

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: Expediente N°. 13-199.504

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NOVEDOSOS DERIVADOS DE AZABENCIMIDAZOL CÍCLICO ACTIVOS COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS."

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref: P2013/000136

## RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y lo Contencioso Administrativo (CPACA), me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 14591, notificada por edicto desfijado 07 de mayo de 2015.

### 1. ANTECEDENTES

1.1. La presente invención fue radicada ante la SIC el 22 de agosto de 2013, con un total de 30 reivindicaciones.

1.2. La SIC expidió el primer y único examen de fondo, correspondiente al Oficio No. 10476 notificado por fijación en lista No. 034 del 26 de agosto de 2014, señalando que la presente invención carece de claridad y nivel inventivo.

1.3. Mediante escrito radicado el 19 de noviembre de 2014, se respondió oportunamente el requerimiento formulado, presentando un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 21 reivindicaciones.

1.4. El 31 de marzo de 2015 se expidió la Resolución 14591, por medio de la cual el Despacho resuelve negar la patente para la totalidad de las reivindicaciones patente por supuesta falta de nivel inventivo.

## 2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto** al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

## 3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la patentabilidad de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado del 19 de noviembre de 2014. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 7, 8 y 10;
- se eliminaron las opciones arilo y heteroarilo de Y en todas las reivindicaciones;
- en las Reivindicaciones 1 y 2 se limitaron las definiciones de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> según la antigua Reivindicación 8;
- en la Reivindicación 2 se limitó la opción (1) del grupo R<sup>a</sup> a halógeno;
- en la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 15) se eliminó la opción -fenilalquil C2-3-cicloalquilo C<sub>3-7</sub> de la definición de R<sup>1</sup>;
- la numeración de las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fue corregida según las modificaciones anteriores.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

3.2 a- El Despacho sostiene que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2010/036613 (D1) y US2010/0009992 (D2).

Particularmente, la SIC sostiene que D1 divulga derivados de benzimidazol activadores de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK), indicados para el tratamiento de enfermedades como la diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglicemia, entre otras, los cuales presentan un porcentaje de activación del complejo AMPK humano en el rango de 140-245%, y valores de  $EC_{50}$  en un rango entre 1-16 nM (D1: página 175, líneas 1-5).

El Despacho resalta que D1 se diferencia de la presente invención en que el compuesto divulgado en D1 consiste en que el anillo aromático es un azabenzimidazol en lugar de un benzimidazol, como en los compuestos reclamados, y tal diferencia permite obtener compuestos con porcentajes de activación del complejo AMPK humano entre 223-852% y valores de  $EC_{50}$  entre 0.3-47nM. Así, el problema técnico que la presente invención resuelve consiste en modificar los compuestos divulgados en D1 para hacerlos más eficientes en la activación de la AMPK.

No obstante, la SIC argumenta que D2 da a conocer compuestos que actúan como activadores de la proteína AMPK entre los cuales se encuentran derivados de azabenzimidazol (Tabla A, compuesto 7 y compuesto 18), particularmente el Compuesto 7, que presenta un núcleo de azabenzimidazol y exhibe un  $ED_{50}$  menor a 10 $\mu$ M, (D2: página 24, párrafo 151, tabla B). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia habría incluido el anillo piridina en los compuestos de D1 para así obtener la materia aquí reclamada.

b- En respuesta a mis argumentos presentados en respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho insiste que los compuestos reclamados no son radicalmente distintos a los de D1, pues presentan semejanza no solamente en el núcleo (anillo de imidazol fusionado a un anillo de seis miembros), sino en los sustituyentes del mismo. Adicionalmente, la SIC resalta que, si bien D1 no enseña ni sugiere la presencia de dicho heteroátomo, la persona medianamente versada en la materia conoce la relación de bioisosterismo existente entre los anillos de benceno y piridina.<sup>1</sup>

A su vez, el Despacho asevera que la definición de Y-Z en la Reivindicación 1 no está limitada a los grupos señalados, lo cual se hace evidente en los compuestos reclamados en la Reivindicación 17 así como en los ilustrados en los ejemplos de la Descripción, particularmente el compuesto del Ejemplo 3, que incluye un sustituyente tipo ácido carboxílico perteneciente a un grupo aromático, idéntico al encontrado en D1.

<sup>1</sup> George A. Patani and Edmond J. LaVoie, Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design, Chem. Rev., 1996, 96 (8), pp 3147-3176

De otra parte, la SIC sostiene que, si bien D2 ofrece una gran variedad de compuestos, en las modalidades preferidas de dicho documento se incluyen los Ejemplos 7 y 18 (D2: Tabla A, páginas 4-6), los cuales no solamente comparten el núcleo de azabenzimidazol de los compuestos reclamados, sino que también ilustran el patrón de sustitución de los sustituyentes equivalentes a  $R^2$  y  $R^4$ . Asimismo, el Despacho señala que, de acuerdo a lo planteado en los ejemplos de la Descripción y en las Reivindicaciones 17 y 19 de la presente invención, el hecho de que D2 corresponda a un anillo no es esencial para la materia reclamada.

Finalmente la SIC agrega que D2 fue seleccionado porque divulga el Compuesto 7 que comprende una alta potencia en la modulación de AMPK, dándole suficiente motivación a la persona medianamente versada en la materia para modificar los compuestos de D1 y llegar a la presente invención.

3.2. a- En primer lugar, respetuosamente llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, de manera que Y se limita a grupos cíclicos no aromáticos,  $R^1$  se limita a 12 diferentes sustituyentes, y  $R^2$  se encuentra limitado a halógeno.

b- Ahora bien, me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “problema-solución”, que utiliza la SIC según sus propios lineamientos expresados en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC).<sup>2</sup>

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”<sup>3</sup> (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

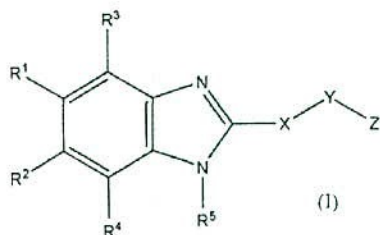
#### A- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Efectivamente, D1 puede ser considerado el estado de la técnica más cercano a la presente invención, en tanto éste divulga compuestos derivados de benzimidazol de Fórmula (I), útiles como activadores de AMPK para tratar enfermedades mediadas por dicha quinasa, como

<sup>2</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2012, sección 2.13.5.1 (disponible en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

<sup>3</sup> Ibídem

diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, desórdenes lípidos, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico y aterosclerosis:



Particularmente, D1 divulga 365 compuestos ejemplificados, donde todos comprenden grupos aromáticos en Y, en su mayoría ácido benzoico.

**B- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.**

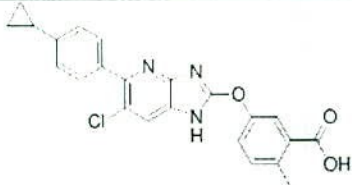
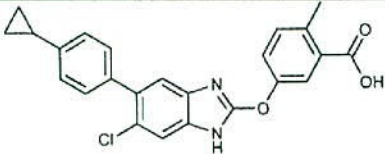
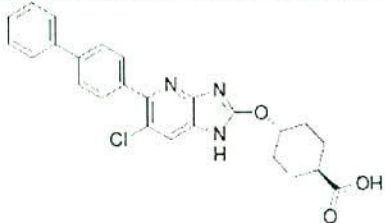
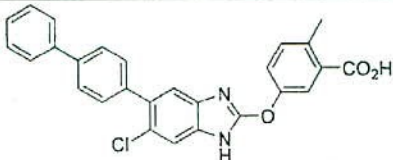
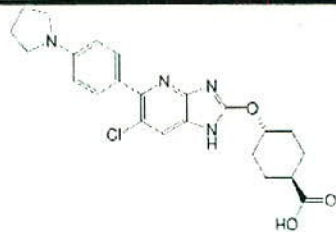
No obstante, existen diferencias significativas entre los compuestos reclamados en la presente invención y los compuestos divulgados en D1. Específicamente, los compuestos de la presente invención comprenden como grupo central una porción de imidazo[4,5-*b*]piridina, mientras que D1 comprende un grupo benzo[*d*]imidazol como núcleo. Adicionalmente, y dadas las modificaciones al Capítulo Reivindicatorio, los compuestos reclamados no comprenden un grupo aromático en la definición de Y (ahora limitado a cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-10</sub>, cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub> y cicloheteroalquenilo C<sub>2-10</sub>). Al respecto, me permito argumentar nuevamente que la persona medianamente versada en la materia entiende que dichas diferencias tienen repercusiones químicas evidentes sobre las propiedades de los compuestos desarrollados, como la polaridad, la polarizabilidad de la nube electrónica del heterociclo, la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno y la formación de sales ácidas.

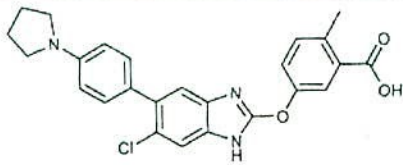
**C- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.**

Como lo mencione en el primer y único examen de fondo, y tal como lo reconoce el Despacho, la presente invención provee compuestos con una actividad mejorada sobre la activación de AMPK, mostrando particularmente un porcentaje de activación de AMP máxima del complejo 1 de AMPK humana entre 223-852% y valores de EC<sub>50</sub> entre 0.3-47nM, mientras que los compuestos de D1 comprenden porcentajes entre 140-245%, y valores de EC<sub>50</sub> en un rango entre 1-22nM.

Adicionalmente, al realizar una comparación entre los compuestos más cercanos de D1 y de la presente invención con datos divulgados, se evidencia aún más el hecho de que la presente invención provee compuestos más potentes en la activación de AMPK. Particularmente, el

Compuesto 3 de la presente invención muestra un porcentaje de activación **4.3 veces mayor** que el del Compuesto 230 de D1 (estructuralmente el más cercano) y un valor de EC<sub>50</sub> **9 veces menor**, demostrando así los efectos sorprendentes e inesperados del remplazo del grupo benzo[d]imidazol por un grupo imidazo[4,5-b]piridina. Posteriormente, el remplazo del grupo aromático en Y de D1 por un grupo cíclico no aromático como en la presente invención también significa una mejora en las propiedades de activación de AMPK, que se evidencia al comparar los Compuestos 29 y 30 de la materia reclamada con los Compuestos 1 y 231 de D1, respectivamente. En esta comparación se evidencia que el Compuesto 29 presenta un porcentaje **3.4 veces mayor** al Compuesto 1, más un valor de EC<sub>50</sub> menor; y el Compuesto 30 evidencia un porcentaje de inhibición **4.2 veces mayor** al Compuesto 231. Este análisis comparativo se muestra en la siguiente tabla:

| Compuestos comparados |                                                                                                      | % de activación de AMPK | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Presente invención    | <br>Compuesto 3   | 681                     | 1                     |
| D1                    | <br>Compuesto 230 | 160                     | 9                     |
| Presente invención    | <br>Compuesto 29  | 798                     | 7                     |
| D1                    | <br>Compuesto 1   | 238                     | 8                     |
| Presente invención    | <br>Compuesto 30  | 852                     | 24                    |

|    |                                                                                                        |     |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| D1 |  <p>Compuesto 231</p> | 203 | 7 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|

Por consiguiente, la presente invención no sólo provee compuestos más potentes en la activación de AMPK, sino que más específicamente provee compuestos con un aumento de 3 a 4 veces en el porcentaje de activación de AMPK y valores potencialmente más bajos de  $EC_{50}$ , en comparación con los compuestos de D1.

## D- Deducir el problema técnico objetivo.

En vista de las consideraciones anteriores, el problema técnico que pretende resolver la presente invención consiste en cómo modificar los compuestos de D1 para obtener compuestos activadores de AMPK con un porcentaje de activación significativamente mayor y  $EC_{50}$  potencialmente más bajo.

E- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Evidentemente, el arte previo citado por el Despacho no guiaría a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente la presente invención, ni considerando sus conocimientos generales. Al respecto, me permito resaltar que si bien la persona medianamente versada en la materia conoce la técnica del bioisosterismo para desarrollar otro tipo de moléculas, también es bien sabido en el campo químico y farmacéutico que dicha técnica es impredecible, pues los cambios bioisostéricos que se realicen no siempre terminan en resultados positivos (por ejemplo, toxicidad o inestabilidad aumentada). Además, también es bien sabido que los cambios bioisostéricos realizados en una línea de fármacos no son extrapolables a otra línea de fármacos diferente con el fin de obtener un resultado igual o similar. Así, se presentan una serie obstáculos sin superar, que son:

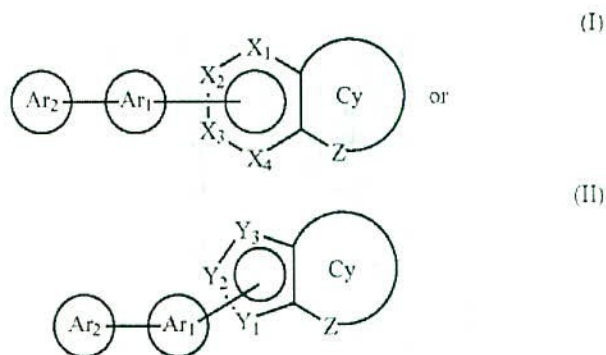
- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, con la simple lectura de D1 y sus conocimientos generales (como el bioisosterismo), haría remplazos en el grupo benzo[d]imidazol de D1 y no sobre otro grupo?
- si, por alguna razón, dicha persona supiera que hay que realizar modificaciones estructurales en el grupo benzo[d]imidazol de D1 y no otro ¿por qué reemplazaría

el carbono 4 del grupo benzo[*a*]imidazol y no otro carbono para conformar el grupo imidazo[4,5-*b*]piridina?

- si esta persona, de alguna manera, supiera que debe obtener un grupo imidazo[4,5-*b*]piridina y no otro biciclo ¿por qué, con base en D1 y sus conocimientos generales, reemplazaría los grupos aromáticos en Y de D1 por no aromáticos?
- ¿por qué dicha persona esperaría que los cambios anteriores resulten en un aumento del porcentaje de activación de AMPK y una potencial reducción del EC<sub>50</sub>?

En este punto, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece que se debe buscar un segundo documento del arte previo que lleve a la persona medianamente versada en la materia a obtener **de manera inmediata** la invención reclamada, y en caso de requerir experimentación adicional o corroboración de información, se entiende que el arte previo citado **no desvirtúa** el nivel inventivo de la presente invención.<sup>4</sup> Así, y dadas las preguntas sin resolver por D1, la persona medianamente versada en la materia se vería obligada a buscar un segundo documento en el arte previo que le permita responderlas de manera obvia y evidente.

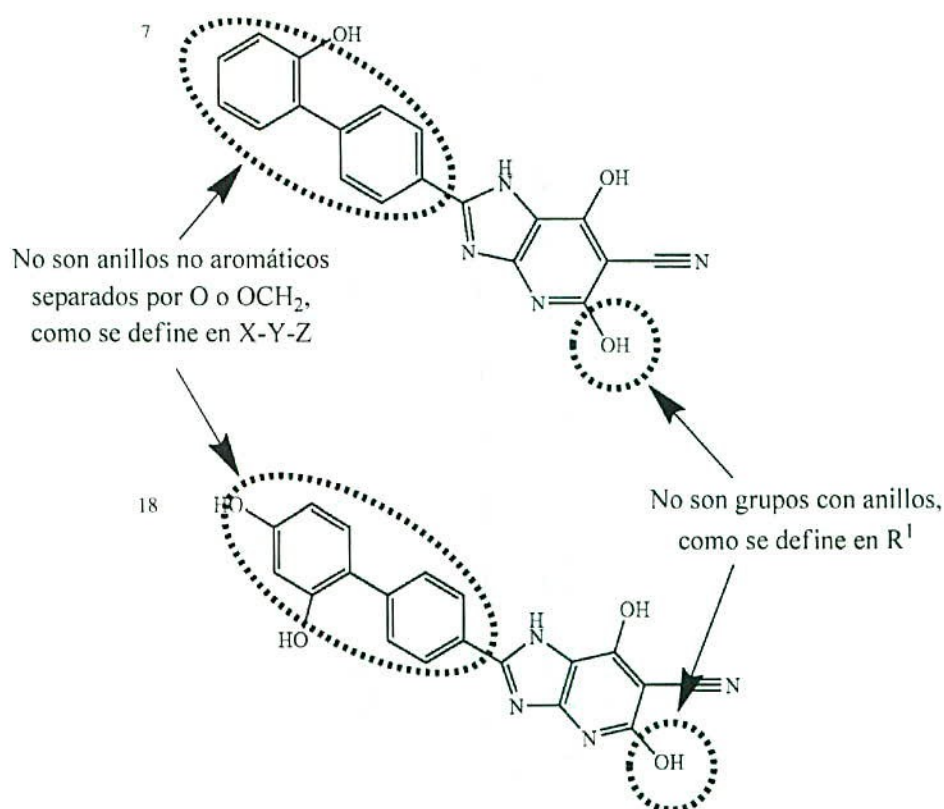
De esta manera, se encuentra D2, que divulga compuestos moduladores de AMPK para tratar diabetes, obesidad y cáncer, derivados de las Fórmulas I y II:



Específicamente, y como lo señala el Despacho, D2 presenta una tabla que comprende 22 compuestos representativos (Tabla A), entre los cuales se encuentran los Compuestos 7 y 18, que comprenden un grupo imidazo[4,5-*b*]piridina. Sin embargo, es preciso señalar que los compuestos de D2 no comprenden la sustitución por dos grupos que contengan anillos en su grupo central. Particularmente, ninguno de los 22 compuestos de la Tabla A de D2 comprenden un sistema de sustituyentes que contengan tanto el grupo R<sup>1</sup> como el grupo X-Y-Z de la presente invención en un mismo compuesto. De hecho, los Compuestos 7 y 18 de D2 comprenden un grupo bifenilo en la misma posición de X-Y-Z de la presente invención, que no se encuentra

<sup>4</sup> Ibídem., sección 2.13.2

comprendida dentro de la materia reclamada, y no incluyen un sustituyente  $R^1$  como se define en la presente invención. A continuación me permito resaltar dichas diferencias:



Compuestos 7 y 18 de D2

Adicionalmente, me permito resaltar que estos compuestos sólo corresponden a 2 de los 22 compuestos preferidos en D2, representando el 9.1% de todas las estructuras significativas del arte previo. De hecho, en la Tabla A predominan los grupos **indol** (8 compuestos – 36.4% de los compuestos), **quinolina** (4 compuestos – 18.2% de los compuestos), y **naftiridina** (4 compuestos – 18.2% de los compuestos). Adicionalmente, la Tabla B de D2 muestra la actividad biológica de los primeros 9 compuestos, entre los cuales no sólo el Compuesto 7 presenta una alta actividad (ED<sub>50</sub> de categoría III) sino que también lo hacen los compuestos 2, 3, 5 y 8. De estos últimos, los Compuestos 2 y 3 presentan un grupo **quinolina**, el Compuesto 5 presenta un grupo **indol**, y el Compuesto 8 presenta un grupo **naftiridina**, todos siendo los más relevantes según la Tabla A. Más aún, al considerar nuevamente la estructura de los compuestos 2 y 3 se hace evidente que estas estructuras comprenden un grupo bifenilo en la misma posición de  $R^1$  de la presente invención.

De esta manera, considerando las enseñanzas reales y evidentes de las Tablas A y B de D2, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada fijar su atención en el Compuesto 7 ni 18, sino que, por el contrario, se vería motivada a seleccionar otros bicíclos, preferiblemente el grupo quinolina, y además se vería motivada a considerar la eliminación de un grupo de sustituyentes que comprendan anillos.

Por consiguiente, y ahora considerando las enseñanzas evidentes de D2, no solo no se superan las dificultades de D1 y los conocimientos generales para llegar a la presente invención, sino que se plantean más interrogantes sin responder, como lo son:

- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia se fijaría en los Compuestos 7 y 18 de D2, si sólo representan menos del 10% de los compuestos relevantes de dicha anterioridad?
- ¿por qué dicha persona ignoraría el hecho de que existen por lo menos tres estructuras más relevantes en D2 (indol, quinolina y naftiridina) con la misma actividad moduladora de AMPK que el Compuesto 7?
- ¿por qué dicha persona omitiría de manera obvia la enseñanza de D2 respecto a la ausencia de los grupos X-Y-Z y R<sup>1</sup> como se definen en la presente invención?
- ¿por qué dicha persona omitiría el hecho de que D2 enseña los Compuestos 2 y 3, que comprenden un grupo bifenilo en R<sup>1</sup> y una alta modulación de AMPK, que sería más cercano a la presente invención?

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos<sup>5</sup>. Además, el MAP también establece que las invenciones tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>6</sup>. De manera similar, la Guía de la SIC establece que para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”<sup>7</sup> (énfasis fuera del texto). De esta manera, nada de lo establecido por el MAP o la Guía de la SIC sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos reclamados en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos con éxito y de manera obvia a partir del arte previo que cita el Despacho, mucho menos los resultados de los mismos.

Por el contrario la persona medianamente versada en la materia siguiendo las divulgaciones y enseñanzas obvias y evidentes del arte previo, habría modificado el grupo central de los

<sup>5</sup> Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

<sup>6</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 10.8.1.

<sup>7</sup> *Ibidem*, sección 2.13.2

compuestos de D1 por un grupo quinolina, pues D2 enseña 2 compuestos que (a) son a base de quinolina, uno de los grupos significativos de D2, (b) presentan los mismos grupos bifenilo que en D1 y (c) presentan alta modulación de AMPK. Además, y tal como lo enseña D1, dicha persona habría limitado los sustituyentes de X-Y-Z a un grupo -O-fenilo sustituido.

O bien dicha persona también podría haber remplazado el grupo central de D1 por un grupo indol (además de limitar X-Y-Z a un grupo -O-fenilo sustituido, como lo enseña D1), considerando que D2 enseña que casi el 40% de sus compuestos comprenden dicho grupo, y pueden presentar alta actividad sobre AMPK como el Compuesto 5. De hecho, esta segunda opción correspondería también a los cambios bioisostéricos mencionados por el Despacho, donde se remplazaría un nitrógeno del benzo[d]imidazol por un átomo de carbono:



Cualquiera de estas posibilidades habría alejado a la persona medianamente versada en la materia, pues nunca habría obtenido derivados de imidazo[4,5-b]piridina sustituidos por dos grupos con anillos ( $R^1$  y X-Y-Z) donde uno de ellos comprende únicamente anillos no aromáticos.

e- Nuevamente, acerca del análisis realizado por el Despacho, me permito señalar que la guía de la SIC establece que “*el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante*”. Así mismo, establece que “*el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante*”<sup>8</sup>. En el presente caso, es evidente que el análisis que realiza la SIC se encuentra en total contravía de las citadas disposiciones, puesto que no realiza un análisis de nivel inventivo objetivo y sin sesgos, toda vez que se puede apreciar a lo largo de la resolución aquí recurrida que el Despacho busca elementos aislados del arte previo que coincidan con las características estructurales de los compuestos aquí reclamados para desvirtuar su patentabilidad, especialmente en relación con D2, pues el Despacho:

(1) cita compuestos de D2 donde exista el grupo imidazo[4,5-b]piridina, sin

<sup>8</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.6.3

considerar las enseñanzas estructurales evidentes de tal anterioridad, donde los grupos principales de la Tabla A son indol, quinolina y naftiridina;

(2) omite el hecho de que existen otros 4 compuestos con actividad de categoría III en la Tabla B de D2 (Compuestos 2, 3, 5 y 8) los cuales además comprenden los grupos principales indol, quinolina y naftiridina enseñados en la Tabla A;

(3) ignora otras enseñanzas particulares de D2, como la presencia de únicamente un sustituyente con anillos sobre el grupo central;

(4) utiliza el concepto de bioisosterismo para hacer obvio el remplazo de benzo[b]imidazol por imidazo[4,5-b]piridina, sin considerar otros conocimientos generales del bioisosterismo, como su imposibilidad de predecible y extrapolable a cualquier fármaco; y

(5) no tiene en cuenta los grupos principales y las enseñanzas reales y evidentes de D2 para considerar cómo se aplicaría realmente el concepto de bioisosterismo.

También resulta importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los conjugados reclamados en la presente solicitud ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. De nuevo, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona el Examinador en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, lo cual no es aceptable de acuerdo con los lineamientos de la SIC.

En conclusión, de acuerdo con el análisis realizado en favor del nivel inventivo de la presente solicitud, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los compuestos aquí reclamados resultan ser no predecibles a partir del arte previo citado, lo cual, sumado al hecho de que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los compuestos de la presente invención de manera específica, sustentan la idea que la materia reclamada en la presente solicitud reviste nivel inventivo.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y lo Contencioso Administrativo (CPACA), solicito

respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

## 5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

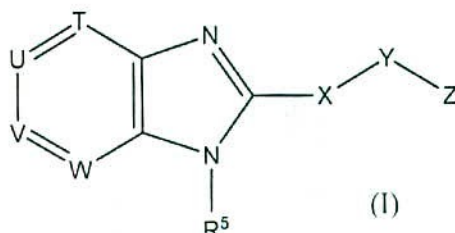
### ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago que cubre la tasa correspondiente a modificaciones voluntarias.
- Recibo de pago que cubre la tasa correspondiente a 8 reivindicaciones adicionales.

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

### (Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

T es N;

U es  $CR^1$ ;

V es  $CR^2$ ;

W es  $CR^4$ ;

X se selecciona entre:

- (1) -O-; y
- (2) -O-CH<sub>2</sub>-;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;
- (2) cicloalquenilo C<sub>3-10</sub>;
- (3) cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>; y
- (4) cicloheteroalquenilo C<sub>2-10</sub>;

en donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>;

Z se selecciona entre:

- (1) oxo;
- (2) -CF<sub>3</sub>;
- (3) -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-halógeno;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H;
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH; y
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;

en donde cada CH<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH y -NH<sub>2</sub>, en donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R<sup>c</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>;
- (2) -fenilo;
- (3) -fenil-alquínil C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>;
- (4) -fenil-alquínil C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- (5) -fenil-alquínil C<sub>2-3</sub>-cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>;
- (6) -fenil-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- (7) -fenil-cicloheteroalquilo C<sub>2-7</sub>;
- (8) -fenil-cicloheteroalquenilo C<sub>2-10</sub>;
- (9) -fenil-fenilo;
- (10) -fenil-heteroarilo;
- (11) -heteroarilo; y
- (12) -alquínil C<sub>2-6</sub>-fenilo;

en los que cada alquilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2) halógeno;
- (3) -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (4) -alquenilo C<sub>2-6</sub>;
- (5) -alquínilo C<sub>2-6</sub>;
- (6) -CN;
- (7) -CF<sub>3</sub>;
- (8) -OH;
- (9) -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (10) -NH<sub>2</sub>;
- (11) -NHalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (12) -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;
- (13) -Salquilo C<sub>1-6</sub>;
- (14) -SOalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (15) -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (16) -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (17) -NHC(O)alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (18) -SO<sub>2</sub>NHalquilo C<sub>1-6</sub>; y
- (19) -C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre:

- (1) hidrógeno;
- (2) -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (3)  $-CH_2CO_2H$ ; y
- (4)  $-CH_2CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1)  $-(CH_2)_m$ -halógeno;
- (2) oxo;
- (3)  $-(CH_2)_mOH$ ;
- (4)  $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ ;
- (5)  $-(CH_2)_mNO_2$ ;
- (6)  $-(CH_2)_mCN$ ;
- (7)  $-C_{1-6}$ alquilo;
- (8)  $-(CH_2)_mCF_3$ ;
- (9)  $-(CH_2)_mOCF_3$ ;
- (10)  $-O-(CH_2)_m$ -Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (11)  $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ ;
- (12)  $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ ;
- (13)  $-(CH_2)_m$ Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (14)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (15)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (16)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -arilo;
- (17)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -heteroarilo;
- (18)  $-(CH_2)_m$ Salquilo  $C_{1-6}$ ;
- (19)  $-(CH_2)_mS(O)$ alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (20)  $-(CH_2)_mSO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (21)  $-(CH_2)_mSO_2$ cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (22)  $-(CH_2)_mSO_2$ cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (23)  $-(CH_2)_mSO_2$ -arilo;
- (24)  $-(CH_2)_mSO_2$ -heteroarilo;
- (25)  $-(CH_2)_mSO_2NH$ alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (26)  $-(CH_2)_mSO_2NH$ cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (27)  $-(CH_2)_mSO_2NH$ cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (28)  $-(CH_2)_mSO_2NH$ -arilo;
- (29)  $-(CH_2)_mSO_2NH$ -heteroarilo;
- (30)  $-(CH_2)_mNHSO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;

17

- (31)  $-(CH_2)_mNHSO_2$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (32)  $-(CH_2)_mNHSO_2$ -cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (33)  $-(CH_2)_mNHSO_2$ -arilo;
- (34)  $-(CH_2)_mNHSO_2NH$ -heteroarilo;
- (35)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (36)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (37)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (38)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -cicloheteroalqueno  $C_{2-7}$ ;
- (39)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -arilo;
- (40)  $-(CH_2)_mN(R^j)$ -heteroarilo;
- (41)  $-(CH_2)_mC(O)R^f$ ;
- (42)  $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ ;
- (43)  $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$ ;
- (44)  $-(CH_2)_mCO_2H$ ;
- (45)  $-(CH_2)_mCOOH$ ;
- (46)  $-(CH_2)_mCO_2R^f$ ;
- (47)  $-(CH_2)_mOCOR^f$ ;
- (48)  $-(CH_2)_m$ cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (49)  $-(CH_2)_m$ cicloalqueno  $C_{3-7}$ ;
- (50)  $-(CH_2)_m$ cicloheteroalquilo  $C_{2-6}$ ;
- (51)  $-(CH_2)_m$ cicloheteroalqueno  $C_{2-6}$ ;
- (52)  $-(CH_2)_m$ arilo; y
- (53)  $-(CH_2)_m$ heteroarilo;

en los que  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-(CH_2)_{0.3}OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-N$ (alquil  $C_{1-6})_2$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$  ( $CH_3$ ),  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$ , fenilo,  $CH_2$ fenilo, heteroarilo y  $CH_2$ heteroarilo y en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-(CH_2)_{0.5}OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-N$ (alquil  $C_{1-6})_2$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-SO_2alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$ , fenilo,  $CH_2$ fenilo, heteroarilo y  $CH_2$ heteroarilo;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;

- (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (3) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- (4) -cicloalqueno C<sub>3-6</sub>;
- (5) -cicloheteroalquilo C<sub>2-6</sub>;
- (6) -cicloheteroalqueno C<sub>2-6</sub>;
- (7) arilo;
- (8) heteroarilo;
- (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-halógeno;
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH;
- (11) -NO<sub>2</sub>;
- (12) -NH<sub>2</sub>;
- (13) -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>);
- (14) -N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;
- (15) -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>H;
- (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (18) -CF<sub>3</sub>;
- (19) -CN;
- (20) -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y
- (21) -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>;

en los que cada CH<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en los que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos;

cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre:

- (1) halógeno;
- (2) oxo;
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN;
- (6) -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (7) -CF<sub>3</sub>;
- (8) -alquil C<sub>1-6</sub>-OH;
- (9) -OCH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Oalquilo C<sub>1-6</sub>;
- (11) -OCH<sub>2</sub>arilo;
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Salquilo C<sub>1-6</sub>;

- (13)  $-(CH_2)_rC(O)R^f$ ;
- (14)  $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$ ;
- (15)  $-(CH_2)_rCO_2H$ ;
- (16)  $-(CH_2)_rCO_2R^f$ ;
- (17)  $-(CH_2)_r$ cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (18)  $-(CH_2)_r$ cicloheteroalquilo  $C_{2-6}$ ;
- (19)  $-(CH_2)_r$ arilo; y
- (20)  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

en los que cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$  y heteroarilo, y en los que  $alquilo$ ,  $cicloalquilo$ ,  $cicloheteroalquilo$ ,  $arilo$  y  $heteroarilo$  están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$  y heteroarilo;

cada  $R^e$ ,  $R^g$  y  $R^h$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ; y
- (3)  $-O-alquilo$   $C_{1-6}$ ;

en los que el  $alquilo$  está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:  $-OH$ , oxo, halógeno,  $alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(alquilo$   $C_{1-6})$ , y  $-N(alquilo$   $C_{1-6})_2$ ;

cada  $R^j$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $alquilo$   $C_{1-6}$ ;
- (3)  $cicloalquilo$   $C_{3-6}$ ;
- (4)  $-C(O)R^i$ ; y
- (5)  $-SO_2R^i$ ;

en los que  $alquilo$  y  $cicloalquilo$  están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:  $-OH$ , oxo, halógeno,  $alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(alquilo$   $C_{1-6})$  y  $-N(alquilo$   $C_{1-6})_2$ ;

cada  $R^f$  y  $R^i$  se selecciona independientemente entre:

- (1)  $alquilo$   $C_{1-6}$ ;
- (2)  $cicloalquilo$   $C_{4-7}$ ;
- (3)  $cicloalquenilo$   $C_{4-7}$ ;

- (4) cicloheteroalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (5) cicloheteroalquenilo  $C_{3-7}$ ,
- (6) arilo; y
- (7) heteroarilo;

en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -alquilo  $C_{1-6}$ , -Oalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$  y heteroarilo;

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

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

T es N;

U es CR<sup>1</sup>;

V es CR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>4</sup>;

X se selecciona entre:

- (1) -O-; y
- (2) -O-CH<sub>2</sub>-;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;
- (2) cicloalquenilo  $C_{3-10}$ ;
- (3) cicloheteroalquilo  $C_{2-10}$ ; y
- (4) cicloheteroalquenilo  $C_{2-10}$ ;

en donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>;

Z se selecciona entre:

- (1) oxo;
- (2) -CF<sub>3</sub>;
- (3) -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-halógeno;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H;

27

- (6)  $-(CH_2)_nOH$ ; y
- (7)  $-(CH_2)_nSO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ;

en donde cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OH$  y  $-NH_2$ , en donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^c$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalqueno  $C_{4-10}$ ;
- (2) -fenilo;
- (3) -fenil-alquino  $C_2$ -alquilo  $C_{1-5}$ ;
- (4) -fenil-alquino  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (5) -fenil-alquino  $C_{2-3}$ -cicloheteroalquilo  $C_{2-10}$ ;
- (6) -fenil-cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (7) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (8) -fenil-cicloheteroalqueno  $C_{2-10}$ ;
- (9) -fenil-fenilo;
- (10) -fenil-heteroarilo;
- (11) -heteroarilo; y
- (12) -alquino  $C_{2-6}$ -fenilo;

en los que cada alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

$R^2$  se selecciona entre halógeno;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2) halógeno;
- (3) -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (4) -alqueno  $C_{2-6}$ ;
- (5) -alquino  $C_{2-6}$ ;
- (6)  $-CN$ ;
- (7)  $-CF_3$ ;
- (8)  $-OH$ ;
- (9) -Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (10)  $-NH_2$ ;
- (11)  $-N$ Halquilo  $C_{1-6}$ ;
- (12)  $-N$ (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>;
- (13) -Salquilo  $C_{1-6}$ ;
- (14) -SOalquilo  $C_{1-6}$ ;

- (15)  $-\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$ ;
- (16)  $-\text{NHSO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$ ;
- (17)  $-\text{NHC(O)alquilo C}_{1-6}$ ;
- (18)  $-\text{SO}_2\text{NHalquilo C}_{1-6}$ ; y
- (19)  $-\text{C(O)NHalquilo C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^5$  se selecciona entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $-\text{alquilo C}_{1-6}$ ;
- (3)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; y
- (4)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$ ;

cada  $\text{R}^a$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno;
- (2) oxo;
- (3)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ;
- (4)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ ;
- (5)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ ;
- (6)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ ;
- (7)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ;
- (8)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ;
- (9)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$ ;
- (10)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{Oalquilo C}_{1-6}$ ;
- (11)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)N}(\text{R}^j)_2$ ;
- (12)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(=N-OH)N}(\text{R}^j)_2$ ;
- (13)  $-(\text{CH}_2)_m\text{Oalquilo C}_{1-6}$ ;
- (14)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{cicloalquilo C}_{3-7}$ ;
- (15)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{cicloheteroalquilo C}_{2-7}$ ;
- (16)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{arilo}$ ;
- (17)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{heteroarilo}$ ;
- (18)  $-(\text{CH}_2)_m\text{Salquilo C}_{1-6}$ ;
- (19)  $-(\text{CH}_2)_m\text{S(O)alquilo C}_{1-6}$ ;
- (20)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$ ;
- (21)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{cicloalquilo C}_{3-7}$ ;
- (22)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{cicloheteroalquilo C}_{2-7}$ ;
- (23)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-\text{arilo}$ ;
- (24)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-\text{heteroarilo}$ ;

23

- (25)  $-(CH_2)_mSO_2N\text{Halquilo } C_{1-6}$ ;
- (26)  $-(CH_2)_mSO_2NH\text{cicloalquilo } C_{3-7}$ ;
- (27)  $-(CH_2)_mSO_2NH\text{cicloheteroalquilo } C_{2-7}$ ;
- (28)  $-(CH_2)_mSO_2NH\text{-arilo}$ ;
- (29)  $-(CH_2)_mSO_2NH\text{-heteroarilo}$ ;
- (30)  $-(CH_2)_mNHSO_2\text{-alquilo } C_{1-6}$ ;
- (31)  $-(CH_2)_mNHSO_2\text{-cicloalquilo } C_{3-7}$ ;
- (32)  $-(CH_2)_mNHSO_2\text{-cicloheteroalquilo } C_{2-7}$ ;
- (33)  $-(CH_2)_mNHSO_2\text{-arilo}$ ;
- (34)  $-(CH_2)_mNHSO_2NH\text{-heteroarilo}$ ;
- (35)  $-(CH_2)_mC(O)R^f$ ;
- (36)  $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ ;
- (37)  $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$ ;
- (38)  $-(CH_2)_mCO_2H$ ;
- (39)  $-(CH_2)_mOCOH$ ;
- (40)  $-(CH_2)_mCO_2R^f$ ;
- (41)  $-(CH_2)_mOCOR^f$ ;
- (42)  $-(CH_2)_m\text{cicloalquilo } C_{3-7}$ ;
- (43)  $-(CH_2)_m\text{cicloalquenilo } C_{3-7}$ ;
- (44)  $-(CH_2)_m\text{cicloheteroalquilo } C_{2-6}$ ;
- (45)  $-(CH_2)_m\text{cicloheteroalquenilo } C_{2-6}$ ;
- (46)  $-(CH_2)_m\text{arilo}$ ; y
- (47)  $-(CH_2)_m\text{heteroarilo}$ ;

en los que cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-(CH_2)_{0-3}OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  $-\text{Oalquilo } C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  $-\text{cicloalquilo } C_{3-7}$ , fenilo,  $CH_2\text{fenilo}$ , heteroarilo y  $CH_2\text{heteroarilo}$  y en el que el alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-(CH_2)_{0-3}OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  $-\text{Oalquilo } C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  $-SO_2\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  $-\text{cicloalquilo } C_{3-7}$ , fenilo,  $CH_2\text{fenilo}$ , heteroarilo y  $CH_2\text{heteroarilo}$ ;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $-\text{alquilo } C_{1-6}$ ;

- (3) -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;
- (4) -cicloalquenilo  $C_{3-6}$ ;
- (5) -cicloheteroalquilo  $C_{2-6}$ ;
- (6) -cicloheteroalquenilo  $C_{2-6}$ ;
- (7) arilo;
- (8) heteroarilo;
- (9)  $-(CH_2)_t$ -halógeno;
- (10)  $-(CH_2)_s$ -OH;
- (11)  $-NO_2$ ;
- (12)  $-NH_2$ ;
- (13)  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ );
- (14)  $-N$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;
- (15) -Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (16)  $-(CH_2)_qCO_2H$ ;
- (17)  $-(CH_2)_qCO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (18)  $-CF_3$ ;
- (19)  $-CN$ ;
- (20)  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ; y
- (21)  $-(CH_2)_sCON(R^c)_2$ ;

en los que cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en los que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos;

cada  $R^c$  se selecciona independientemente entre:

- (1) halógeno;
- (2) oxo;
- (3)  $-(CH_2)_rOH$ ;
- (4)  $-(CH_2)_rN(R^c)_2$ ;
- (5)  $-(CH_2)_rCN$ ;
- (6) -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (7)  $-CF_3$ ;
- (8) -alquil  $C_{1-6}$ -OH;
- (9)  $-OCH_2$ Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (10)  $-(CH_2)_r$ Oalquilo  $C_{1-6}$ ;
- (11)  $-OCH_2$ arilo;
- (12)  $-(CH_2)_r$ Salquilo  $C_{1-6}$ ;
- (13)  $-(CH_2)_rC(O)R^f$ ;

- (14)  $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$ ;
- (15)  $-(CH_2)_rCO_2H$ ;
- (16)  $-(CH_2)_rCO_2R^f$ ;
- (17)  $-(CH_2)_r$ cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (18)  $-(CH_2)_r$ cicloheteroalquilo  $C_{2-6}$ ;
- (19)  $-(CH_2)_r$ arilo; y
- (20)  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

en los que cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-alquilo C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo C_{3-7}$  y heteroarilo, y en los que  $alquilo$ ,  $cicloalquilo$ ,  $cicloheteroalquilo$ ,  $arilo$  y  $heteroarilo$  están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-alquilo C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo C_{1-6}$ , halógeno,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2alquilo C_{1-6}$ ,  $-cicloalquilo C_{3-7}$  y heteroarilo;

cada  $R^e$ ,  $R^g$  y  $R^h$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $-alquilo C_{1-6}$ ; y
- (3)  $-O-alquilo C_{1-6}$ ;

en los que el  $alquilo$  está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:  $-OH$ , oxo, halógeno,  $alquilo C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo C_{1-6}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(alquilo C_{1-6})$ , y  $-N(alquilo C_{1-6})_2$ ;

cada  $R^j$  se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno;
- (2)  $alquilo C_{1-6}$ ;
- (3)  $cicloalquilo C_{3-6}$ ;
- (4)  $-C(O)R^i$ ; y
- (5)  $-SO_2R^i$ ;

en los que  $alquilo$  y  $cicloalquilo$  están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:  $-OH$ , oxo, halógeno,  $alquilo C_{1-6}$ ,  $-Oalquilo C_{1-6}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(alquilo C_{1-6})$  y  $-N(alquilo C_{1-6})_2$ ;

cada  $R^f$  y  $R^i$  se selecciona independientemente entre:

- (1)  $alquilo C_{1-6}$ ;
- (2)  $cicloalquilo C_{4-7}$ ;
- (3)  $cicloalqueno C_{4-7}$ ;
- (4)  $cicloheteroalquilo C_{3-7}$ ;
- (5)  $cicloheteroalqueno C_{3-7}$ ;

(6) arilo; y

(7) heteroarilo;

en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heteroarilo;

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

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde X es -O-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y

(2) cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>;

en donde cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y

(2) cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>;

en donde cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que Z se selecciona entre:

(1) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H; y

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

en donde CH<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH y -NH<sub>2</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en el que cada R<sup>l</sup> se selecciona

27

independientemente entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (2) -fenil-cicloheteroalquenilo  $C_{2-10}$ ;
- (3) -fenil-fenilo; y
- (4) -fenil-heteroarilo;

en los que cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ; y

$R^2$  es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que  $R^1$  se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalquenilo  $C_{4-10}$ ;
- (2) -fenilo;
- (3) -fenil-cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (4) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (5) -fenil-fenilo;
- (6) -fenil-heteroarilo;
- (7) -heteroarilo; y
- (8) -alquinil  $C_{2-6}$ -fenilo;

en los que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno,  $CF_3$ , -OH, - $NH_2$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -Oalquilo  $C_{1-6}$ , -NHalquilo  $C_{1-6}$  y -N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, y en los que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ; y

$R^2$  se selecciona entre halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en el que cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ; y
- (2) -fenil-fenilo;

en los que cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ; y

$R^2$  se selecciona entre halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde  $R^4$  es hidrógeno o está ausente; y  $R^5$  es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

T es N;

U es  $CR^1$ ;

V es  $CR^2$ ;

W es  $CR^4$ ;

X se selecciona entre:

(1) -O-; y

(2) -O-CH<sub>2</sub>-;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y

(2) cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>;

en los que cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^b$ ;

Z se selecciona entre:

(1) oxo;

(2) -CF<sub>3</sub>;

(3) -alquilo C<sub>1-6</sub>;

(4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-halógeno;

(5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H;

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH; y

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;

en los que CH<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH y -NH<sub>2</sub>, y en los que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^c$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente entre:

(1) -cicloalqueno C<sub>4-10</sub>;

(2) -fenilo;

(3) -fenil-alquino C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>;

(4) -fenil-alquino C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

(5) -fenil-alquino C<sub>2-3</sub>-cicloheteroalquilo C<sub>2-10</sub>;

(6) -fenil-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

(7) -fenil-cicloheteroalquilo C<sub>2-7</sub>;

- (8) -fenil-cicloheteroalquenilo  $C_{2-10}$ ;
- (9) -fenil-fenilo;
- (10) -fenil-heteroarilo;
- (11) -heteroarilo; y
- (12) -alquil C<sub>2-6</sub>-fenilo;

en los que cada alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

$R^2$  se selecciona entre halógeno;

$R^4$  es hidrógeno; y

$R^5$  es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que:

T es N;

U es  $CR^1$ ;

V es  $CR^2$ ;

W es  $CR^4$ ;

X se selecciona entre:

- (1) -O-; y
- (2) -O-CH<sub>2</sub>-;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo  $C_{3-10}$ ; y
- (2) cicloheteroalquilo  $C_{2-10}$ ;

en los que cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^b$ ;

Z se selecciona entre:

- (1) oxo;
- (2) -CF<sub>3</sub>;
- (3) -alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-halógeno;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H;
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH; y
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>alquilo  $C_{1-6}$ ;

en los que cada CH<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , -OH y -NH<sub>2</sub>, y en los que cada alquilo está sin sustituir o

sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^c$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalqueno  $C_{4-10}$ ;
- (2) -fenilo;
- (3) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ;
- (4) -fenil-heteroarilo;
- (5) -fenil-cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- (6) -fenil-fenilo;
- (7) -heteroarilo; y
- (8) -alquino  $C_{2-6}$ -fenilo;

en los que cada alquino está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno,  $CF_3$ , -OH,  $-NH_2$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -Oalquilo  $C_{1-6}$ , -NHalquilo  $C_{1-6}$  y  $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ , y en los que cada cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

$R^2$  se selecciona entre halógeno;

$R^4$  es hidrógeno; y

$R^5$  es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que:

T es N;

U es  $CR^1$ ;

V es  $CR^2$ ;

W es  $CR^4$ ;

X es -O-;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y
- (2) cicloheteroalquilo  $C_{2-10}$ ;

en los que cada cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^b$ ;

Z se selecciona entre:

- (1)  $-(CH_2)_nCO_2H$ ;
- (2)  $-(CH_2)_nOH$ ; y

en los que cada  $CH_2$  está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$  y -OH;

$R^1$  se selecciona entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquilo  $C_{2-7}$ ; y
- (2) -fenil-fenilo;

en los que cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

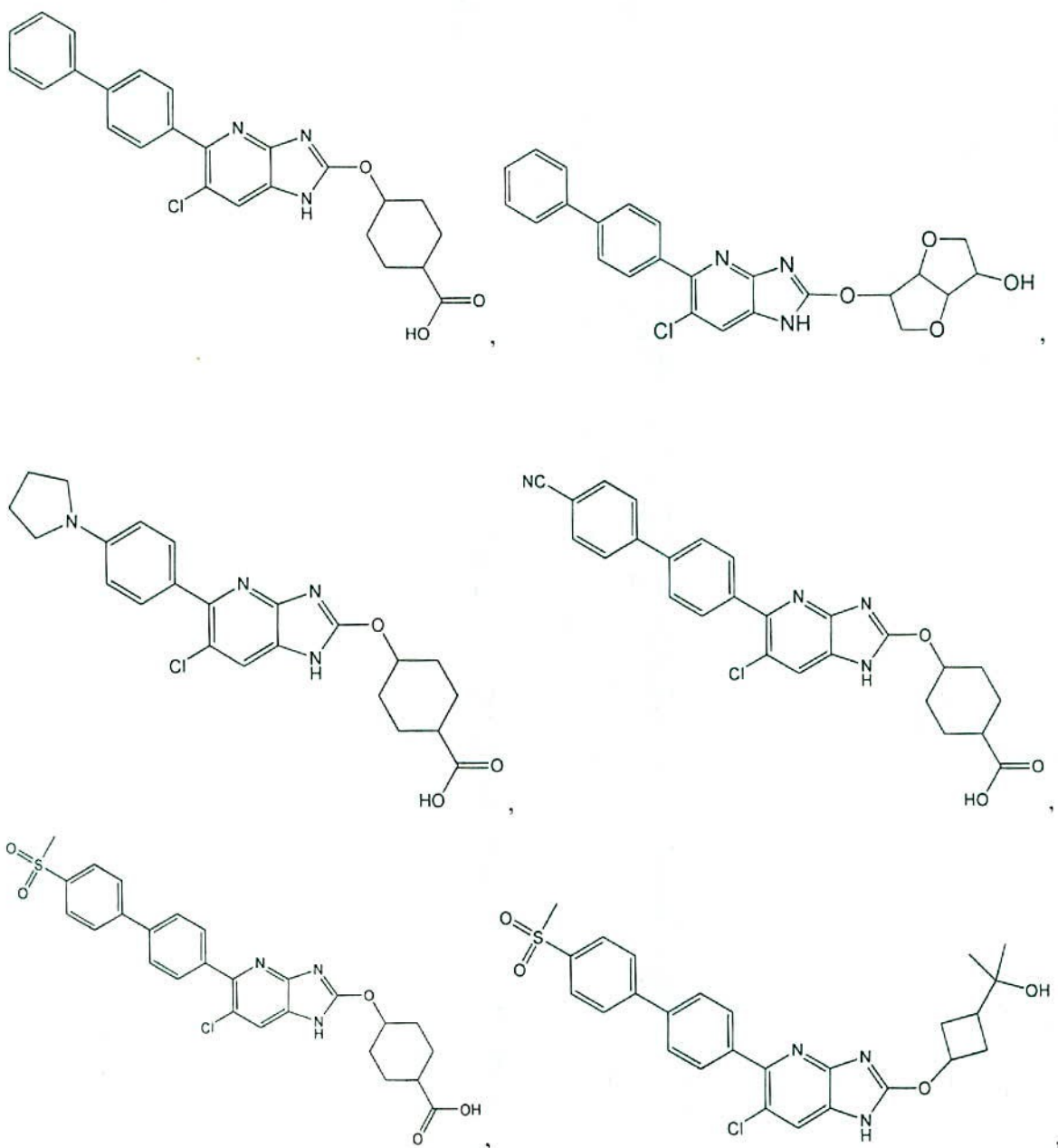
$R^2$  se selecciona entre halógeno;

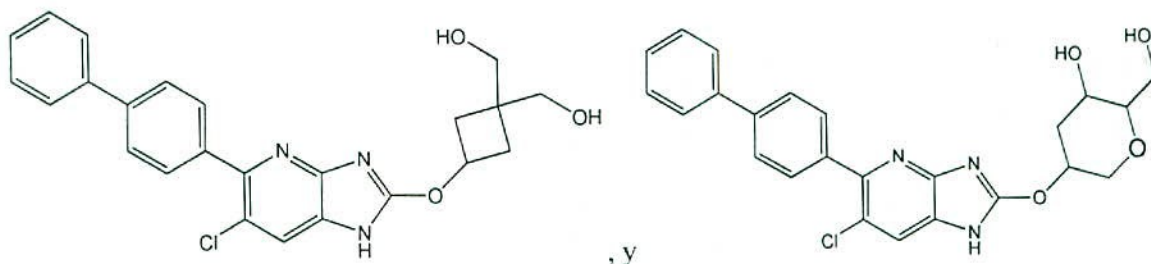
$R^4$  es hidrógeno; y

$R^5$  es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, seleccionado entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

T es N;

U es  $CR^1$ ;

V es  $CR^2$ ;

W es  $CR^4$ ;

X es -O-;

Y se selecciona entre cicloheteroalquilo  $C_{2-10}$ , en los que el cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre  $R^b$ ;

Z se selecciona entre:  $-(CH_2)_nOH$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquenilo  $C_{2-10}$ ;
- (2) -bifenilo; y
- (3) -fenil- heteroarilo;

en los que cada cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

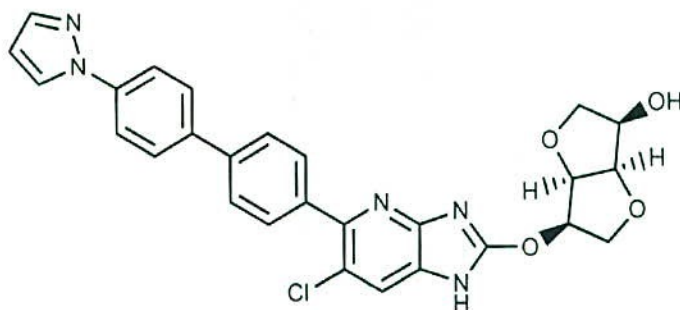
$R^2$  se selecciona entre halógeno;

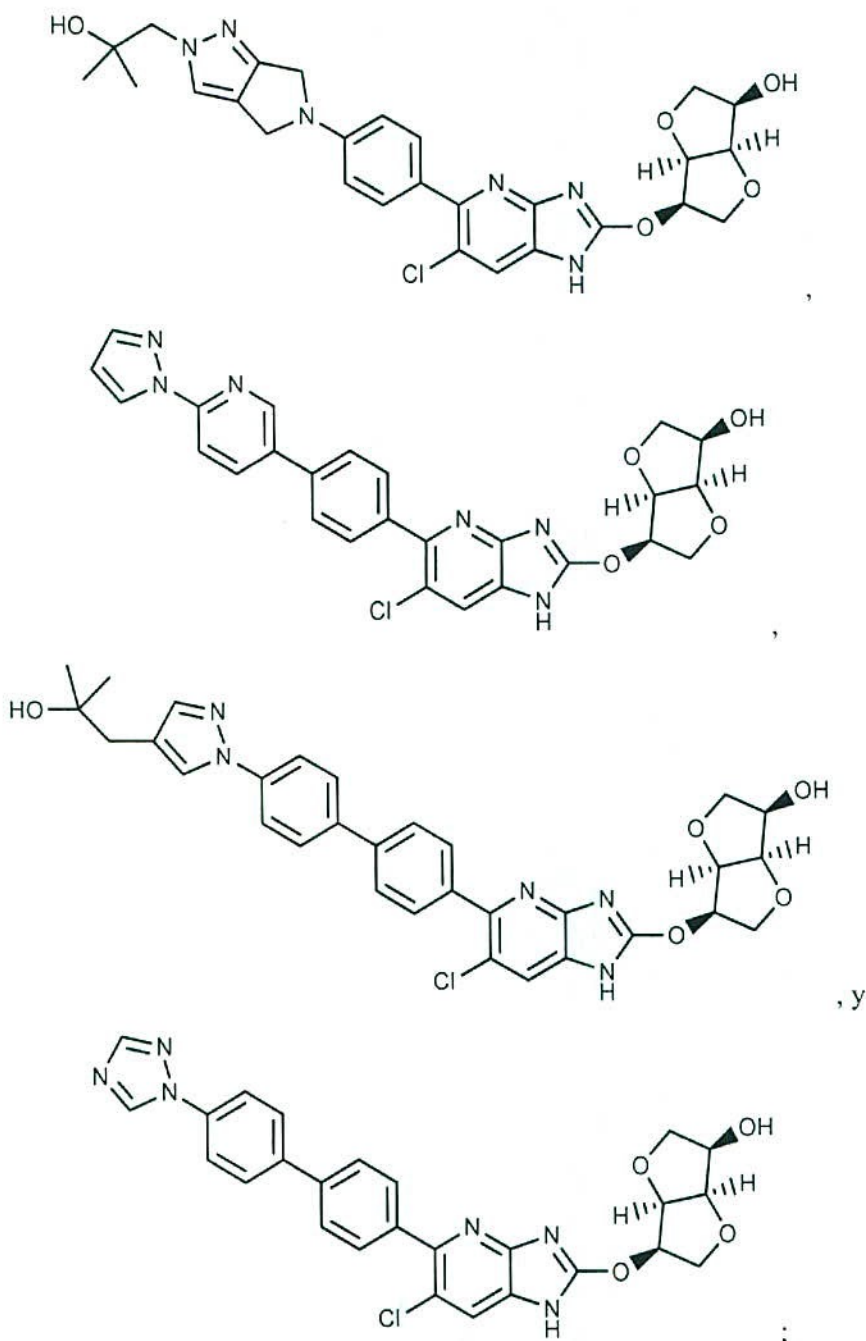
$R^4$  es hidrógeno; y

$R^5$  es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15, seleccionado entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un compuesto seleccionado de simvastatina, ezetimiba, taranabant y sitagliptina; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

\*\*\*\*\*

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

34

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

**No. 15 - 0057008**

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE &amp; ASOCIADOS

NI 830.122.870

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 609961612 | 22/05/2015 | 13.363.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                                                                               | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA |          | 132.000.00   | 132.000.00   |
|       |                                                                                                          |          |              | \$132.000.00 |

SON: \*\*CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-199504- -00006-0000**Fecha: 2015-05-22 16:27:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:00

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

35



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057030

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE &amp; ASOCIADOS

NI 830.122.870

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 609961612 | 22/05/2015 | 13.363.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| 7 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00    | 224.000.00   |
|                           |                                                                 |              | \$224.000.00 |

SON: \*\*DOSCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-199504- -00006-0000

Fecha: 2015-05-22 16:27:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

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

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

36

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

**No. 15 - 0057031**

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE &amp; ASOCIADOS

NI 830.122.870

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 609961612 | 22/05/2015 | 13.363.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO        |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00    | 32.000.00          |
|                           |                                                                 |              | <u>\$32.000.00</u> |

SON: \*\*TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-199504- -00006-0000**

Fecha: 2015-05-22 16:27:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01