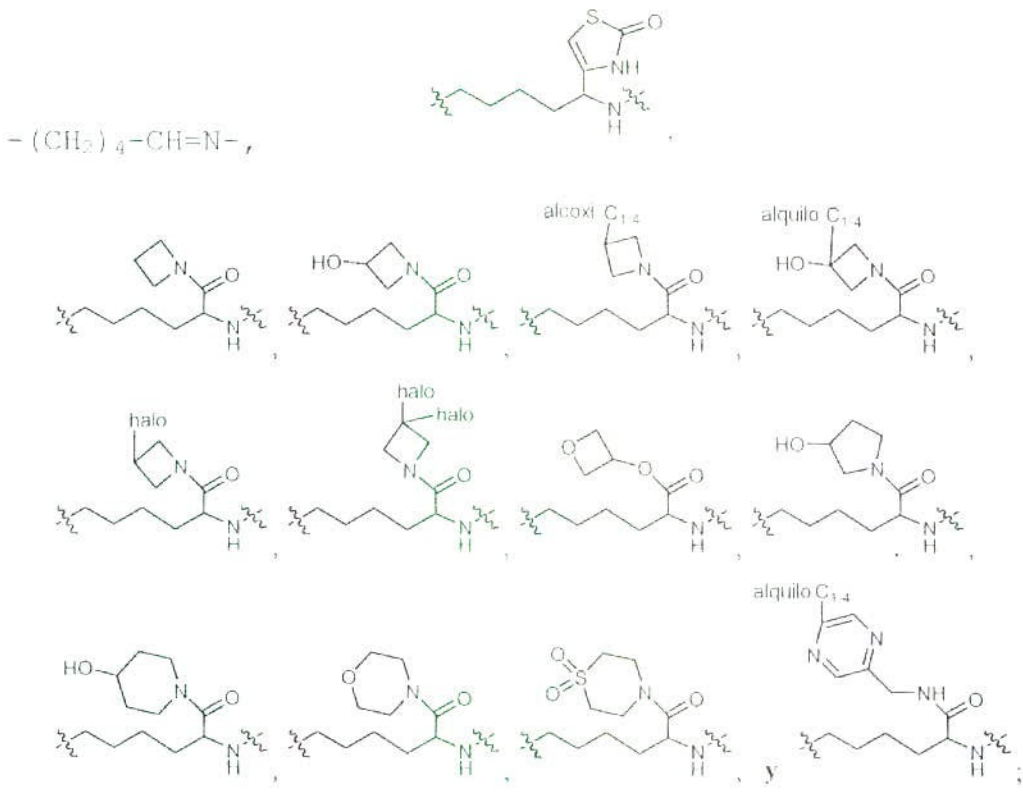


14. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la Fórmula (III), en donde:

L-Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2$ (alquilo C_{1-4})) CH_2- , $-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONH$ (alquilo C_{1-4})) CH_2- , $-(CH_2)_4CH(CON$ (alquilo C_{1-4})) CH_2- , $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$, $-CH_2CON$ (alquilo C_{1-4})(CH_2) $_3-$, $-(CH_2)_5O-$, $-(CH_2)_6O-$, $-(CH_2)_5CH$ (alquilo C_{1-4})(CH_2) $_2O-$, $-(CH_2)_4CH$ (alquilo C_{1-4}) CH_2O- , $-CH_2NH$ (CH_2) $_4O-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$, $-(CH_2)_5NH-$, $-(CH_2)_6NH-$, $-(CH_2)_3CH$ (alquilo C_{1-4}) CH_2NH- , $-(CH_2)_4CH$ (alquilo C_{1-4}) $NH-$, $-(CH_2)_4CH$ (alquilo C_{1-4}) CH_2NH- , $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2$ (alcoxi C_{1-4})) $NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2$ (alquilo C_{1-4})) $NH-$

$C_{1-4})NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(alquilo\ C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(alquilo\ C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2(alquilo\ C_{1-4}))NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(alquilo\ C_{1-4}))NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CON(alquilo\ C_{1-4})_2)NH-$, $-(CH_2)_4C(alquilo\ C_{1-4})(CO_2(alquilo\ C_{1-4}))NH-$,
 $-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(alquilo\ C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_3CH(alquilo\ C_{1-4})CH(CONH_2)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CON(alquilo\ C_{1-4})(CH_2)_2O(alquilo\ C_{1-4}))NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CON(alquilo\ C_{1-4})(CH_2)_2N(alquilo\ C_{1-4})_2)NH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NH-$,
 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3NH-$, $-(CH_2)_4CH(CHF_2)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CF_3)NH-$,
 $-(CH_2)_5CH(CF_3)NH-$, $-(CH_2)_3CF_2CH_2NH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)NH-$,
 $-CH_2CONH(CH_2)_2NH-$, $-CH_3CONH(CH_2)_3NH-$, $-(CH_2)_4CH(3-alquilo\ C_{1-4}-oxetan-3-il)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(CO-pirrolidin-1-il)NH-$, $-(CH_2)_4CH(tiazol-4-il)NH-$, $-(CH_2)_4CH(4-alquilo\ C_{1-4}-tiazol-2-il)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(1-alquilo\ C_{1-4}-imidazol-2-il)NH-$, $-(CH_2)_4CH(1-alquilo\ C_{1-4}-pirazol-3-il)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(1-alquilo\ C_{1-4}-pirazol-5-il)NH-$, $-(CH_2)_4CH(1-alquilo\ C_{1-4}-3-alquilo\ C_{1-4}-pirazol-5-il)NH-$,
 $-(CH_2)_4CH(1-alquilo\ C_{1-4}-4-halo-pirazol-3-il)NH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-alquilo\ C_{1-4}-pirazol-5-il)NH-$,
 $-(CH_2)_4N(CO_2(alquilo\ C_{1-4}))CH_2-$, $-(CH_2)_4N(CH_2CO_2(alquilo\ C_{1-4}))CH_2-$,
 $-(CH_2)_4CONH-$, $-(CH_2)_5CONH-$, $-(CH_2)_6CONH-$, $-(CH_2)_3CH(alquilo\ C_{1-4})CONH-$,
 $-(CH_2)_4CH(alquilo\ C_{1-4})CONH-$, $-(CH_2)_2CH(alquilo\ C_{1-4})CH_2CONH-$,
 $-(CH_2)_3CH(alquilo\ C_{1-4})CH_2CONH-$, $-(CH_2)_2CH(alquilo\ C_{1-4})(CH_2)_2CONH-$,
 $-(CH_2)_2-CH=CH-CONH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CONH-$,
 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CONH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3CONH-$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_2CH(alquilo\ C_{1-4})CONH-$, $-CH_2-CH=CH-$

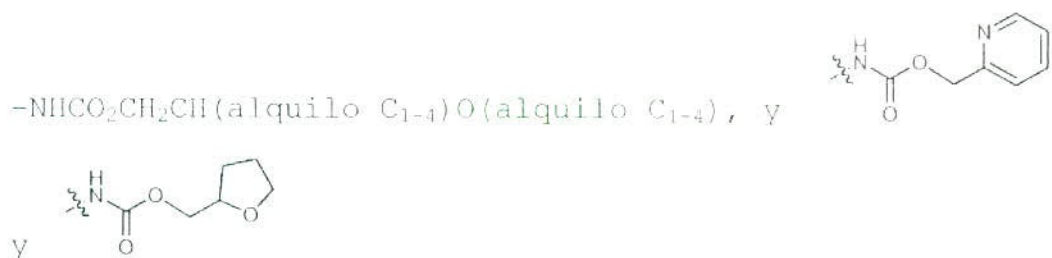
CH(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-, -CH₂-CH=C(alquilo C₁₋₄)-(CH₂)₂CONH-, -
(CH₂)₃CH(alquilo C₁₋₄)CONH-, - (CH₂)₄CHFCONH-, - (CH₂)₃CF₂CONH-, -
(CH₂)₄CF₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CF₂CONH-, - (CH₂)₃CH(CF₃)CONH-, -
CH₂CH(OH)(CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₂CH(OH)CH₂CONH-, - (CH₂)₃CH(OH)CH₂CONH-,
-CH₂CH(OH)CH(OH)CH₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH(OH)CH₂CONH-, -
(CH₂)₃CH(alcoxi C₁₋₄)CONH-, - (CH₂)₃CH(OCO(alquilo C₁₋₄))CH₂CONH-, -
(CH₂)₃C(O)CH₂CONH-, -CH₂O(CH₂)₃CONH-, -CH₂O(CH₂)₄CONH-, -
CH₂NH(CH₂)₂CONH-, -CH₂NH(CH₂)₃CONH-, - (CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-,
- (CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂CONH-, - (CH₂)₅NHCO-, -CH₂-
CH=CH-(CH₂)₂NHCO-, -CH₂-CH=CH-CH₂OCONH-, - (CH₂)₄OCONH-, -CH₂-
CH=CH-CH₂NHCONH-, - (CH₂)₄SO₂NH-, -CH₂-CH=CH-CH₂SO₂NH-,



R^{1b} se selecciona independientemente del grupo
constituido por: H y halógeno;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, y ciclopropilo; y

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, NH_2 , CO_2H , $CONH_2$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}),



15. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la Fórmula (III), en donde:

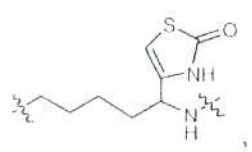
L-Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$, $-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$, $-(CH_2)_4N(CH_2CO_2Et)CH_2-$, $-(CH_2)_5O-$, $-(CH_2)_6O-$, $-(CH_2)_3CH(Me)(CH_2)_2O-$, $-(CH_2)_4CH(Me)CH_2O-$, $-CH_2NH(CH_2)_4O-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$, $-(CH_2)_5NH-$, $-(CH_2)_6NH-$, $-(CH_2)_3CH(Me)CH_2NH-$, $-(CH_2)_4CH(Me)NH-$, $-(CH_2)_4CH(Me)CH_2NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OMe)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2Me)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2Et)NH-$, $-CH_2CONH(CH_2)_4NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(i-Pr))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(t-Bu))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2Me)NH-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2Me)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2Me)NH-$,

$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{Me}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{t-Bu}))\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OMe}))\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OBn}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{OMe})\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{Me})(\text{CO}_2\text{Me})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CO}_2\text{Me})\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2)\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(3\text{-Me-oxetan-3-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO-pyrrolidin-1-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{thiazol-4-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(4\text{-Me-thiazol-2-yl})\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-imidazol-2-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-pyrazol-3-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-(n-Pr)-pyrazol-3-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-pyrazol-5-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1,3\text{-di-Me-pyrazol-5-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-4-Cl-pyrazol-3-yl})\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(1\text{-Me-pyrazol-5-yl})\text{NH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CONH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CONH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{Me})\text{CH}-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}=\text{CHCH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Et})\text{CONH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CHFCONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CONH}-$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{CF}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CONH}-$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CONH}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CONH}-$,
 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OMe})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OCOMe})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CONH}-$,

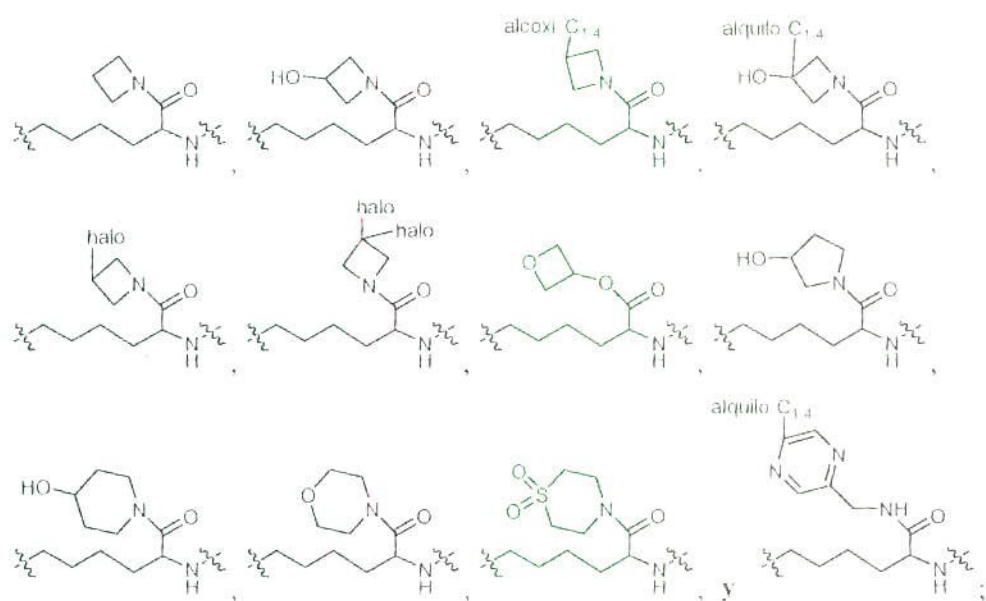
16. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la Fórmula (III), en donde:

L-Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(\text{alquilo } C_{1-4}))CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2)CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4N(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))CH_2-$, $-(CH_2)_6O-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2O-$, $-CH_2NH(CH_2)_4O-$, $-(CH_2)_5NH-$, $-(CH_2)_6NH-$, $-(CH_2)_4CH(\text{alquilo } C_{1-4})NH-$, $-(CH_2)_3CH(\text{alquilo } C_{1-4})CH_2NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2(\text{alcoxi } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2O(\text{alquilo } C_{1-4}))NH-$, $-(CH_2)_4CH(CON(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2)NH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3NH-$, $-(CH_2)_4CH(CHF_2)NH-$, $-(CH_2)_4CH(CF_3)NH-$, $-(CH_2)_3CF_2CH_2NH-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)NH-$, $-(CH_2)_4CH(3\text{-alquilo } C_{1-4}\text{-oxetan-3-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(CO\text{-pirrolidin-1-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(\text{tiazol-4-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(4\text{-alquilo } C_{1-4}\text{-tiazol-2-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(1\text{-alquilo } C_{1-4}\text{-imidazol-2-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(1\text{-alquilo } C_{1-4}\text{-pirazol-3-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(1\text{-alquilo } C_{1-4}\text{-pirazol-5-il})NH-$, $-(CH_2)_4CH(1\text{-$

alquilo C₁₋₄-3-alquilo C₁₋₄-pirazol-5-il)NH-, -(CH₂)₄CH(1-alquilo C₁₋₄-4-halo-pirazol-3-il)NH-, -(CH₂)₄CONH-, -(CH₂)₅CONH-, -(CH₂)₆CONH-, -(CH₂)₃CH(alquilo C₁₋₄)CONH-, -(CH₂)₄CH(alquilo C₁₋₄)CONH-, -(CH₂)₂CH(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-, -(CH₂)₃CH(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-, -(CH₂)₂CH(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂CONH-, -(CH₂)₂-CH=CH-CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CONH-, -CH₂-CH=CH-(CH₂)₂CONH-, -CH₂-CH=CH-(CH₂)₃CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CH(alquilo C₁₋₄)CONH-, -CH₂-CH=CH-CH(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-, -CH₂-CH-C(alquilo C₁₋₄)-(CH₂)₂CONH-, -(CH₂)₃CH(alquilo C₁₋₄)CONH-, -(CH₂)₃CHFCONH-, -(CH₂)₃CF₂CONH-, -(CH₂)₄CF₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂CF₂CONH-, -(CH₂)₃CH(CF₃)CONH-, -CH₂CH(OH)(CH₂)₂CONH-, -(CH₂)₂CH(OH)CH₂CONH-, -(CH₂)₃CH(OH)CH₂CONH-, -CH₂CH(OH)CH(OH)CH₂CONH-, -CH₂-CH=CH-CH(OH)CH₂CONH-, -(CH₂)₃CH(alcoxi C₁₋₄)CONH-, -(CH₂)₃CH(OCO(alquilo C₁₋₄))CH₂CONH-, -(CH₂)₃C(O)CH₂CONH-, -CH₂O(CH₂)₃CONH-, -CH₂O(CH₂)₄CONH-, -CH₂NH(CH₂)₂CONH-, -CH₂NH(CH₂)₃CONH-, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂CONH-, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂CONH-, -(CH₂)₃NHCO-, -CH₂-CH=CH-(CH₂)₂NHCO-, -CH₂-CH=CH-CH₂OCONH-, -(CH₂)₄OCONH-, -CH₂-CH=CH-CH₂NHCONH-, -



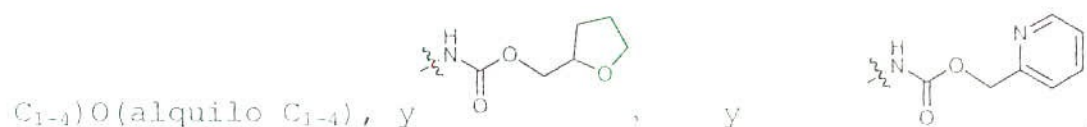
(CH₂)₄SO₂NH-, -CH₂-CH=CH-CH₂SO₂NH-, -(CH₂)₄-CH=N-,



R^{1b} se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y halógeno;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, y ciclopropilo;y

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por: F, NH_2 , CO_2H , $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2CH_2CH$ (alquilo

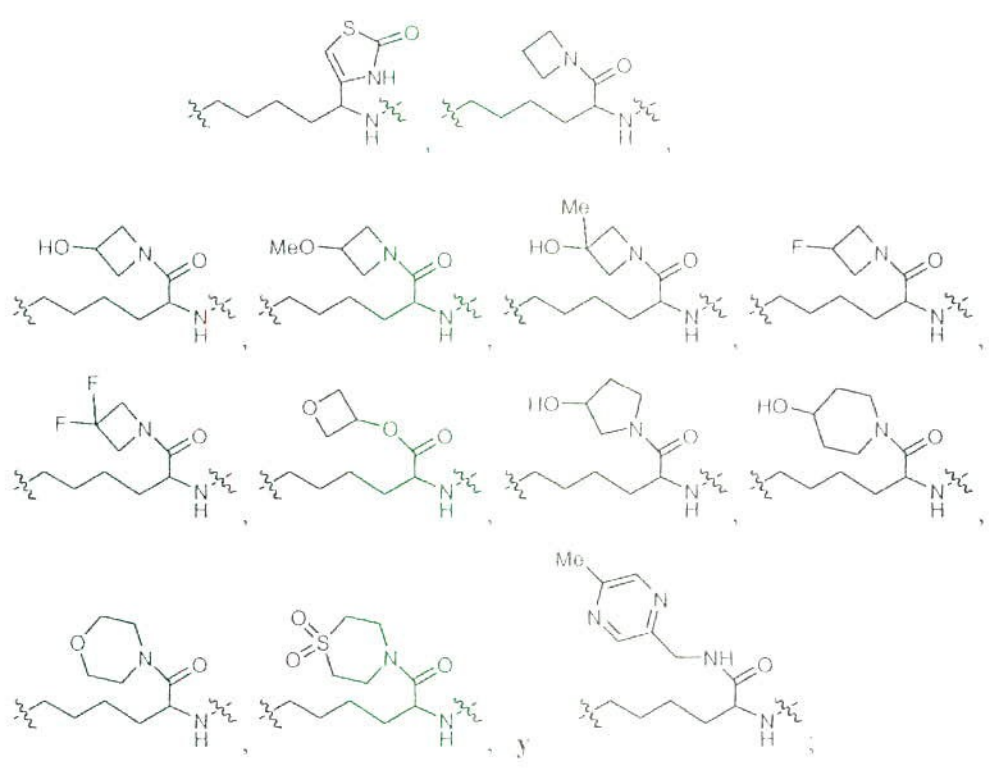


17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la Fórmula (III), en donde:

L-Y se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$, $-$

$(\text{CH}_2)_6\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_6\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{Me})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{OMe})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{i-Pr}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{t-Bu}))\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{Me}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{t-Bu}))\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OMe}))\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CONH}(\text{OBn}))\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{OMe})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2)\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(3\text{-Me-oxetan-3-yl})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO-pyrrolidin-1-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{thiazol-4-yl})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(4\text{-Me-thiazol-2-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-imidazol-2-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-pirazol-3-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-(n-Pr)-pirazol-3-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-pirazol-5-yl})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1,3\text{-di-Me-pirazol-5-yl})\text{NH}-$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(1\text{-Me-4-Cl-pirazol-3-yl})\text{NH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{CONH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CONH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Me})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{Et})\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CONH}-$, $-$

$(CH_2)_3CHFCONH-$, $-(CH_2)_3CF_2CONH-$, $-(CH_2)_4CF_2CONH-$, $-CH_2-CH=CH-$
 CH_2CF_2CONH- , $-(CH_2)_3CH(CF_3)CONH-$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH-$, $-$
 $(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH-$, $-(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH-$, $-$
 $CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH-$, $-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH-$, $-$
 $(CH_2)_3CH(OMe)CONH-$, $-(CH_2)_3CH(OCOMe)CH_2CONH-$, $-(CH_2)_3C(O)CH_2CONH-$,
 $-CH_2O(CH_2)_3CONH-$, $-CH_2O(CH_2)_4CONH-$, $-CH_2NH(CH_2)_2CONH-$, $-$
 $CH_2NH(CH_2)_3CONH-$, $-(CH_2)_2N(Me)CH_2CONH-$, $-(CH_2)_2N(Me)(CH_2)_2CONH-$, $-$
 $(CH_2)_5NHCO-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NHCO-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-$, $-$
 $(CH_2)_4OCONH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2NHCONH-$, $-(CH_2)_4SO_2NH-$, $-CH_2-CH=CH-$
 CH_2SO_2NH- , $-(CH_2)_4-CH=N-$,



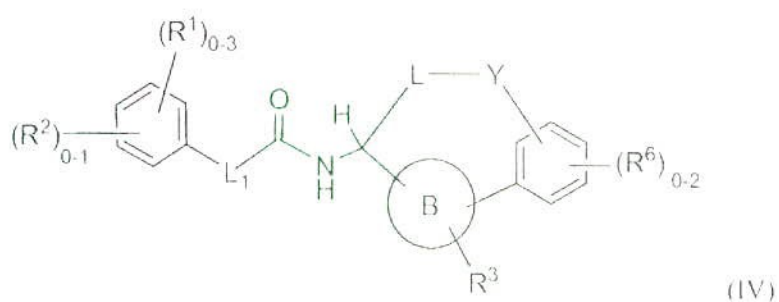
R^{1b} se selecciona independientemente del grupo
constituido por: H y F;
R³ se selecciona independientemente del grupo

constituido por: H, F, Cl, Br, CH₃, CN, CO₂Me, CO₂Et, CONH₂, CONMe₂ y ciclopropilo;

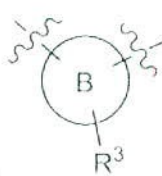
R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por: F, NH₂, CO₂H, NHCO₂Me, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂OMe, -NHCO₂(CH₂)₂OEt, NHCO₂CH₂CH(Et)OMe y



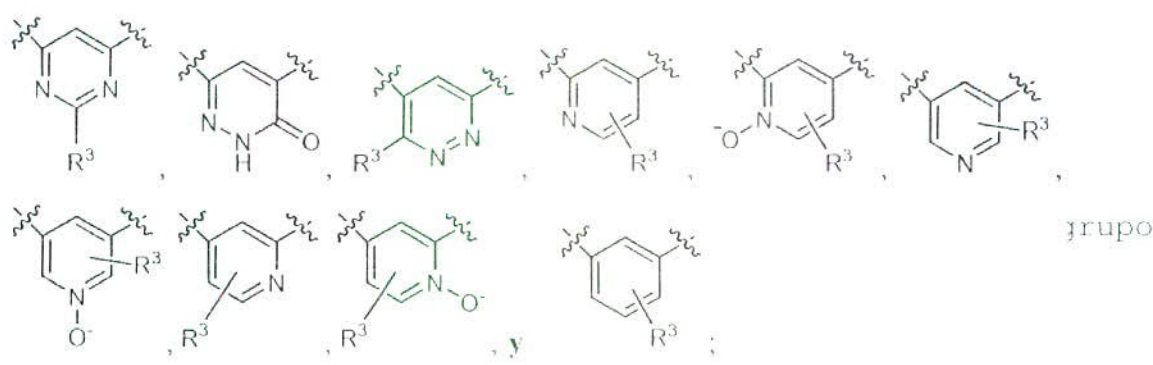
18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque tiene la Fórmula (IV):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde:

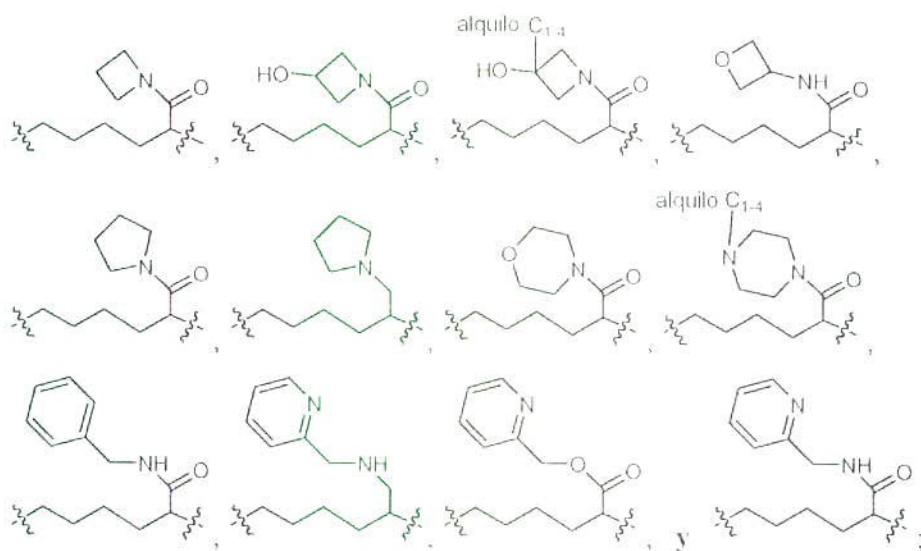


se selecciona independientemente del grupo constituido por:



constituido por: un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-$;

L se selecciona independientemente del grupo constituido por: $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}))-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2)-$,



Y es independientemente $-\text{CONH}-$, O o NH;

R^1 , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, NH_2 , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

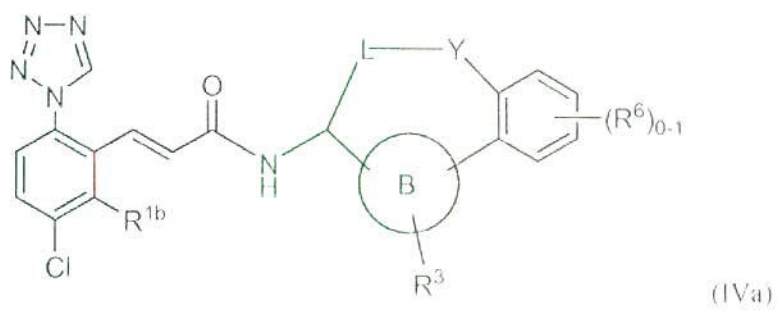
R^2 es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado de entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y

tetrazolilo;

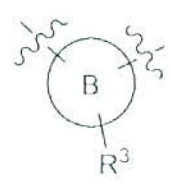
R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por: H y halógeno y alquilo C₁₋₄; y

R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por: halógeno, CN, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CO₂H y CONH₂.

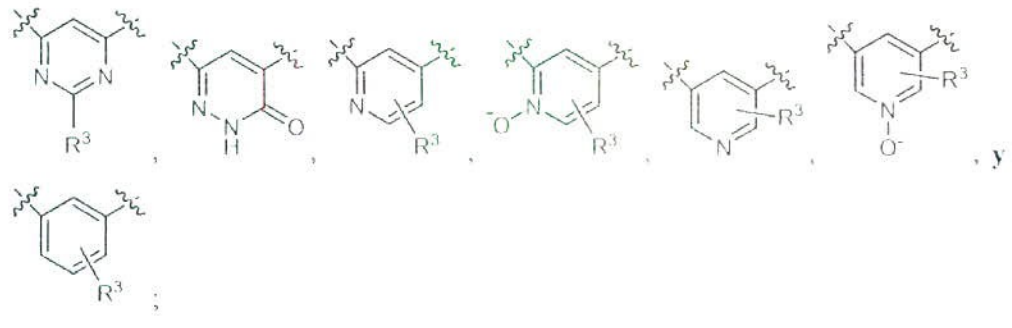
19. Compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tiene la fórmula (IVa):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde:



se selecciona independientemente del grupo constituido por:

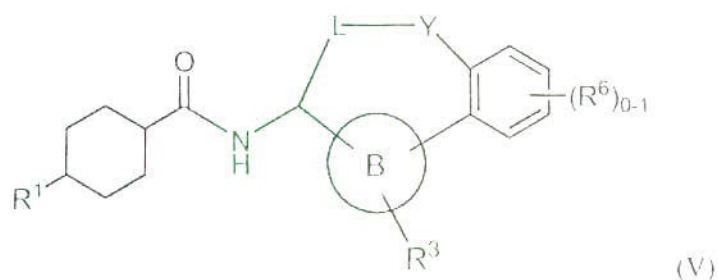


Y es independientemente -CONH- o NH;

R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: H, F, Cl y alquilo C_{1-4} ; y

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por: F, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , $CONH_2$ y $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}).

20. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque tiene la Fórmula (V):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

el anillo B se selecciona independientemente del grupo constituido por: imidazol y piridina; y

R^1 se selecciona independientemente del grupo constituido por: alquilo C_{1-4} y CH_2NH_2 .

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 and Province Line Road, Princeton, Nueva Jersey 08543-4000	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
AV. 82 No. 10 62 Piso 5	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 12.151.258

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones el cual esta totalmente sustentado en la descripción originalmente presentada, presento cambios en los ejemplos 89 y 92 de la descripción y correcciones en alguna estequiometria de las tablas 1-3.

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

Alvaro Correa Ordoñez
C.C. 79.143.366

Firma

Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001832

Bogotá D.C., Enero 09 de 2014 - 16:44:34

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	616868140	09/01/2013	120.066.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				~~128.000.00~~
				128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 9 de 2014 - 16:44:56

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 11403WOPCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2011/024305	International filing date (day/month/year) 10 February 2011 (10.02.2011)	Priority date (day/month/year) 11 February 2010 (11.02.2010)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 14 August 2012 (14.08.2012)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt09.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2011/024305	International filing date (day/month/year) 10.02.2011	Priority date (day/month/year) 11.02.2010
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/08 C07D498/08

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:
- ☒ Box No. I Basis of the opinion
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Hoepfner, Wolfgang Telephone No. +49 30 25901-337
---	--	--



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2011/024305

Box No. I

Basis of the opinion

1.

With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2.

☐

This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3.

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☐

in electronic form

b. (time)

☐

in the international application as filed

☐

together with the international application in electronic form

☐

subsequently to this Authority for the purposes of search

4.

☐

In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5.

Additional comments:

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.

Statement

Novelty (N)

Yes: Claims

1-20

No: Claims

Inventive step (IS)

Yes: Claims

1-20

No: Claims

Industrial applicability (IA)

Yes: Claims

1-20

No: Claims

2.

Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2011/024305

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2011/024305

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 99/15530 A1 (ABBOTT LAB [US]) 1 April 1999 (1999-04-01)
- D2 WO 2008/079836 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; WURTZ NICHOLAS RONALD [US]; PRIESTLEY EL) 3 July 2008 (2008-07-03)

Novelty

The document D1 discloses structurally different rapamycin analogues having nevertheless some structural elements in common with the compounds of claim 1 and their use in the treatment of various diseases and conditions other than thromboembolic disorders (see page 1, paragraph 1; page 5, Formula; claims).

The document D2 which is likewise assigned to the assignee of the current application discloses macrocyclic factor VIIa inhibitors from which the compounds of claim 1 structurally (*inter alia*) differ in that cycles "B" and "C" are linked by means of a single bond (see page 3, paragraphs 8-11; page 3, Formula (I); page 67, lines 22, 23; Examples; page 474, Table I).

In view of this prior art, novelty has to be acknowledged for the subject-matter of independent claims 1, 4, 11 and 18 and dependent claims 2, 3, 5-10, 12-17, 19 and 20.

Inventive step

Document D2 is deemed the closest prior art for the novel subject-matter, since it addresses the same technical field and since its compounds come structurally closer to the said subject-matter.

The major distinguishing feature between the novel subject-matter and D2 can be seen as the nature of the linker between cyclus "A" and the macrocyclus (amide vs. one single heteroatom) in combination with the fact that there are present in the macrocyclic structure two cyclic structures "B" and "C" which are linked to each other by means of a single bond.

The available data on file (see e.g. pages 117-119, Table 1) give rise to the assumption that the novel compounds of claim 1 may serve as solution to the *subjective* problem underlying the application (see description, page 1).

However, since these data are not suitable to show that this solution gives rise to technical advantages compared to D2 (see e.g. D2, page 103, Table 1), the *objective* problem underlying the novel subject-matter can merely be seen as the provision of *further* compounds useful for the treatment or prophylaxis of thromboembolic disorders.

The claimed solution to this very general problem was the modification of the compounds of D2 in order to arrive at the compounds of claim 1.

However, since this solution was not derivable from the prior art on file, either read alone or in combination; and since it is deemed surprising that of all things such modified compounds would likewise be useful for the treatment or prophylaxis of thromboembolic disorders, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of comprehensible technical progress.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Applicant's attention is drawn to the fact that an independent claim shall comprise all essential features of an invention. With the presence of 4 independent claims of the same category (1, 4, 11, 18) this is either not the case or 3 independent claims are redundant, since the subject-matter referred to by them is already comprised by the remaining independent claim (usually claim 1).