

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

215-215
336

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloreda.com.co

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-000745- -00009-0000

Fecha: 2007-11-01 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 46

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIRAZINAS BETA-AMINO TETRAHIDROIMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS TETRAHIDROTHIAZOLO (4,3-A) COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETES".-Clase A61K 31/4985.-Expediente número 04-000.745.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 28 de Septiembre de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1499** en relación con los requisitos de (i) Claridad de la Solicitud y (ii) Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **Claridad:**

3.1 Claridad del Capítulo Descriptivo:

En relación con el requisito de claridad, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico inicialmente lo siguiente: "*El solicitante afirma que los compuestos exhibieron actividad para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa-IV con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . Estos ensayos no se encuentran sustentados, ni comparados con los previamente divulgados en el estado de la técnica*" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en la descripción de la solicitud bajo estudio sí se ha expuesto la metodología seguida para determinar la actividad inhibitoria de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) de los

compuestos objeto de la invención, tal como se enseña de la línea 24 de la página 13, a la línea 13 de la página 18, en donde se establece que:

"La utilidad de los compuestos de acuerdo con el presente invento, como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, puede demostrarse usando metodologías conocidas en la tecnología. **Las constantes de inhibición se determinan como sigue. Se emplea una prueba fluorométrica continua con el sustrato Gly-Pro-AMC**, que es escindido por DP-IV para liberar el grupo AMC fluorescente que se separa. **Los parámetros cinéticos que describen esta reacción son los siguientes:** $K_m = 50 \mu M$; $k_{cat} = 75 s^{-1}$; $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$. Una reacción típica contiene aproximadamente 50 pM de enzima, 50 μM de Gly-Pro-AMC y tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5, 0,1 mg/ml de ASB) en un volumen total de reacción de 100 μl . La liberación de AMC se vigila continuamente en un fluorómetro con placa de 96 pocillos, usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Bajo estas condiciones, se producen aproximadamente 0,8 μM de AMC en 30 minutos a 25 grados C. La enzima usada en estos estudio fue proteína humana soluble (excluyendo el dominio de transmembrana y la extensión citoplasmática) producida en un sistema de baculovirus (Bac-To-BAC, Gibco BRL). Las constantes cinéticas para la hidrólisis de Gly-Pro-AMC y PSG-1 demostraron corresponder a los valores publicados para la enzima nativa. Con el objeto de medir las constantes de disociación para los compuestos, se añadieron soluciones de inhibidor en DMSO a reacciones que contenían enzima y sustrato (la concentración final de DMSO es del 1%). **Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando las condiciones normales de reacción descritas antes.** Con el objeto de determinar las constantes de disociación (K_i), las tasas de reacción se adecuaron por regresión no lineal, a la ecuación de Michaelis-Menton (sic) para inhibición competitiva. Los errores en la reproducción de las constantes de disociación son menores del doble.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos exhibieron actividad para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa-IV en los ensayos mencionados, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . **Tal resultado indica la actividad intrínseca de los compuesto en uso como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV"** (resaltado y subrayado fuera de texto).

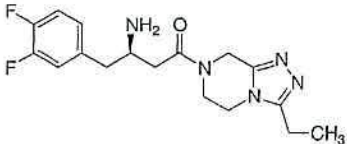
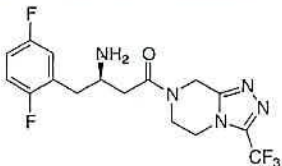
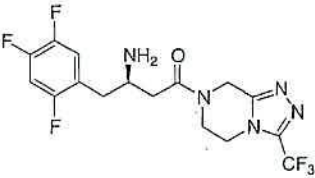
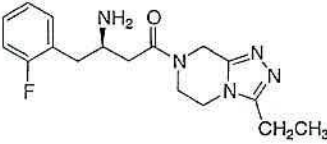
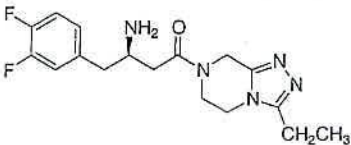
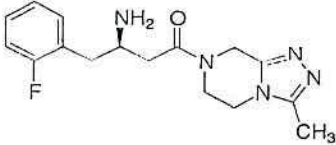
De conformidad con lo anterior, es completamente claro que los ensayos que demostraron la actividad inhibitoria de DP-IV de los compuestos de la presente solicitud sí poseen un sustento adecuado dentro de la descripción, toda vez que el solicitante expuso con suficiencia la metodología seguida para la determinación de la mencionada actividad, así como los materiales involucrados y las condiciones experimentales utilizadas, por lo que se puede afirmar que la persona versada en la materia que realice una lectura adecuada del texto de la solicitud, podrá reconocer sin problemas cual fue el

217
338
217

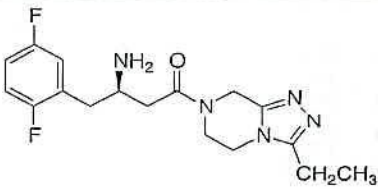
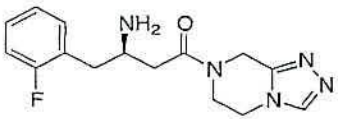
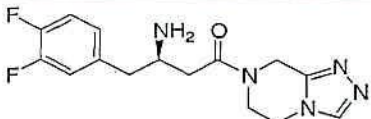
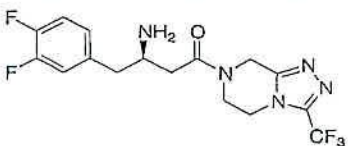
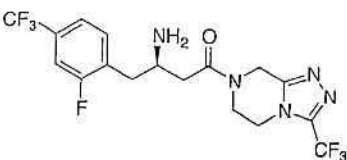
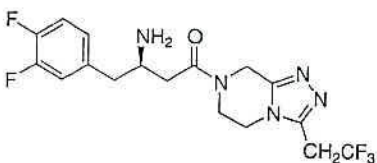
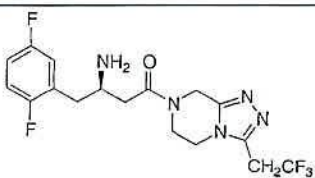
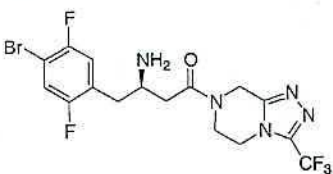
ensayo realizado para la determinación de la actividad alegada para los compuestos revelados, así como la forma de reproducir dicho ensayo.

Como complemento de lo anterior, me permito presentar la siguiente Tabla, en la cual el señor Examinador podrá encontrar el valor experimental de IC₅₀ para los compuestos específicos revelados en la nueva reivindicación 3 del capítulo reivindicatorio modificado, el cual se analizará más adelante, confirmando así no solo la actividad inhibitoria de DP-IV revelada, sino además que efectivamente los valores de inhibición se encuentran por debajo de 1 µM, tal como se señaló en la descripción.

Tabla 1: Datos de inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa-IV (IC₅₀).

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
	231
	27
	18
	260
	231
	185

218
218
339

	43
	965
	455
	128
	97
	530
	218
	148

Tal como se puede apreciar a partir de los datos comprendidos en la tabla arriba presentada, es claro que los compuestos reivindicados en la presente solicitud presentan la actividad inhibitoria descrita en el texto de la invención bajo estudio y, además, que los valores de IC_{50} para los mismos sí se encuentran por debajo de $1 \mu M$, tal como se afirma en la página 14 del capítulo descriptivo de la solicitud, demostrando así la claridad, suficiencia y concisión del texto presentado en cuanto a la actividad alegada y los ensayos realizados para su determinación.

219
219
340

Por otra parte, en su Concepto Técnico el señor Examinador señala que en la descripción *"No se encontraron ejemplos de las composiciones farmacéuticas tanto para los compuestos como sus asociaciones farmacológicas que demuestran las ventajas técnicas de los mismos"*.

Sobre este particular, me permito manifestar que a partir de una lectura cuidadosa del texto de la descripción, la persona versada en la materia sí puede encontrar referencias claras acerca de las composiciones farmacéuticas reclamadas en la presente solicitud, esto es, cuales son los componentes mínimos de tales composiciones, las proporciones de tales componentes y las formas de administración adecuadas para la elaboración de tales formulaciones, tal como se expone a lo largo del texto comprendido entre las páginas 20 a 26 de la descripción, en donde se establece, entre otras cosas, lo siguiente:

- (i) Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención (páginas 20 y 21 de la descripción);
- (ii) Las proporciones en peso entre el compuesto de la invención respecto a un segundo principio activo (página 21);
- (iii) Las vías de administración y las formas de dosificación más apropiadas de conformidad con el objeto de la invención (páginas 23 a 25); y
- (iv) Posología (páginas 25 y 26).

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que la descripción hecha en la solicitud acerca de la mejor manera para incorporar dentro de una composición farmacéutica los compuestos revelados en la presente invención, es suficientemente completa para ser comprendida a cabalidad por una persona versada en la materia, de forma tal que puede ejecutar estas indicaciones y obtener así una composición farmacéutica como la reclamada.

Por todo lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que la descripción de la presente solicitud cumple efectivamente con los requisitos señalados en el artículo 28 de la Decisión 486, toda vez que la divulgación realizada por el solicitante ha sido suficientemente clara y completa para su comprensión y ejecución por parte de una persona versada en la materia técnica, quien sabría como llevar a cabo la invención a partir de las enseñanzas contenidas en dicho texto.

220 20
341

3.2 Claridad del Capítulo Reivindicatorio:

En respuesta a las diversas objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1499** en relación con la claridad de las reivindicaciones de la invención bajo estudio, específicamente frente a las definiciones de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido modificado de conformidad con dichas observaciones con el fin de definir en forma más clara y precisa el objeto de la invención, así como también con el propósito de limitar el alcance de la misma y de hacerla perfectamente distinguible de las enseñanzas del estado de la técnica.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **debidamente autorizado por mi representado**, se ha reemplazado el capítulo reivindicatorio actualmente presentado por un nuevo capítulo compuesto por 10 reivindicaciones, cuyo sustento se relaciona en la siguiente Tabla:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Reivindicaciones 3, 6 y 9 actualmente presentadas y páginas 7 (líneas 18 a 26) y 8 (líneas 15 a 21) de la descripción.
2	Reivindicación 10 actualmente presentada y página 8 (líneas 23 a 24) de la descripción.
3	Es una selección de la materia reclamada en la Reivindicación 15 actualmente presentada y de los ejemplos de las páginas 39 a 51 de la descripción.
4, 5 y 6	Reivindicaciones 16, 18 y 19 actualmente presentadas.
7	Reivindicación 28 actualmente presentada.
8	Reivindicación 25 actualmente presentada y páginas 20 y 21 de la descripción.
9	Página 20, línea 14 de la descripción.
10	Página 20, líneas 10 y 11 de la descripción.

De acuerdo con lo anterior, es deseo del solicitante desistir voluntariamente de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 7, 8, 11-14, 17, 20-24, 26, 27 y 29 tal como se encuentran actualmente presentadas en el capítulo reivindicatorio objeto del examen realizado por el señor Examinador.

221 221
342

Ahora bien, de conformidad con las anteriores modificaciones, es completamente claro que mediante la cancelación de las reivindicaciones anteriormente mencionadas y la forma como se ha presentado el nuevo capítulo reivindicatorio, en el que se han definido plenamente los significados de los grupos sustituyentes preferidos, se han superado completamente todas las observaciones que al respecto se han presentado por parte del señor Examinador en su Concepto Técnico, ya que se ha definido el objeto de la invención de manera tal que resulta completamente claro para una persona versada en la materia interesada en las enseñanzas de la solicitud, así como también resulta claro hasta donde llega el alcance de la misma.

Finalmente, me permito resaltar que dichas modificaciones **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que las mismas se presentan con el fin de dar respuesta a las objeciones del señor Examinador y constituyen en sí mismas una limitación de la materia como se presentó inicialmente ante ese Despacho.

4. **Antecedentes técnicos:**

La presente invención se refiere a novedosos compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV (inhibidores DP-IV), los cuales son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima anteriormente mencionada, tales como la diabetes y, particularmente, la diabetes tipo 2, así como también a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos novedosos compuestos.

En la actualidad, se ha reconocido que existen dos formas de diabetes. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina, los pacientes producen poca o ninguna insulina. En la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina, los pacientes presentan con frecuencia concentraciones plasmáticas iguales o incluso superiores que las de los sujetos no diabéticos. Sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre la glucosa y el metabolismo de lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina y las concentraciones plasmáticas de insulina, aunque estén elevadas, son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a este agente.

La resistencia a la insulina no se debe principalmente a un número menor de receptores de insulina sino a un defecto posterior a la conjugación con receptores de insulina, que aún no se comprende. Esta resistencia a la respuesta a la insulina causa una activación insuficiente de la captación, oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo y una represión inadecuada, por parte de la insulina, de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de la glucosa en el hígado.

222
222
343

Los tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2, los cuales no han cambiado sustancialmente en mucho años, tienen limitaciones reconocidas. Aunque el ejercicio físico y las reducciones en la ingesta dietética de calorías mejora drásticamente la afección diabética, el cumplimiento de este tratamiento es altamente insatisfactorio debido a los estilos de vida sedentarios bien establecidos y al consumo excesivo de alimentos, especialmente de los que contiene cantidades elevadas de grasas saturadas.

En relación con los tratamientos convencionales, se sabe que el aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina mediante la administración de secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitidina), si bien puede causar concentraciones elevadas de insulina para estimular a los tejidos resistentes a insulina, puede dar lugar a concentraciones peligrosamente bajas de glucosa plasmática y a un aumento en el grado de resistencia a la insulina debido a las concentraciones plasmáticas aún mayores de esta hormona que pueden ocurrir. Por su parte, aunque las biguanidas pueden aumentar la sensibilidad a la insulina dando lugar a una cierta corrección de la hiperglucemia, pueden también inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea.

De otro lado, las glitazonas (agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma - RAPP), representan una clase de compuestos descritos más recientemente, con potencial para mejorar muchos síntomas de la diabetes de tipo 2, ya que aumentan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en tejido muscular, hepático y adiposo, resultando en una corrección parcial o completa de las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa sin que ocurra hipoglucemia, aunque con algunas de las glitazonas han ocurrido efectos secundarios graves, como por ejemplo, toxicidad hepática.

Por lo tanto, es claro que en el estado de la técnica aún persiste la necesidad de proporcionar novedosas alternativas para la prevención o tratamiento de la diabetes de tipo 2 que superen los efectos secundarios graves asociados con la administración de los compuestos convencionales conocidos para tal fin.

En este sentido, la presente invención surge como una respuesta altamente efectiva a estas necesidades, toda vez que los novedosos compuestos inhibidores de DP-IV revelados por la presente solicitud representan una alternativa ventajosa frente a los tratamientos tradicionales. En efecto, la utilidad de los inhibidores de DP-IV radica en el hecho de que la enzima DP-IV inactiva *in vivo* un par de sustancias conocidas como incretinas (específicamente PSG-1 y PIG), las cuales se producen cuando se consumen alimentos y estimulan la producción de insulina; por lo tanto, la inhibición de DP-IV resulta en una concentración mayor de insulina sérica gracias a la disminución de la inactivación de las incretinas. Adicionalmente, y como otra ventaja, teniendo en cuenta que las incretinas son producidas por el cuerpo solamente cuando se consumen alimentos, no se espera que la inhibición de DP-IV aumente la concentración de insulina

223
223
344

en momentos inapropiados, por ejemplo entre las comidas, lo que podría dar lugar a valores excesivamente bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia).

Por lo tanto, se espera que la inhibición de DP-IV realizada mediante los compuestos de la presente invención aumente la insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso asociado con el uso de secretagogos de insulina.

5. **Nivel Inventivo:**

Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se relaciona con novedosos compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV (inhibidores DP-IV), los cuales son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada esta enzima, tales como la diabetes y, particularmente, la diabetes de tipo 2, así como también a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos novedosos compuestos.

En este sentido, se puede afirmar que el problema enfrentado por la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico adecuado para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, es decir, no dependiente de insulina, que sea efectivo en la regulación de las concentraciones de insulina eficaces para vencer la resistencia a este agente y que al mismo tiempo presente la ventaja de disminuir alguno de los efectos secundarios relacionados con las terapias convencionales. La solución a este problema se proporciona con los novedosos compuestos **con actividad inhibidora de DP-IV** reclamados de acuerdo con la nueva reivindicación 1, los cuales eran completamente desconocidos en el estado de la técnica, son altamente eficaces en la inhibición de DP-IV y por tanto **no aumentan el riesgo de hipoglucemia** gracias a su mecanismo de acción, y con los que se pueden elaborar las composiciones farmacéuticas efectivas en la **prevención y tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2**.

Ahora bien, en su Concepto Técnico el señor Examinador establece que la presente invención carece de nivel inventivo con base en la existencia del documento **WO 97/30053 (D1)** el cual **"enseña compuestos pirazina tetrahidroimidazoles con la fórmula I (ver página 64), inhibidores de la actividad de farnesil transferasa con uso anticáncer"** (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito manifestar que resulta sorpresivo que de acuerdo con la opinión del señor Examinador, los compuestos objeto de la presente invención carezcan de nivel inventivo por la existencia de un documento que **se encuentra dirigido a solucionar un problema técnico, como lo es la inhibición de farnesil transferasa para el tratamiento contra el cáncer, completamente diferente al resuelto por la presente solicitud el cual, vale la pena recordar, es la inhibición**

de la enzima dipeptidil peptidasa-IV para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

Y resulta más sorpresivo aún, al considerar que **D1** llega a tal resultado **mediante compuestos que presentan diferencias estructurales significativas frente a los revelados por la presente invención, tanto, que los compuestos de dicho documento tienen actividad como agentes anticáncer, mientras que los de la solicitud resultan efectivos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2,** esto es, condiciones de naturaleza y mecanismos de acción completamente diferentes en el organismo humano.

En este sentido, resulta válido preguntar cómo podría una persona versada en la materia, enfrentada con la necesidad de proporcionar alternativas para el tratamiento de la **diabetes mellitus de tipo 2**, llegar en forma **obvia o evidente al resultado alcanzado por el solicitante a partir de las enseñanzas de una referencia dirigida a solucionar un problema técnico completamente diferente, como lo es la inhibición de la enzima farnesil transferasa para el tratamiento contra el cáncer.**

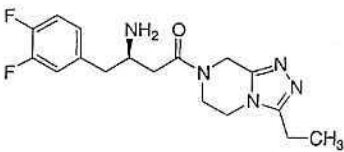
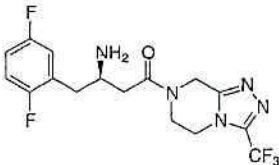
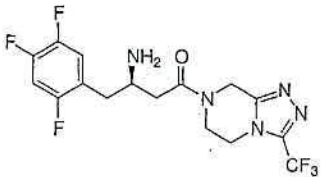
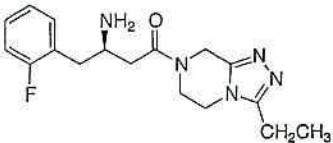
En efecto, tal como se puede apreciar en las páginas 1 y 2 de la referencia citada (de las cuales me permito anexar copia), se sabe que **la proteína Ras** es importante en la ruta de transducción de señales para el crecimiento celular normal y que **formas oncológicas de la misma se han encontrado en una amplia variedad de tipos de cáncer**, observaciones que sugieren que la intervención en la función de la transducción de señales mediadas por Ras puede ser útil en el tratamiento del cáncer. En este sentido, se expone en dicho documento que la invención allí revelada tiene por **objeto proporcionar compuestos que sean capaces de inhibir la actividad de la enzima farnesil transferasa**, para evitar la acción catalítica de dicha enzima en la reacción entre la proteína Ras y farnesil pirofosfato, que se da en el primer paso de la serie de modificaciones pos-transduccionales que sufre la proteína después de que ha sido producida en el ribosoma y liberada en el citosol, **con el fin de bloquear el crecimiento de los tumores mediado por Ras.**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que una persona versada en la materia, enfrentada con el problema de proporcionar una novedosa alternativa para el tratamiento de enfermedades en las que se encuentra implicada la dipeptidil peptidasa IV, específicamente la diabetes mellitus de tipo 2, **no recurriría a las enseñanzas del documento D1 como una fuente válida de información que le pudiera proporcionar alguna sugerencia para alcanzar tal objetivo**, toda vez que poco o nada podría extraer la persona versada en la materia para lograr la meta propuesta en la solicitud bajo estudio, a partir de una referencia dirigida a la inhibición de la enzima farnesil transferasa para evitar la expresión de la proteína Ras y así bloquear el crecimiento tumoral relacionado con dicha proteína.

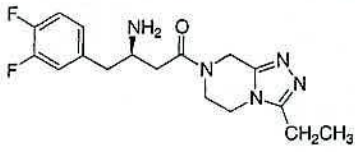
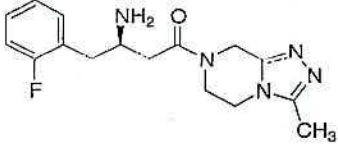
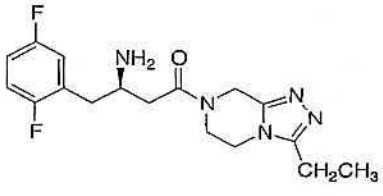
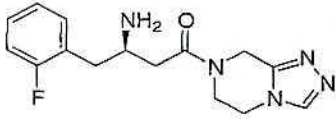
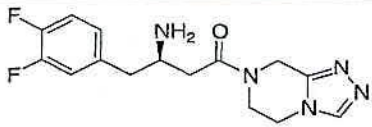
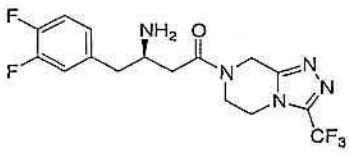
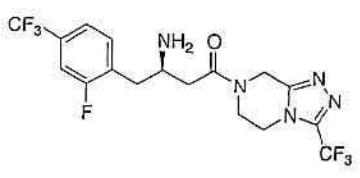
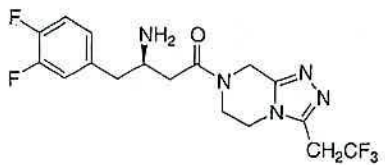
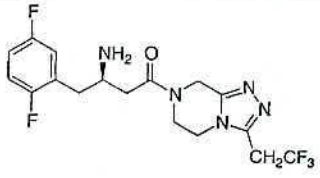
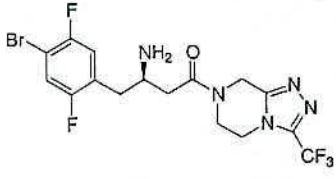
No obstante lo anterior, en su Concepto Técnico el señor Examinador ha manifestado que "El solicitante **debe demostrar** si el problema técnico planteado en esta solicitud como es la de obtener compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes inhibiendo la enzima dipeptidil peptidasa-IV, **se solucionará mediante las estructuras de la reivindicación 01** y si es así se solicita que sustente plenamente sus ventajas técnicas y su efecto inesperado **comparados con los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica** y que los compuestos poseen nivel inventivo" (resaltado fuera de texto).

Con el fin de corroborar que el problema técnico planteado en la solicitud bajo discusión ha sido efectivamente resuelto mediante la invención allí revelada, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a la Tabla 1 anteriormente presentada, en la cual se consignan los valores experimentales de IC₅₀ para los compuestos revelados en la presente invención, confirmando así no solo la actividad inhibitoria de DP-IV revelada, sino además que efectivamente los valores de inhibición se encuentran por debajo de 1 µM, tal como se señaló en la descripción.

Tabla 1: Datos de inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa-IV (IC₅₀).

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
	231
	27
	18
	260

226
347
225

	231
	185
	43
	965
	455
	128
	97
	530
	218
	148

348
227
348
227

Tal como se puede apreciar a partir de los datos comprendidos en la tabla arriba presentada, es claro que los compuestos reivindicados en la presente solicitud presentan la actividad inhibitoria descrita en el texto de la invención bajo estudio y, además, que los valores de IC_{50} para los mismos sí se encuentran por debajo de $1 \mu M$, tal como se afirma en la página 14 del capítulo descriptivo de la solicitud, demostrando así que constituyen una respuesta satisfactoria al problema técnico planteado.

Ahora bien, en relación con la afirmación expuesta por el señor Examinador, según la cual "se solicita que sustente plenamente sus ventajas técnicas y su efecto inesperado **comparados con los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica**", de forma respetuosa me permito señalar que dicha comparación frente a los compuestos divulgados previamente en el estado de la técnica citado, es decir, el documento **D1**, no tendría sentido técnico útil para el análisis del nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que no resulta comparable la actividad de compuestos inhibidores de la enzima farnesil transferasa con el fin de regular la expresión de la proteína Ras y así bloquear el crecimiento celular en tumores dependientes de dicha proteína, con la actividad de compuestos con capacidad inhibitoria de la enzima dipeptidil peptidasa-IV con el fin de reducir la inactivación que ésta enzima ejerce sobre ciertas incretinas específicas (PSG-1 y PIG) que estimulan la producción de insulina, aumentando la concentración sérica de ésta hormona sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y de esta forma, ser útil en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

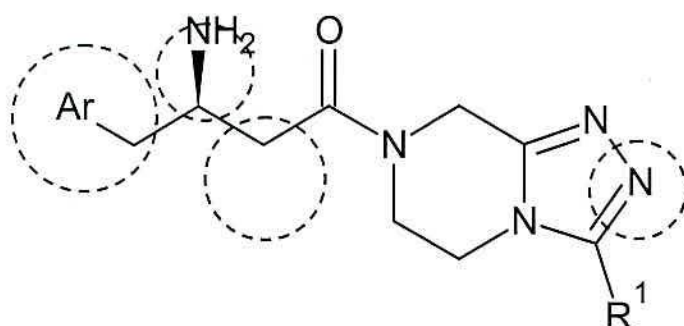
En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que las enseñanzas del documento **D1** no pueden ser consideradas relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, dado que al encontrarse dirigido a la solución de un problema técnico completamente diferente al abordado por el solicitante, no existe en dicha referencia sugerencia alguna que pudiera orientar a una persona versada en la materia a alcanzar el resultado logrado en la presente invención, y mucho menos, que lo hiciera en la forma obvia o evidente exigida por el artículo 16 de la Decisión 486 para poder establecer una falta de altura inventiva frente al estado de la técnica. De igual manera, se ha demostrado, tal como lo solicitó el señor Examinador, que los compuestos revelados en la invención sí son efectivos en la inhibición de la enzima DP-IV y, por tanto, constituyen una respuesta satisfactoria al problema planteado en la presente solicitud.

Por otra parte, el señor Examinador establece una comparación estructural entre los compuestos de fórmula I de **D1** y de la presente invención, de acuerdo con la cual "la única diferencia con **D2** (sic) **es que la solicitud presentada posee una cadena alquilarilo**" (resaltado fuera de texto).

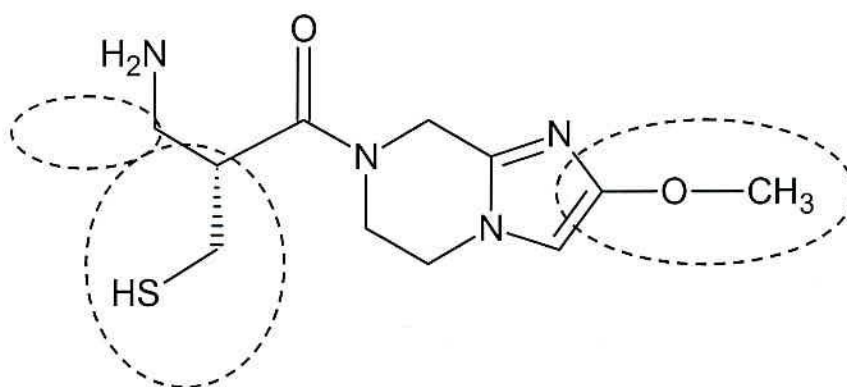
849
228
228

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador inicialmente al hecho de que, de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en atención a sus sugerencias, las diferencias estructurales entre los compuestos del documento citado y la presente invención son ahora aún más claras y significativas, tal como me permito señalar a continuación mediante la siguiente ilustración:

Compuesto Ib presente invención



Ib



Compuesto D1

De conformidad con la anterior gráfica comparativa, es completamente claro que existen al menos cuatro diferencias estructurales y estereoquímicas considerables entre los compuestos señalados, sobre las cuales se puede afirmar **radica la profunda diferencia en sus actividades farmacéuticas.**

En efecto, a partir de la comparación realizada, se aprecia que:

- (i) En los compuestos de fórmula Ib ahora reivindicados, **X corresponde únicamente a un átomo de nitrógeno (N) no sustituido** en el sistema de anillo heterocíclico presente en la molécula, mientras que en los compuestos

380
229
229

de **D1** corresponde a un átomo de carbono, el cual está adicionalmente sustituido por una multiplicidad de posibles grupos (posición R_6), **dentro de los cuales no se encuentra el grupo metoxi ($O-CH_3$) como un sustituyente directo sobre dicha posición en el anillo**, como erróneamente propone el señor Examinador en su estructura, máxime al considerar que en su Concepto Técnico, cuando explica las sustituciones que realizó sobre la estructura de **D1**, establece que " R^6 es **Aril alcoxi**", lo cual no corresponde ni con lo señalado en el Concepto Técnico para la molécula resaltada, ni con lo expuesto en la descripción y la reivindicación 1 de dicho documento, en donde no existe posibilidad alguna para tener un átomo de oxígeno unido directamente al carbono del anillo heterocíclico enlazado a R_6 .

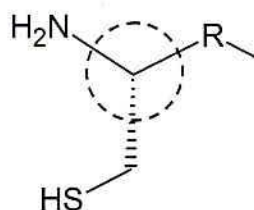
Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en la reivindicación 1 de **D1** (página 64 de dicha referencia, copia anexa) se expone que "*cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, es H, $-C(O)NHCHR_{13}CO_2R_{14}$, o alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, cicloalqueno, cicloalqueno alquilo inferior, arilo, arilo alquilo inferior, heterociclilo, o heterociclilo alquilo inferior sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es...*" (resaltado fuera de texto, traducción libre). De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que el sustituyente R_6 no corresponde a ningún grupo alcoxi que se pueda enlazar directamente con el anillo heterocíclico, más aún, que no existe ningún grupo aril alcoxi que se una directamente al anillo y que las posibilidades de sustitución mediante grupos alcoxi corresponde a sustituciones sobre los grupos sustituyentes anteriormente transcritos que sí están unidos directamente **a un átomo de carbono del heterociclo**.

Con el fin de corroborar las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las copias anexas de las páginas 11 a 23 de la referencia citada, en las que se representan las estructuras de 64 compuestos de acuerdo con las enseñanzas de dicho documento y en las que se ha resaltado el hecho de que, para todos esos compuestos, no existe una sustitución de carácter alcoxi, específicamente metoxilo ($-O-CH_3$) para el grupo R_6 , así como que el mismo grupo está unido invariablemente a un átomo de carbono del anillo heterocíclico de dichas moléculas. Finalmente, me permito señalar que lo que sí es enseñado en tales estructuras es la posibilidad de tener un arilo unido directamente al anillo heterocíclico, en donde dicho arilo se encuentra adicionalmente sustituido en una de sus posiciones por un grupo metoxilo.

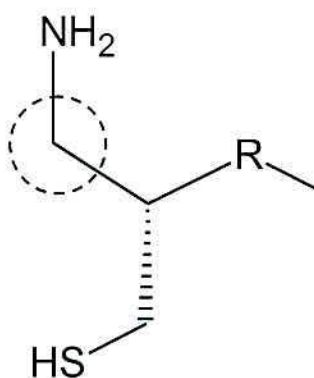
- (ii) En conexión con lo anterior, resulta pertinente señalar que en todos los compuestos de la referencia D1 existe un grupo tiol, principalmente

BSI
230
230

metilentiol ($-\text{CH}_2-\text{SH}$) con una estereoquímica definida, unido al carbono que está unido a su vez al grupo amino terminal (sobre la estructura de la fórmula I de **D1**, el nitrógeno sustituido por R_2 y R_3 , en donde R_2 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno), es decir, un grupo:



y no el grupo:



tal como el sugerido por el señor Examinador en la estructura obtenida después de realizar las sustituciones pertinentes sobre la fórmula general I de **D1**, en el que claramente fue incluido un grupo $-\text{CH}_2-$ sobrante (encerrado en la línea punteada).

Por el contrario, en los compuestos de la presente invención **no existe ningún grupo tiol en la estructura de la fórmula Ib, el grupo amino tiene una estereoquímica específica no señalada en D1 y se ubica sobre un átomo de carbono de carácter metilénico ($-\text{CH}_2-$) que es adyacente a otro átomo de carbono metilénico que correspondería al átomo de carbono de D1 que está sustituido tanto por el grupo amino, como por el grupo tiol.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a las estructuras de las páginas 11 a 23 de la referencia citada, en las que se ha resaltado el hecho de que, para todos los compuestos explícitamente señalados, el grupo tiol está presente, se encuentra unido a un átomo de carbono que también está unido directamente a un grupo amino terminal y que ése átomo de carbono corresponde a un carbono de naturaleza quiral, todas éstas características estructurales **que no se hacen parte de los compuestos revelados por la presente invención.** Finalmente, me

352
123
231

permito señalar que en aquellos casos en los que no se enseña el grupo metilentiol, el átomo de azufre se encuentra involucrado en la formación de un anillo heterocíclico o de dos puentes disulfuro, pero siempre está presente dicho átomo de azufre.

- (iii) Para concluir con esta comparación estructural, me permito señalar que la **"cadena alquilarilo"** resaltada por el señor Examinador como **única** diferencia estructural entre los compuestos de **D1** y los de la presente invención, no corresponde a un cadena de naturaleza sustituyente, sino que el radical Arilo presente en uno de los extremos de la molécula está unido a un átomo de carbono metilénico que hace parte constitutiva de la cadena alifática de **cuatro átomos de carbono que siempre está presente en la estructura revelada**, ubicada entre el sistema de anillos heterocíclico y el radical Arilo en mención.

En este sentido, el señor Examinador podrá apreciar en las copias de las estructuras de las páginas 11 a 23 de **D1**, que cuando existe una cadena alifática entre el sistema heterocíclico y el grupo amino terminal de tales sustancias, dicha cadena es de dos átomos de carbono, por lo tanto, la diferencia estructural es aún mayor de la señalada en su Concepto Técnico.

Con base en la comparación anteriormente realizada, me permito manifestar que se ha demostrado en forma contundente que existen **numerosas diferencias estructurales entre los compuestos de fórmula I de D1 y los compuestos de fórmula Ib de la presente invención, diferencias que no podrían resultar apreciables en forma evidente por una persona versada en la materia basada en D1 y que sustentan las diferencias en actividad que se presentan entre los mismos, corroborando así que la actividad inhibitoria de DP-IV de los compuestos de la solicitud bajo estudio es completamente sorprendente e inesperada frente a las enseñanzas del estado de la técnica citado.**

6. **Enseñanzas del Manual Andino**

En relación con la evaluación del requisito de nivel inventivo realizada para la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a un aparte específico del Manual Andino de Patentes, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establece bajo el acápite "Nivel Inventivo" un aspecto que puede aplicarse perfectamente en el presente caso. En efecto, el mencionado Manual establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o **trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**. Por ejemplo, en el área química el estado de la técnica más cercano puede ser aquél que describa un producto **estructuralmente semejante**

232
232
232

al producto de la invención o un uso o actividad semejante al de la invención”¹
(resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos anteriormente presentados, es claro que la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo partiendo de las enseñanzas de un documento que (i) **no se encuentra dirigido a solucionar el mismo problema técnico**, (ii) **no presenta compuestos con la misma actividad** de los revelados por la presente solicitud, y (iii) **describe productos con diferencias estructurales significativas** frente a los compuestos reclamados, es decir, el señor Examinador ha considerando una referencia que no constituye una anticipación relevante de la materia objeto en cuestión para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, y a partir de la cual es claro que no se podría llegar a la solución propuesta por el solicitante, y mucho menos, en forma obvia o evidente.

Por todo lo anterior, se ha demostrado en forma contundente que la presente solicitud **sí posee el nivel inventivo requerido** frente a las enseñanzas del documento citado como estado de la técnica más cercano, toda vez que para una persona versada en la materia, que tomara como base la materia descrita en tal referencia, resultaría imposible desarrollar un compuesto químico con actividad inhibitoria de DP-IV como el enseñado por el solicitante dado que, tal como se ha señalado anteriormente, este documento se encuentra dirigido a la solución de un problema técnico completamente diferente al abordado en la invención bajo estudio, no revela ni sugiere la existencia de estructuras químicas al menos cercanas a las descrita y mucho menos que las mismas posean la actividad ya ampliamente mencionada, ni proporciona información técnica que pudiera ser considerada como relevante para permitir una derivación evidente u obvia de la misma, tal como lo exige la legislación andina para considerar que una solicitud de patente no cumple con el requisito de altura inventiva.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones, tal como han sido modificadas y presentadas junto con este memorial, sí cumplen con el requisito de claridad y nivel inventivo exigidos y, por tanto, la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Como un hecho adicional que permite corroborar los argumentos expuestos anteriormente tendientes a realzar la novedad y el nivel inventivo del objeto de la presente invención, me permito dirigir nuevamente la atención de ese Despacho al hecho de que, tal como lo mencioné en mis memoriales de 10 de Octubre y 18 de Diciembre de 2006, la patentabilidad de solicitudes correspondientes a la presente solicitud ha sido reconocida y aceptada por parte de **Perú y Ecuador**, esto es, en países que al igual que Colombia comparten la misma legislación Andina en materia de Patentes, como patente Peruana No.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 77.

237
293
354

4274 concedida el 21 de Abril de 2006 y patente Ecuatoriana No. IP06-1854, concedida el 11 de Septiembre de 2006. Adicionalmente, me permito resaltar que la correspondiente solicitud en Chile también ha sido concedida como patente Chilena No. 42.751 el 27 de Julio de 2006.

En conexión con lo anterior, el solicitante reconoce que cada país es independiente de conceder o negar una solicitud de patente, luego de la realización del estudio de fondo. Sin embargo, el hecho de que los expertos de las oficinas de Ecuador y Perú hayan considerado que los compuestos inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidas-IV reivindicados, poseen la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial requeridas para gozar del privilegio de patente solicitado, es **un indicio que resulta mas que razonable a la hora de evaluar** si la invención cumple con los requerimientos de patentabilidad exigidos, máxime cuando la concesión se ha realizado en estados que deben cumplir con la misma Legislación Andina que debe respetar Colombia.

Finalmente, se debe tener en cuenta que el hecho de que haya sido concedida la misma materia objeto de la presente invención en otros países, no constituye una intromisión en la soberanía de un país, sino que es una herramienta más para ser empleada en la evaluación de la patentabilidad de una solicitud que se encuentra bajo estudio. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar estos hechos como relevantes para conceder el privilegio solicitado.

8. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 07-83.539, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del texto completo del capítulo reivindicatorio ahora modificado correspondiente a las páginas 53 a 60, que reemplaza al texto actualmente estudiado, en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas; y
- (iii) Copia informal de las páginas 1, 2, 11 a 23, 64 y 65 de la patente **WO 97/30053** citado como único documento relevante del estado de la técnica, en las cuales se han resaltado algunos apartes con el fin de complementar la discusión aquí presentada.

9. Finalmente, me permito informar ante ese Despacho que con la presentación del presente memorial y en virtud de lo establecido en el artículo 122 del Código de Procedimiento Civil estoy **renunciando al termino** que por ley se concede a mi favor para dar respuesta al Concepto técnico emitido por esa Entidad según lo establecido el artículo 45 de la Decisión 486, 2000, el cual vencería el **26 de Diciembre de 2007**.

Lo anterior con el objeto de que se proceda a estudiar la presente respuesta de manera inmediata.

234
234
355

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **01 NOV 2007**
Ante mí **PABLO MENDEZ BARAJAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparacionaron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
Ricaurte
quien (es) exhibió (eron) la (s) C.C.
LC = 39.690.713
+ p# 53-215
y declaró (aron) que la (s) firma (s) que aparece (n) en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firmó esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



237
235/6
356

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 83,539
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-000745- -00009-0000

Fecha: 2007-11-01 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 46

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999515	10/10/2007	6,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

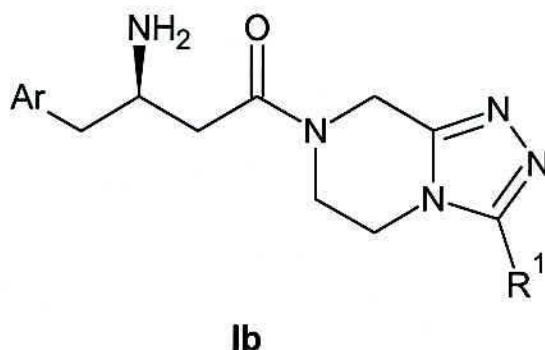
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

236
357
236

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

Ar se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) fenilo,
- (2) 2-fluorofenilo,
- (3) 3,4-difluorofenilo,
- (4) 2,5-difluorofenilo,
- (5) 2,4,5-trifluorofenilo,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo y
- (7) 4-bromo-2,5-difluorofenilo; y

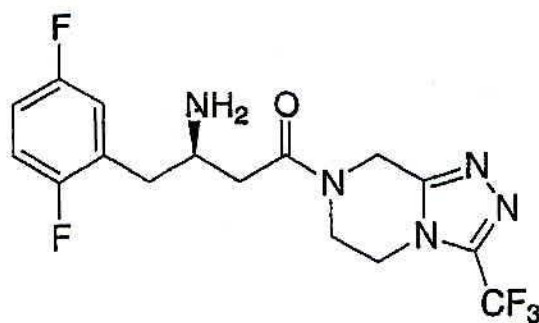
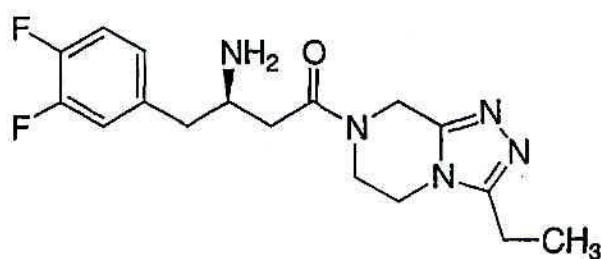
R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

23x
3x8
23x

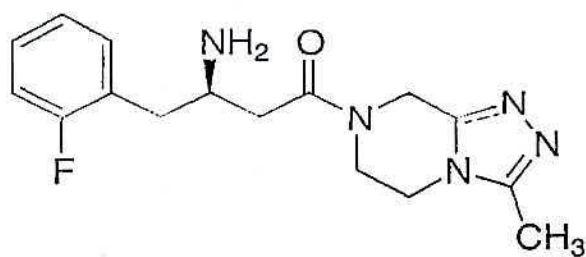
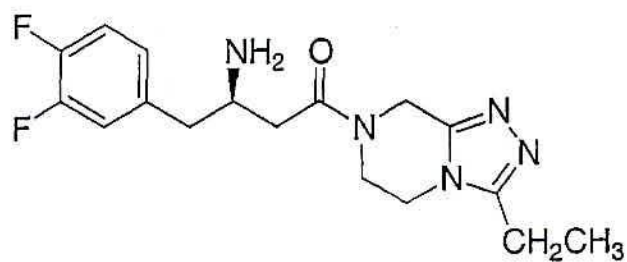
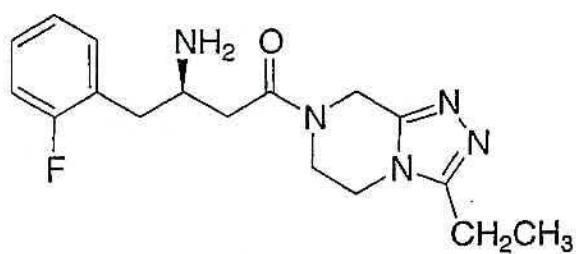
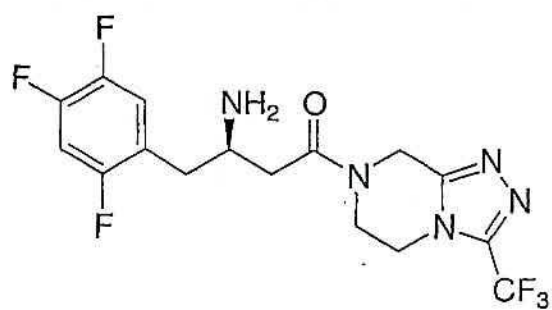
- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF_3 , y
- (5) CH_2CF_3

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno o CF_3 .

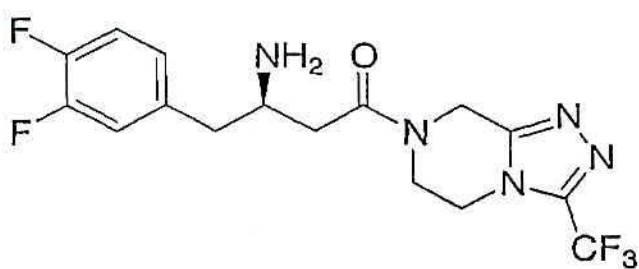
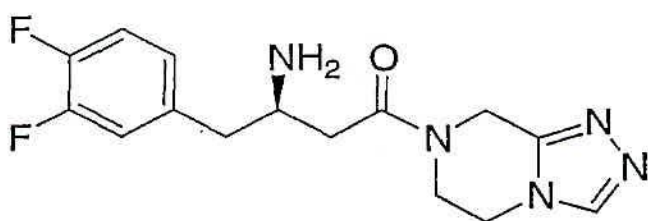
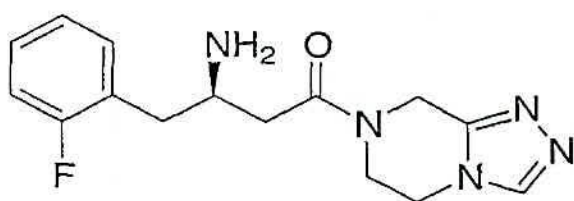
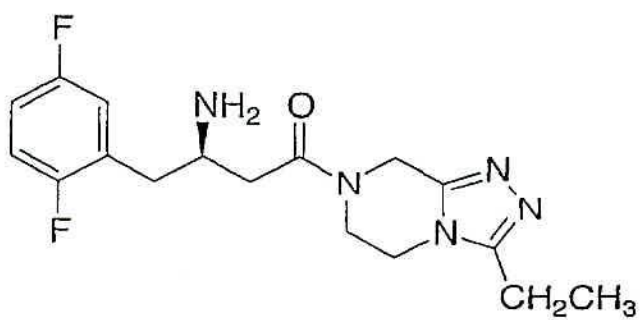
3. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:



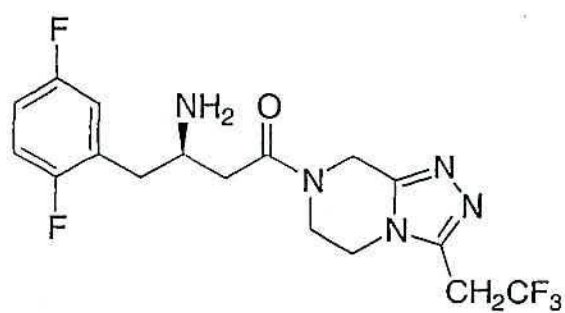
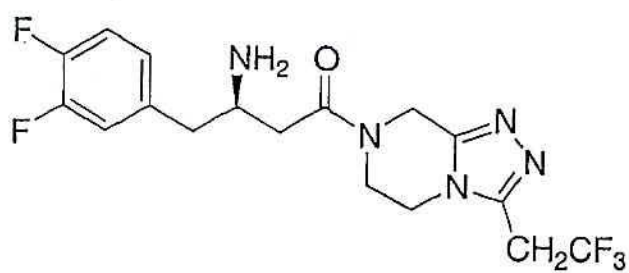
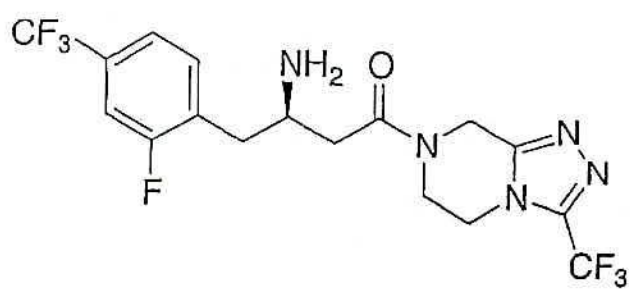
238
239
238



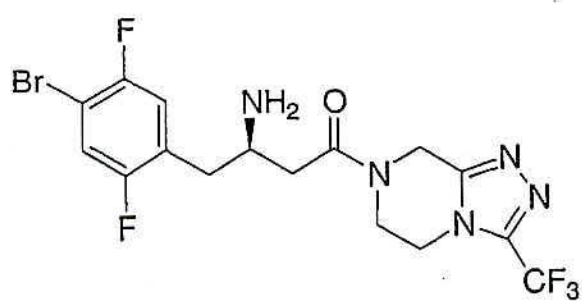
239
~~360~~
239



240
361
240



y



241
362
241

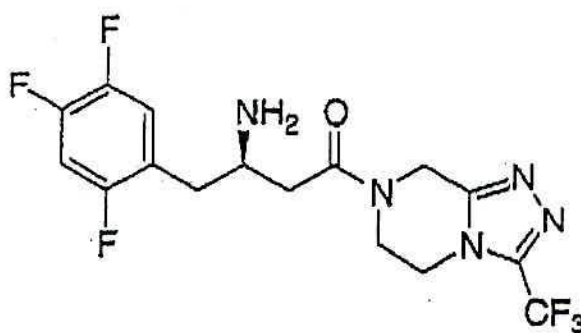
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

6. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la diabetes Tipo 2.

7. El compuesto de la reivindicación 3 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

242
363
242

8. Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de la reivindicación 1,

(2) uno o más compuestos seleccionados de grupo que consiste de:

(a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV;

(b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste de (i) agonistas de PPAR_γ y otros ligandos de PPAR (ii) biguanidas y (iii) inhibidores de proteína de tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);

(c) insulina o mimicos de insulina;

(d) sulfonilúreas u otros secretagogos de insulina ;

(e) inhibidores de α -glucosidasa;

(f) agonistas del receptor de glucagón;

(g) GLP-1, mimicos de GLP-1 y agonistas del receptor GLP-1;

(h) GIP, mimicos de GIP y agonistas del receptor GIP;

(i) PACAP, mimicos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste de (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del

2/3
36
257

mismo, (iv) agonistas de $\text{PPAR}\alpha$, (v) agonistas duales de $\text{PPAR}\alpha/\gamma$, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, (vii) inhibidores Acil CoA: colesterol aciltransferasa y (viii) anti-oxidantes;

(k) agonistas de $\text{PPAR}\delta$

(l) compuestos anti-obesidad

(m) un inhibidor del transportador de ácido biliar

ileal; y

(n) agentes anti-inflamatorios; y

(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha biguanida es metformina.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicho agonista de $\text{PPAR}\gamma$ es pioglitazona o rosiglitazona.

365
244

- 1 -

FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORSBackground of the Invention

Ras is a 21,000 molecular weight protein important in the signal transduction pathway for normal cell growth. The protein is produced in the ribosome, released into the cytosol, and post-translationally modified. The first step in the series of post-translational modifications is the alkylation of Cys¹⁶⁸ with farnesyl pyrophosphate in a reaction catalyzed by the enzyme farnesyl transferase (Hancock, JF, et al., Cell 57:1167-1177 (1989)). Subsequently, the three C-terminal amino acids are cleaved (Gutierrez, L, et al., EMBO J. 8:1093-1098 (1989)), and the terminal Cys¹⁶⁸ is methyl esterified (Clark, S, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 85:4643-4647 (1988)). Some forms of Ras are also reversibly palmitoylated on cysteine residues immediately N-terminal to Cys¹⁶⁸ (Buss, JE, et al., Mol. Cell. Biol. 6:116-122 (1986)). These modifications increase the hydrophobicity of the C-terminal region of Ras, causing it to localize at the surface of the cell membrane. Localization of Ras to the cell membrane is necessary for normal function (Willumsen, BM, et al., Science 310:583-586 (1984)).

Oncogenic forms of Ras are observed in a relatively large number of cancers including over 50 percent of colon cancers, over 30 percent of lung cancers, and over 90 percent of pancreatic cancers (Bos, JL, Cancer Research 49:4682-4689 (1989)). These observations suggest that intervention in the function of Ras mediated signal transduction may be useful in the treatment of cancer.

Previously, it has been shown that the C-terminal tetrapeptide of Ras has the "CAAX" motif (wherein C is cysteine, A is an aliphatic amino acid, and X is any amino acid). Tetrapeptides having this structure have

366
245

- 2 -

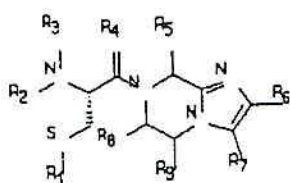
been shown to be inhibitors of farnesyl transferase (Reiss, et al., Cell 62:81-88 (1990)). Poor potency of these early farnesyl transferase inhibitors has prompted the search for new inhibitors with more favorable pharmacokinetic behavior (James, GL, et al., Science 260:1937-1942 (1993); Kohl, NE, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 91:9141-9145 (1994); deSolms, SJ, et al., J. Med. Chem. 38:3967-3971 (1995); Nagasu, T, et al., Cancer Research 55:5310-5314 (1995); Lerner, EC, et al., J. Biol. Chem. 270:26802-26806 (1995)).

Recently, it has been shown that a farnesyl transferase inhibitor will block growth of Ras-dependent tumors in nude mice (Kohl, NE, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 91:9141-9145 (1994)). In addition, it has been shown that over 70 percent of a large sampling of tumor cell lines are inhibited by farnesyl transferase inhibitors with selectivity over non-transformed epithelial cells (Sepp-Lorenzino, I, et al., Cancer Research, 55:5302-5309 (1995)).

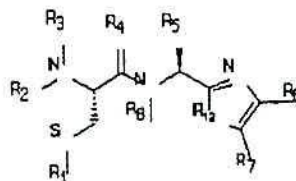
20

Summary of the Invention

In one aspect, the invention features a compound having the formula (I) or formula (II):



I

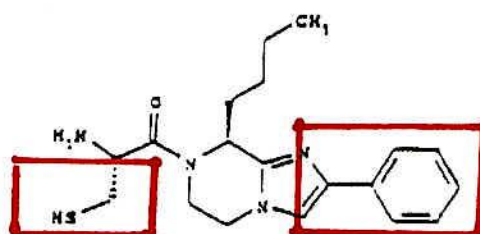


II

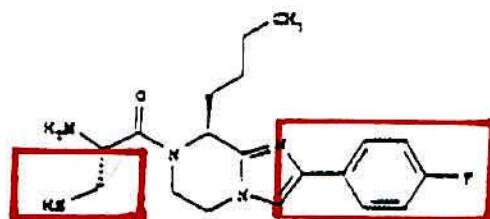
367
246

TABLE I

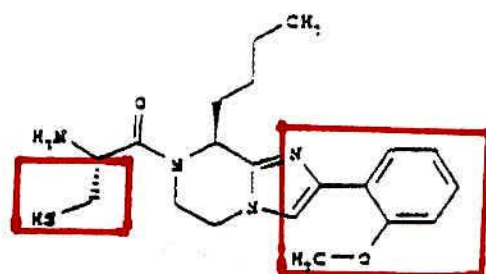
COMPOUND 1



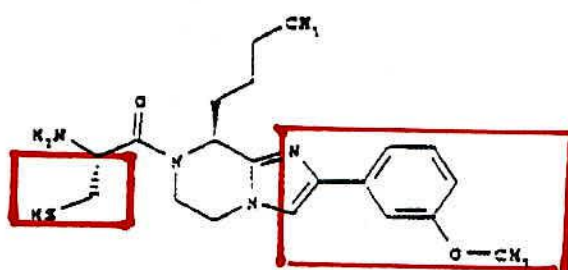
COMPOUND 2



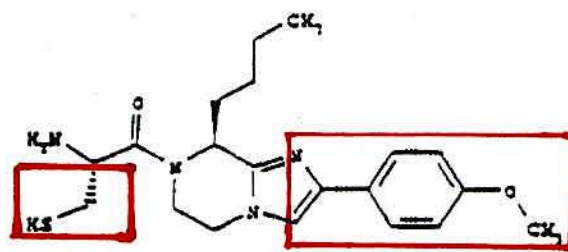
COMPOUND 3



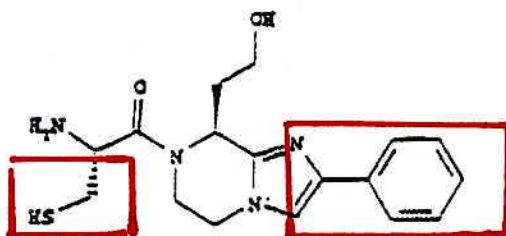
COMPOUND 4



COMPOUND 5

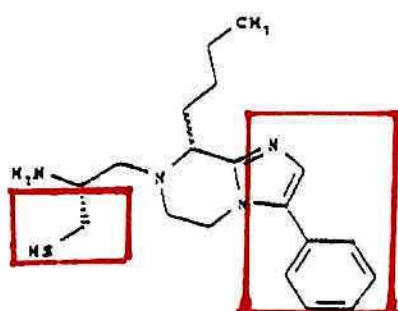


COMPOUND 6

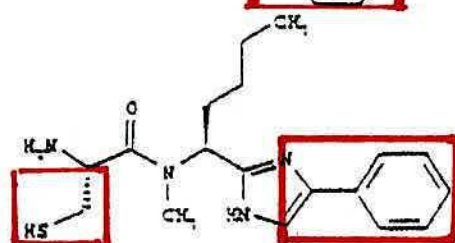


368
247 247

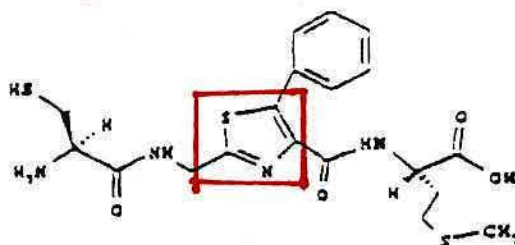
COMPOUND 7



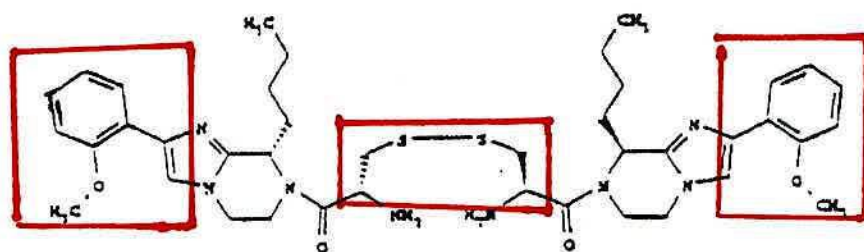
COMPOUND 8



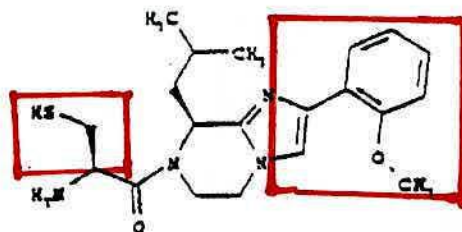
COMPOUND 9



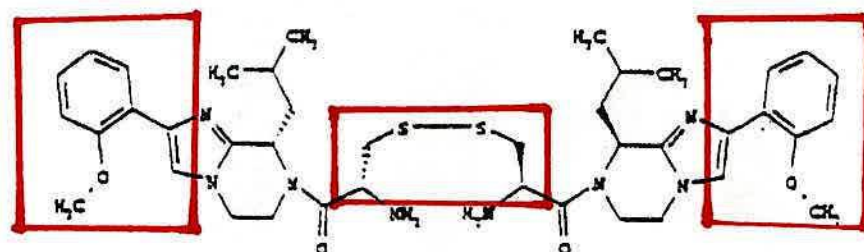
COMPOUND 10



COMPOUND 11



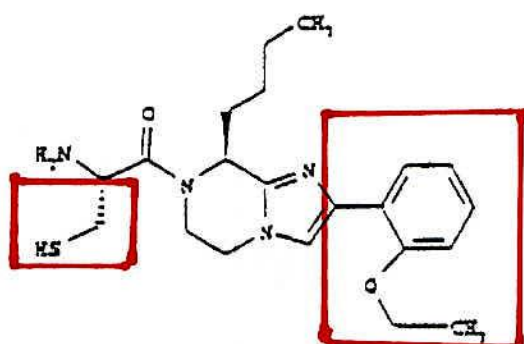
COMPOUND 12



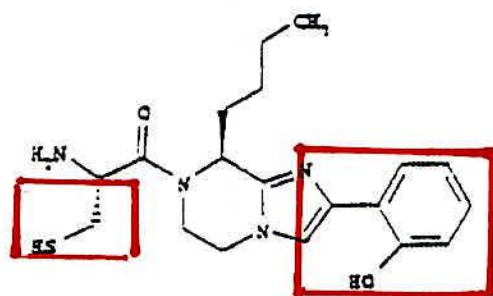
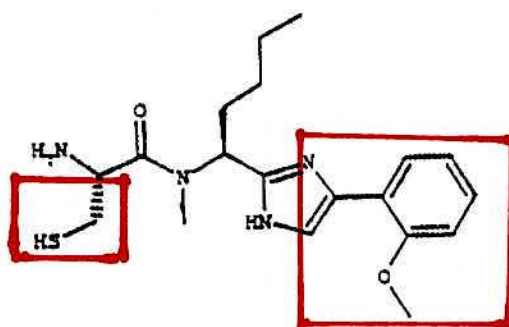
369
248 248

- 13 -

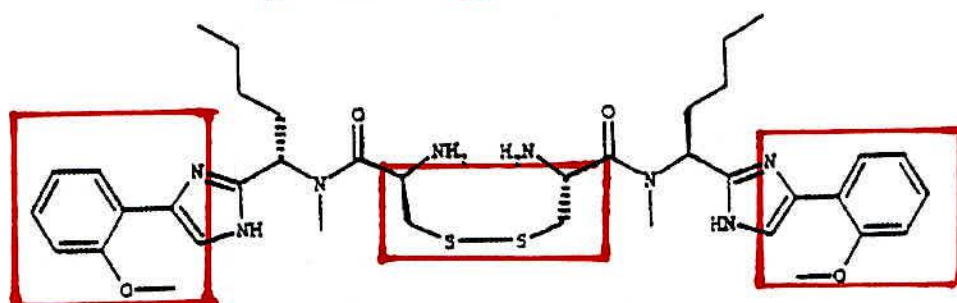
COMPOUND 13



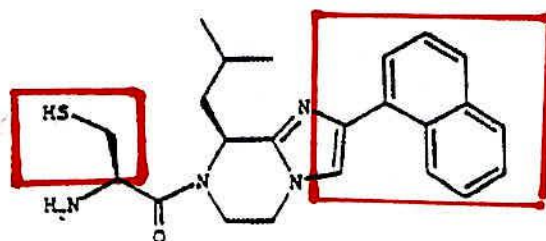
COMPOUND 14

~~COMPOUND 15~~

COMPOUND 16

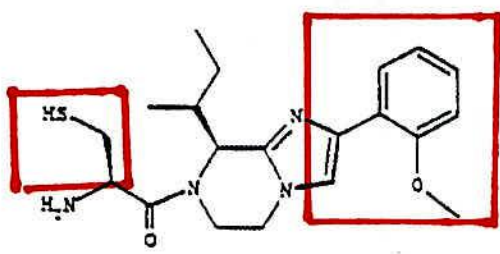


COMPOUND 17

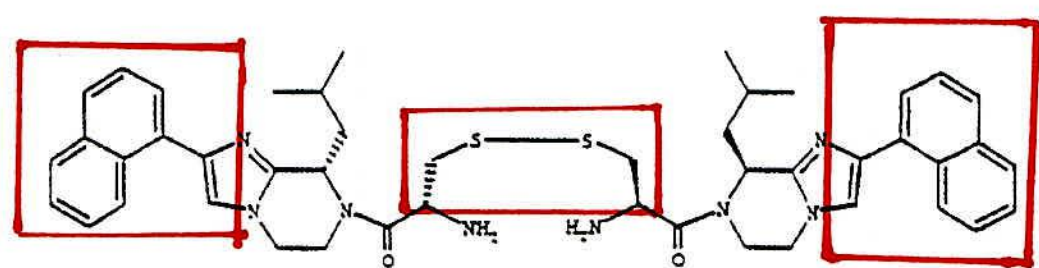


370
249 249

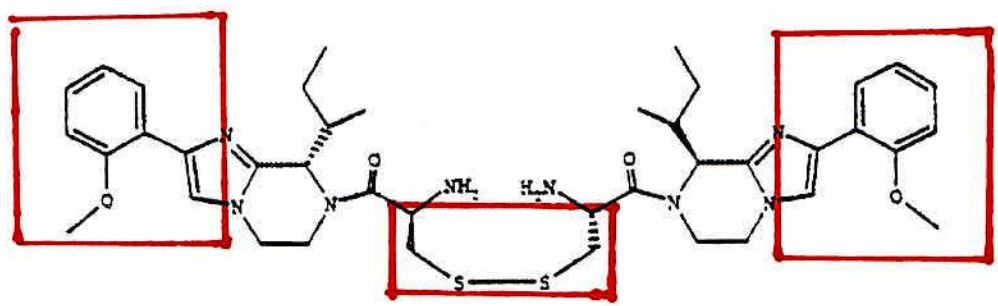
COMPOUND 18



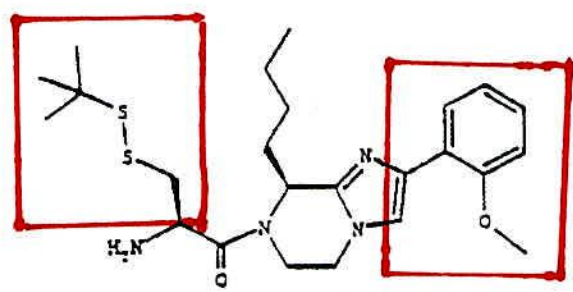
COMPOUND 19



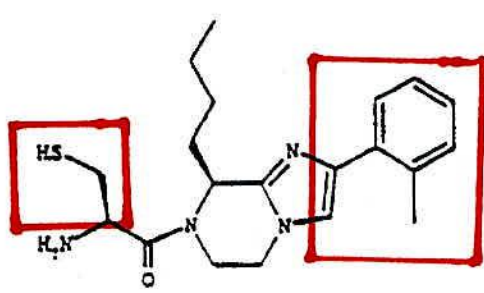
COMPOUND 20



COMPOUND 21

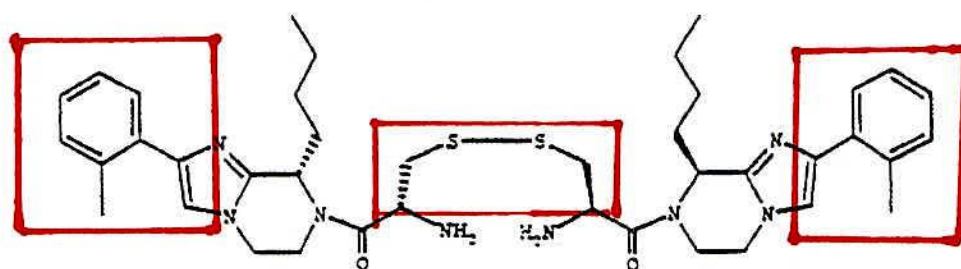


COMPOUND 22

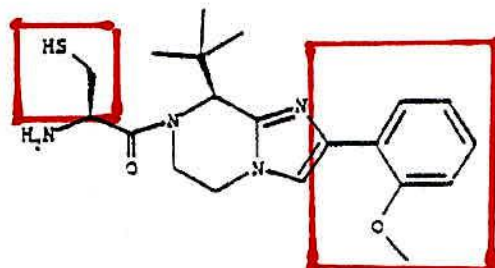


371
250

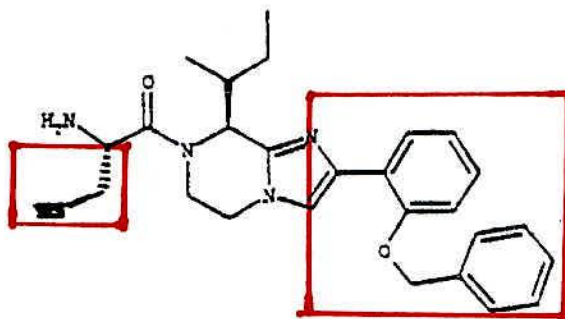
COMPOUND 23



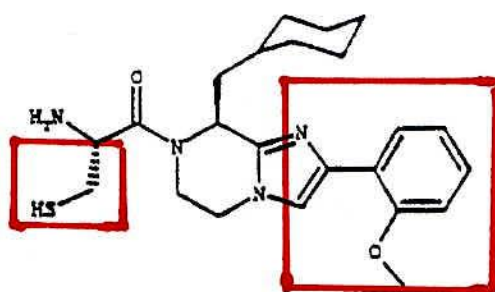
COMPOUND 24



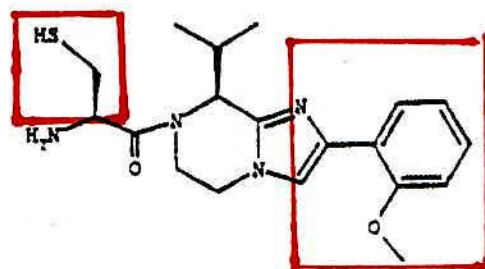
COMPOUND 25



COMPOUND 26

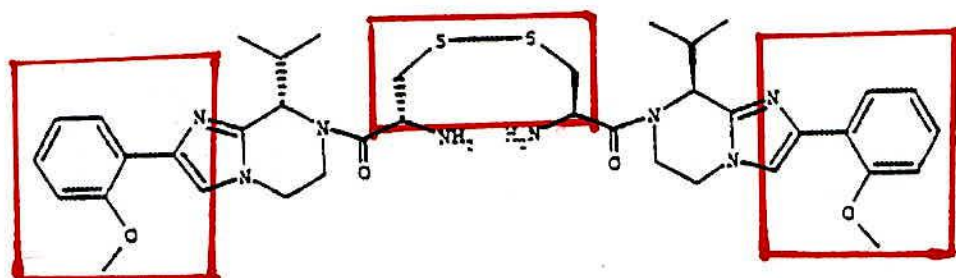


COMPOUND 27

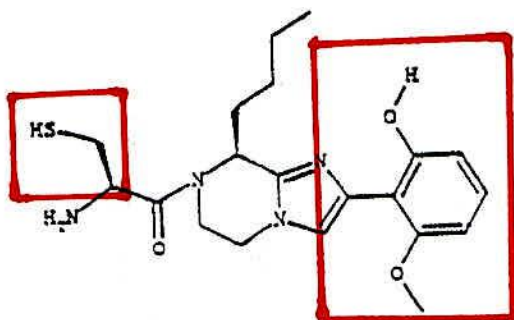


382
251

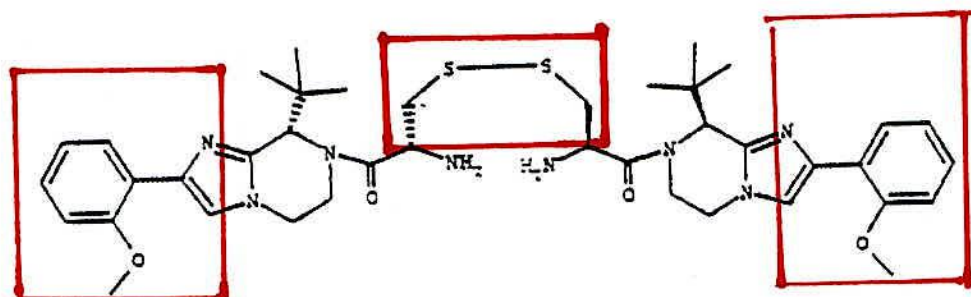
COMPOUND 28



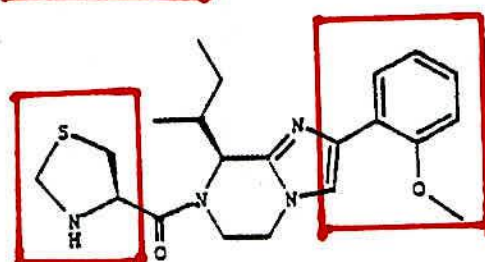
COMPOUND 29



COMPOUND 30



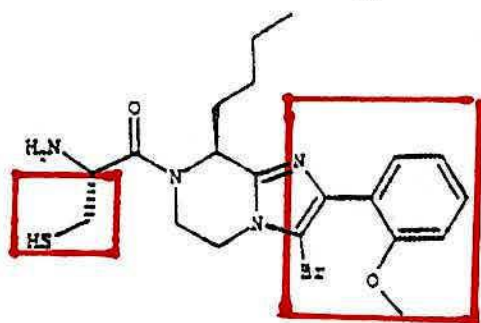
COMPOUND 31



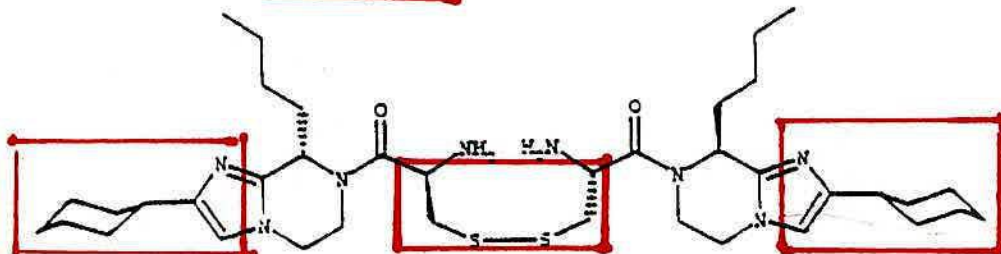
373
22 252

- 17 -

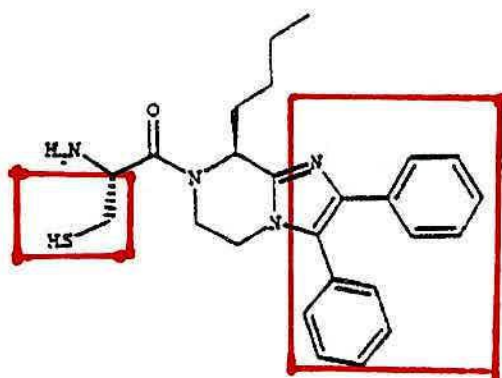
COMPOUND 32



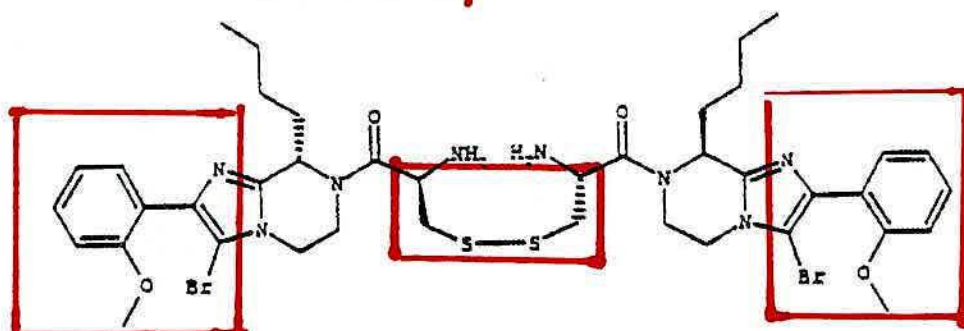
COMPOUND 33



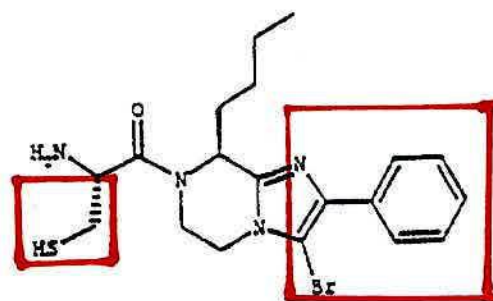
COMPOUND 34



COMPOUND 35

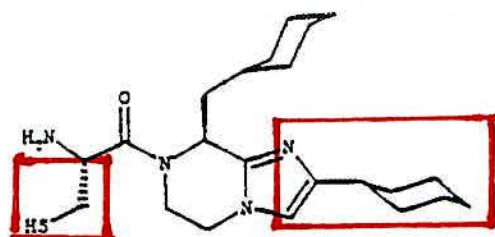


COMPOUND 36

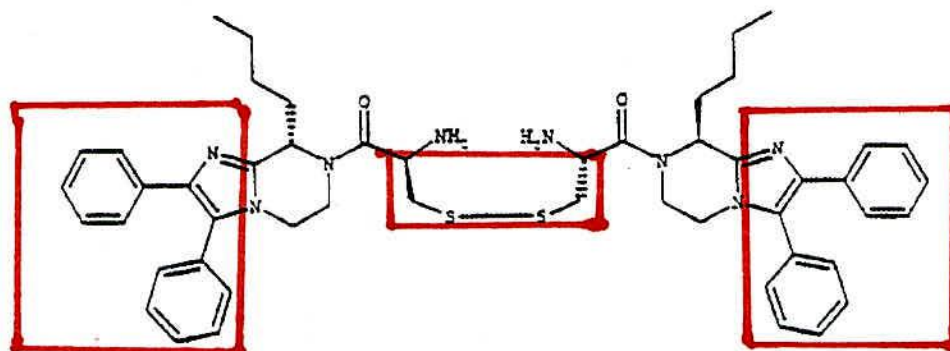


374
257

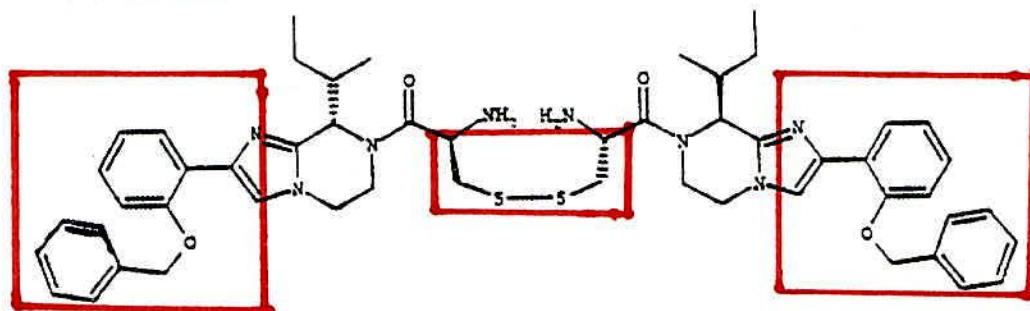
COMPOUND 37



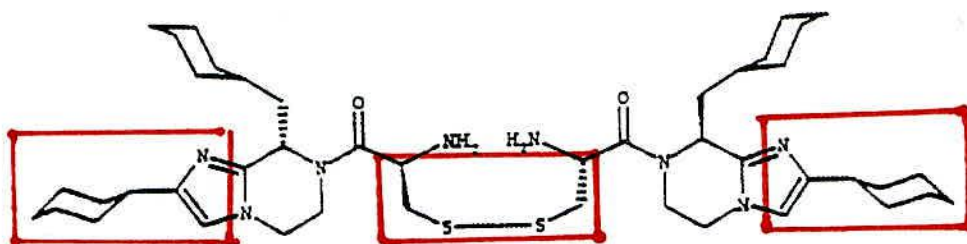
COMPOUND 38



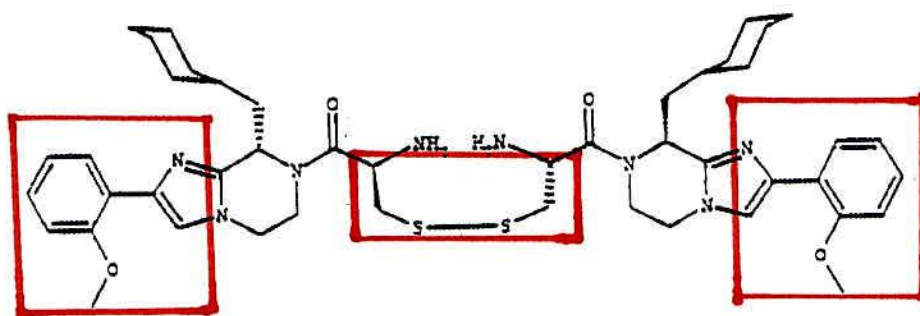
COMPOUND 39



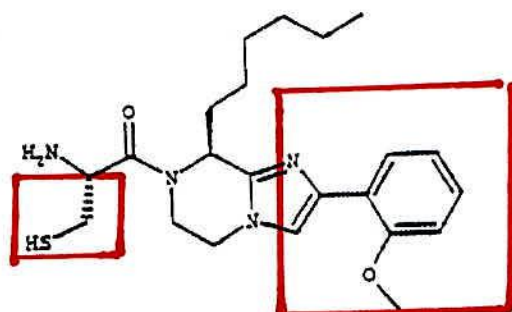
COMPOUND 40



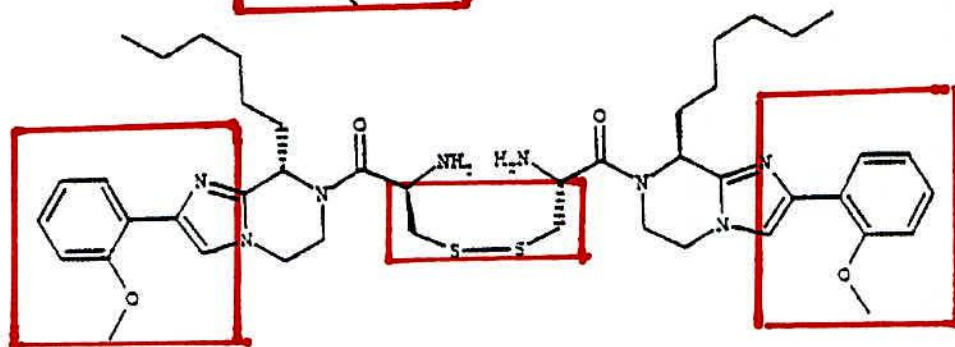
COMPOUND 41



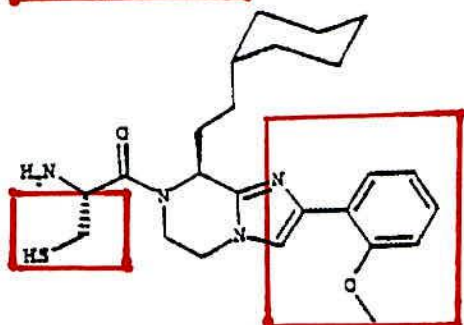
COMPOUND 42



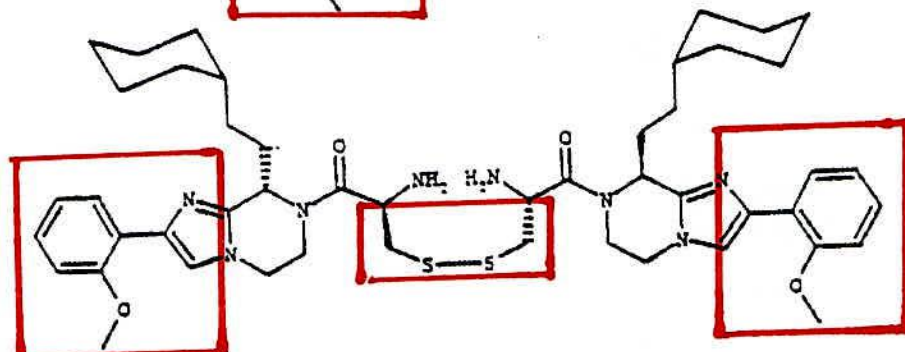
COMPOUND 43



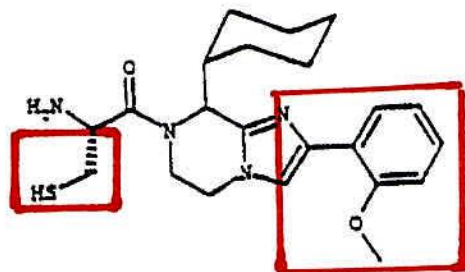
COMPOUND 44



COMPOUND 45



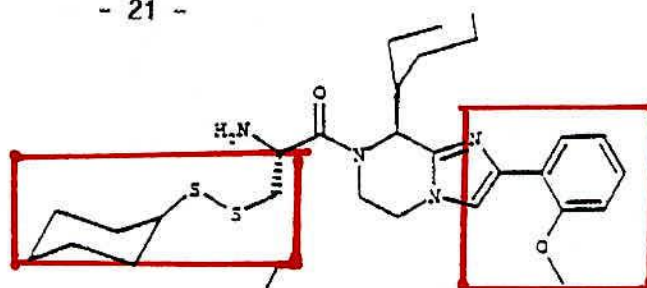
COMPOUND 46



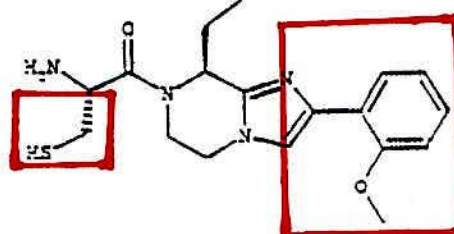
377
250

- 21 -

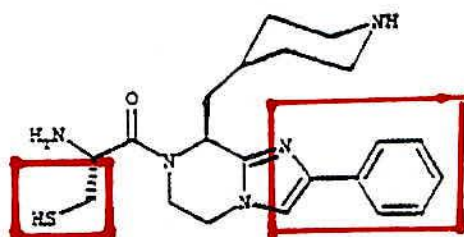
COMPOUND 52



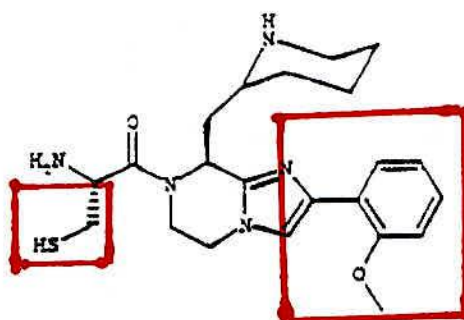
COMPOUND 53



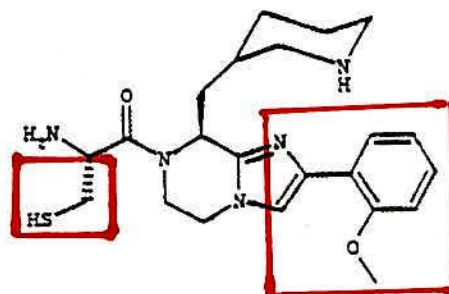
COMPOUND 54



COMPOUND 55



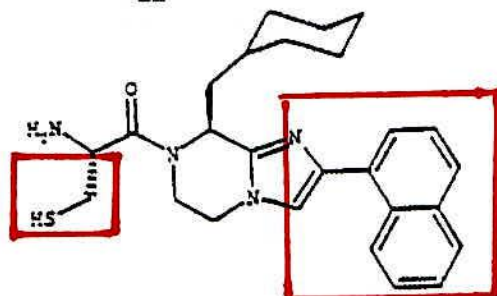
COMPOUND 56



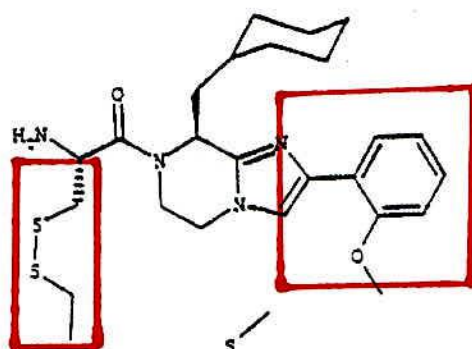
378
257

- 22 -

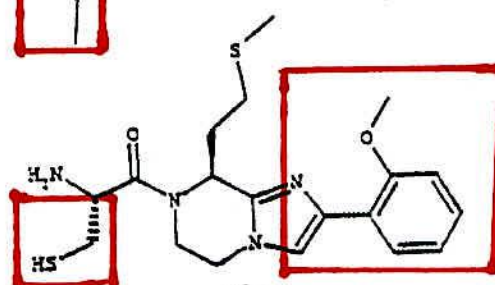
COMPOUND 57



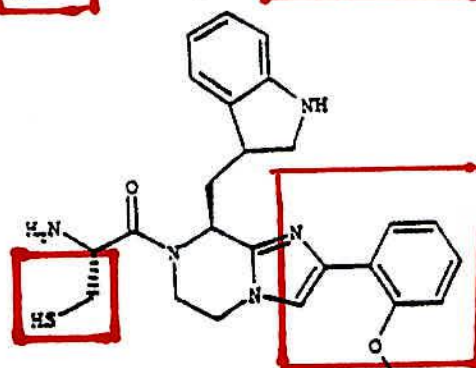
COMPOUND 58



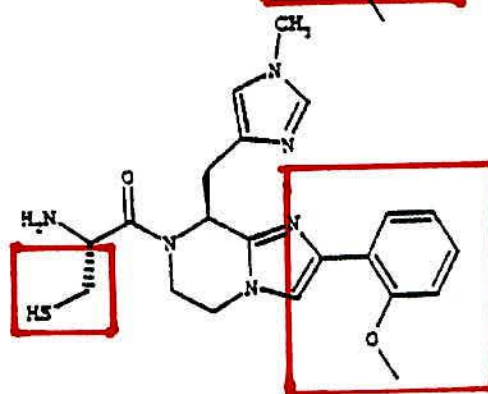
COMPOUND 59



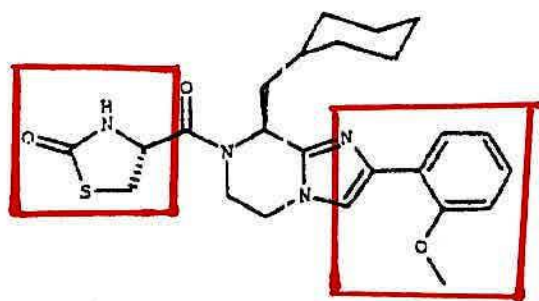
COMPOUND 60



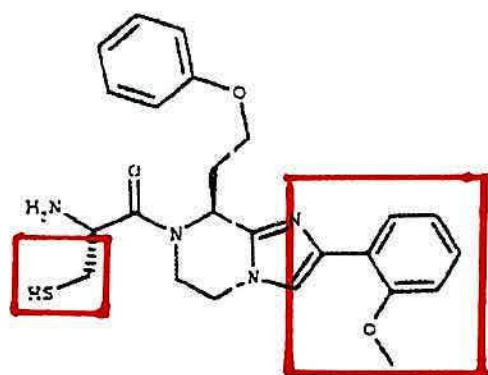
COMPOUND 61



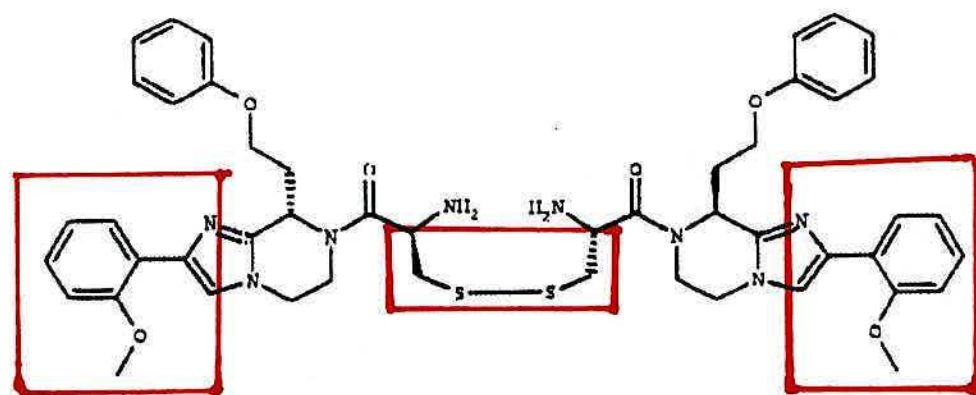
COMPOUND 62



COMPOUND 63



COMPOUND 64



aryl lower alkoxy, $-N(R_{10})(R_{11})$, $-COOH$, $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$,
or halo; or R_6 and R_7 , together, form aryl or
heterocyclyl;

each of R_8 and R_9 , independently, is H, or substituted or unsubstituted lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl lower alkyl, cycloalkenyl, cycloalkenyl lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, heterocyclyl, or heterocyclyl lower alkyl, wherein the substituent is OH, lower alkyl, lower alkoxy, $-N(R_{10})(R_{11})$, $-COOH$, $-C(O)-$ $N(R_{10})(R_{11})$, or halo; or R_8 and R_9 , together, form aryl or heterocyclyl; and

each of R_{10} and R_{11} , independently, is H, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl lower alkyl, heterocyclyl, or heterocyclyl lower alkyl;

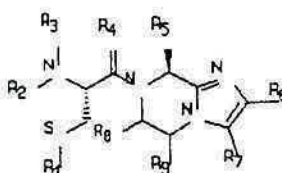
15 R_{12} is NR_9 , S , or 0 ;

R₁₃ is substituted or unsubstituted lower alkyl wherein the substituent is lower alkyl, -OR₁₀, -S(O)_mR₁₀ (wherein m is 0, 1, or 2) or -N(R₁₀)(R₁₁); and

R_{14} is H or lower alkyl;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1, wherein said compound is of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.