

Doctora María José Lamus

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0005218**

Solicitud de Patente de Invención titulada: “*Compuestos de quinolin-ciclohexil amida que modulan la enzima oxidorreductasa indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y composiciones que comprenden tales compuestos*”

Solicitante: Flexus Biosciences, Inc

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 15309. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Considera su Despacho que la reivindicación 1 no es concisa porque a pesar de haber realizado una modificación en las opciones de los sustituyentes, el solicitante cae en una contradicción al reclamar dos formas diferentes de la invención. Por un lado, dejó las opciones que venían del anterior pliego reivindicatorio. Luego adiciona unas definiciones diferentes para G que no incluyen la opción de arilo opcionalmente sustituido. Por lo tanto, deja la materia anteriormente reclamada y estudiada, y por tanto no se puede entender el objeto a proteger.

A este respecto manifiesto que el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para recitar "en la que A es C(O), B es NH y T es CR₃R₄; y G es quinolinilo opcionalmente sustituido".

El solicitante considera que esta modificación aborda completamente la objeción del Examinador y solicita se de por superada la objeción elevada por él.

Agrega su despacho que, en concordancia con la anterior aclaración, para la primera parte de la materia reclamada se mantiene la objeción realizada en el primer examen de fondo, en cuanto a que las sustituciones de arilo y heteroarilo, aún se encuentran definiciones demasiado generales que no permiten entender la invención. Específicamente se hace referencia a los términos "heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 elementos opcionalmente sustituidos", "opcionalmente sustituidos", con los cuales se podrían presentar una infinidad de sustituciones que no encontrarían límites ni sustento en la descripción.

En el caso del heteroarilo, sea o no bicíclico, también es necesario definir la cantidad y el tipo de heteroátomos y en el caso de la mención: "opcionalmente sustituido", de toda la reivindicación 1 es necesario limitar correctamente tales sustituciones, de conformidad con lo soportado en la descripción.

En respuesta a las anteriores objeciones, el solicitante desea señalar que la modificación a la reivindicación 1 ya incluye la cantidad y el tipo de heteroátomos. Por lo tanto, respetuosamente se solicita que se den por superadas las anteriores objeciones.

Menciona su Despacho que las reivindicaciones 10, 11, 14, 15 y 16 no son claras ni concisas cuando mencionan: "y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico", "caracterizada porque el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de LAG-3, un agonista de CD137, un agonista de GITR, un agonista de OX40, un antagonista de OX40L, un agonista o antagonista de CD40, un agonista de CD27, un antagonista de BTLA, un antagonista de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3", "en combinación adicional con al menos un agente quimioterapéutico", "caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS- 986156", "caracterizada porque el agente

inmunooncológico es tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG- 7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271”, respectivamente, ya que al pretender proteger todas estas familias de compuestos se podrían presentarse múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en la descripción. Se requiere delimitar la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.

Respecto a la anterior objeción, el solicitante respetuosamente manifiesta que las posibilidades de agentes terapéuticos adicionales se reivindican como reivindicaciones dependientes y agregan una o más características que limitan el objeto a proteger.

Adicionalmente, afirma su Despacho que las reivindicaciones 10 a 16 no son claras cuando en el preámbulo se menciona la palabra “combinación”, el cual corresponde al resultado de juntar dos moléculas o principios activos, pero no es un producto tangible, entendible como producto susceptible de reproducción. Se requiere realizar las correcciones necesarias y redefinir la materia de dichas reivindicaciones.

Con el fin de atender a la anterior observación, se reemplazó la palabra objetada "combinación" por "composición".

De esta forma solicitamos a su Despacho que de por superada esta observación.

1.2 Novedad

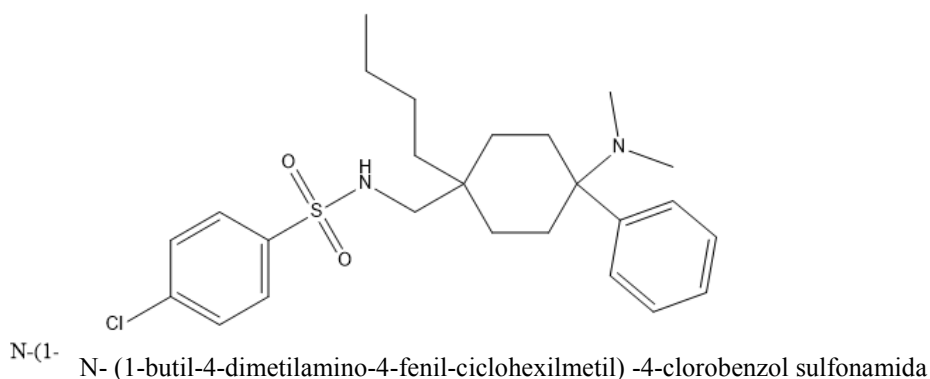
Considera su Despacho que la novedad de la presente invención se encuentra afectada por los documentos D2 (US2013197095) y D5 (EP1781656).

Particularmente menciona su Despacho que la reivindicación 1 carece de novedad dado que al hacer el comparativo de las características técnicas contenidas en la reivindicación con los documentos D2 y D5, se concluye que dichos compuestos ya se encuentran anticipados a partir del arte previo. Por lo tanto, la reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad.

Adicionalmente, su Despacho afirma que el solicitante comete un error al presentar materia opcional agrupada en dos conjuntos de definiciones de A-B-T, que aún presentan definiciones anticipadas en los documentos **D2** y **D5**, que contempla la misma materia que se define en la presente invención .

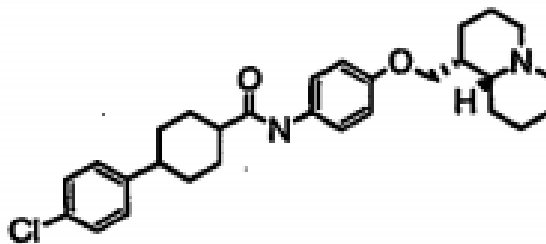
1.2.1 A continuación, me permito presentar argumentos que sustentan la novedad de la solicitud en estudio con respecto a los documentos **D2** y **D5**:

La reivindicación 1 fue objetada por supuestamente falta de novedad sobre **D2**, que supuestamente describe N- (1-butil-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilmetil) -4-clorobenzol sulfonamida en los párrafos [0436] - [0437]:



Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones se han modificado para recitar, entre otras cosas, "*en donde A es C (O), B es NH y T es CR3R4*". De esta manera la reivindicación 1 resulta ser son novedosas con respecto al documento **D2**. Por lo tanto, se solicita que se de por superada dicha objeción.

La reivindicación 1 ha sido objetada porque supuestamente carece de novedad con respecto al documento **D5**. Específicamente, el Examinador resalta el compuesto de fórmula (1) (compuesto 22 en la página 34, líneas 25-35, párrafo [0125]).



Como se mencionó anteriormente, el pliego reivindicatorio se modificó de tal forma que se menciona entre otras cosas, "en donde A es C (O), B es NH y T es CR₃R₄".

Teniendo en cuenta las diferencias significativas entre los compuestos de la solicitud de estudio con respecto al arte previo citado por su Despacho, se puede concluir que la reivindicación 1 así como sus reivindicaciones dependientes son novedosas con respecto a D2 y D5, y de esta manera se solicita respetuosamente que se de por superada la anterior objeción.

1.3 Nivel inventivo

Considera su Despacho que el requisito de nivel inventivo de la presente invención se encuentra afectada por las divulgaciones contenidas en el documento **D7** (WO2007095050).

Específicamente el examinador menciona que el documento **D7** se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

Menciona además que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1, consiste en la opción de B en el enlazador A-B-T, que puede ser -C(O)- y -CHR₃-.

Agrega que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, y que por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) revelados en D7, para obtener otros alternativos a los conocidos en el estado del arte?

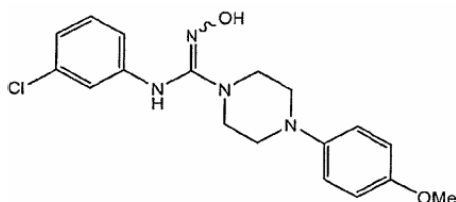
Concluye ese Despacho diciendo que D7 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos, en donde en lugar de un átomo de oxígeno, se encuentra el nitrógeno que se enlaza con la fracción OH.

Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud no demuestran una mejora técnica o un efecto técnico sorprendente o inesperado, cuando se comparan con los compuestos de D7, los cuales actúan en la misma diana farmacológica.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los las sustituciones de los compuestos de D7, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido “proponer” cualquier modificación en dichos sustituyentes, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

1.3.1 A continuación, me permito presentar argumentos que sustentan el nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto al documento **D7**:

El Examinador afirma que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista del documento de la página 30 del documento D7 (WO2007095050):



De acuerdo al examinador, la característica que distingue los compuestos como se reivindicaron previamente de los descritos en **D7** consiste en la opción de B en el enlazador A-B-T, que puede ser -C (O) - y -CHR3-.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, como mínimo, los compuestos reivindicados difieren del compuesto del documento **D7** en la reivindicación 1, que requiere que B sea un -C (O), mientras que D7 requiere que B forme

el grupo CN(OH) central de una hidroxiguanadina. Como se argumentó anteriormente, el documento D7 no ofrece ninguna sugerencia o enseñanza de que el CN(OH) del grupo de hidroxiguanadina como un sustituyente pueda modificarse o reemplazarse fácilmente, *cada compuesto reivindicado y ejemplificado* en D7 contiene, como mínimo, una hidroxiguanadina con un grupo CN (OH) (por favor ver, por ejemplo, la reivindicación 1 y los ejemplos 1-19). En ninguna parte del documento D7 se sugiere que las modificaciones al grupo CN (OH) fueran deseables o efectivas.

Además, aunque el documento D7 describe varios ensayos (ver Ejemplos A-E), el documento D7 no proporciona datos, *in vitro* o de otro tipo, para respaldar la hipótesis de que los compuestos de hidroxiguanadina descritos en realidad inhiben la IDO. Sin evidencia confirmatoria de que esos compuestos sean biológicamente efectivos, no es razonable suponer que un experto en la materia hubiera predicho que las modificaciones estructurales propuestas conducirían a compuestos inhibidores de IDO.

En contraste, el solicitante ha demostrado que los presentes compuestos reivindicados son inhibidores de IDO. (Por favor, ver los resultados de la tabla en las páginas 345 a 346 de la solicitud tal como se presentó).

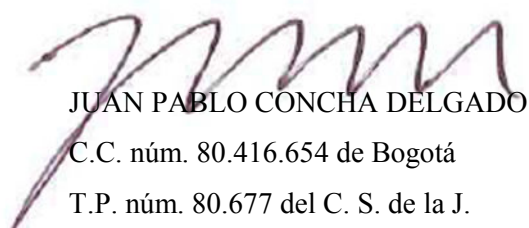
El Examinador ahora responde que, en la presente invención, reemplazar un nitrógeno con un carbono en el enlazador A-B-T es una "variación estructural de rutina". Respetuosamente, el solicitante no está de acuerdo con que dicho reemplazo sea rutinario por las razones ya indicadas.

Sin estar de acuerdo con lo afirmado por su Despacho, el solicitante ha modificado las reivindicaciones para recitar los compuestos de fórmula (I), en donde los dos restos cíclicos están conectados por un enlazador específico, es decir, -C(R₃R₄)-NH-C(O) - que proporciona una distinción estructural *adicional* con respecto a los compuestos del documento D7.

Teniendo en cuenta lo revelado en D7, un experto en la materia no habría sido motivado para hacer los cambios necesarios para llegar al compuesto reivindicado en la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud de patente. En consecuencia, la reivindicación 1 así como sus dependientes son inventivas con respecto al documento D7.

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

Atentamente,



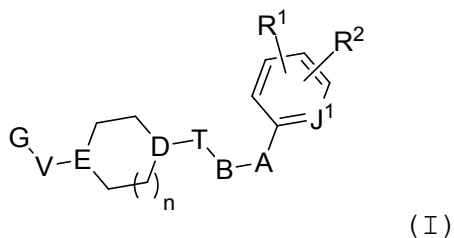
JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 16 reivindicaciones
 - Pago de examen de patentabilidad.

5787731-v1\BOGDMS

REIVINDICACIONES MODIFICADAS MARZO 2019**SOLICITUD DE PATENTE No. NC2017/0005218**

1. Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el subíndice n es 1 o 0;

A es C(O), B es NH, y T es CR³R⁴; y G es quinolinilo opcionalmente sustituido;

D es N o C(R⁵);

E es N o C(R⁶);

V es un enlace;

J¹ es CH, N o C(R²), cuando R² está unido al vértice de anillo identificado como J¹;

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo

de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el(los) átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternarizado(s), alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, CN, SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , o $CONH_2$, y cuando R^1 y R^2 están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres elementos seleccionados de fluoro y alquilo C_1-C_3 ;

R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, flúor, OH, CN, CO_2H , $C(O)NH_2$, $N(R^{5a})_2$, -O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-(CR^5R^5)_m-$ OH, $-(CR^5R^5)_m-CO_2H$, $-(CR^5R^5)_m-C(O)NH_2$, $-(CR^5R^5)_m-C(O)NHR^{5a}$, $-(CR^5R^5)_mN(R^{5a})_2$, $-NH(CR^5R^5)_mCO_2H$ o $-NH(CR^5R^5)_m-C(O)NH_2$;

cada R^5 es, independientemente, H, F, OH, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o -O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} es, independientemente, H, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^6 es H, OH, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido, -O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o -
 $N(R^{5a})_2$;

y cada m es, independientemente, 1, 2, o 3,

en donde los sustituyentes opcionales de los radicales alquilo se seleccionan de halógeno, -OR', -NR'R'', -SR.', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un número que va de cero a (2 m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''' cada uno, independientemente se refieren a hidrógeno, alquilo C_{1-8} no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-8} no sustituido, alcoxi C_{1-8} o grupos tioalcoxi C_{1-8} , o grupos aril-alquilo C_{1-8} no sustituido,

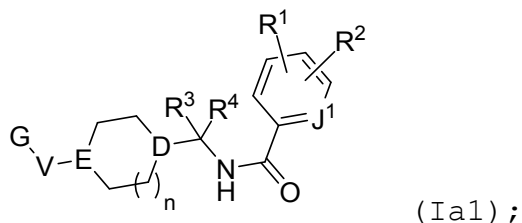
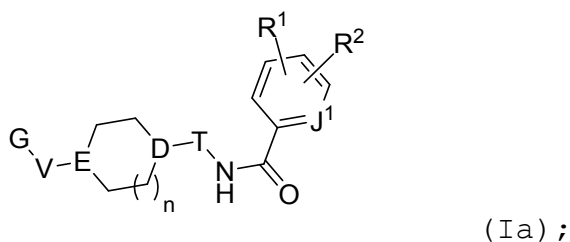
en donde los sustituyentes opcionales para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoroalcoxi (C_1-C_4), y perfluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que va de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} ,

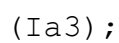
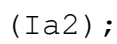
haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} ;

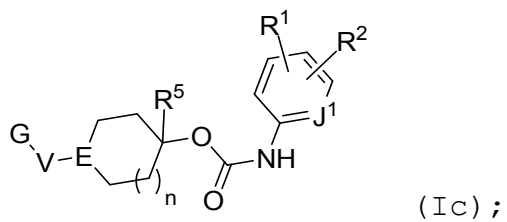
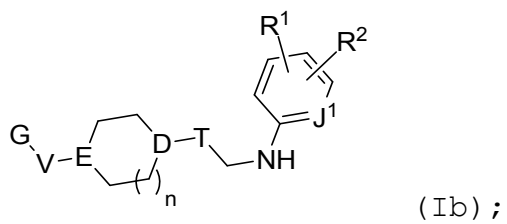
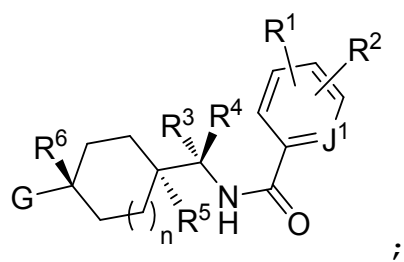
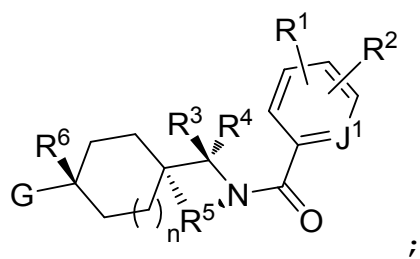
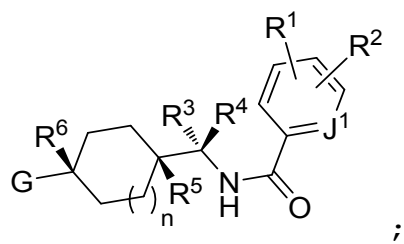
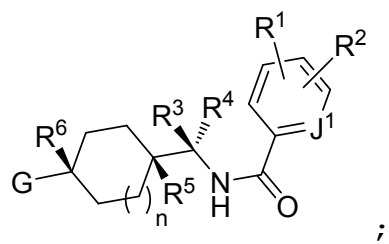
en donde el heteroarilo tiene uno hasta cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados;

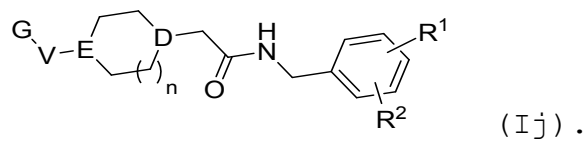
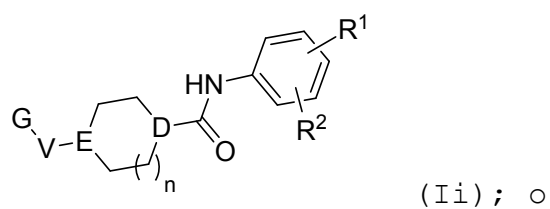
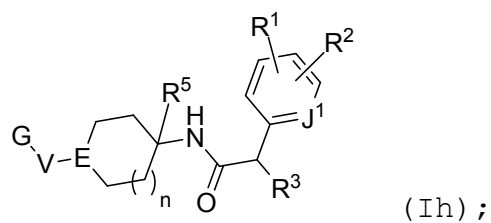
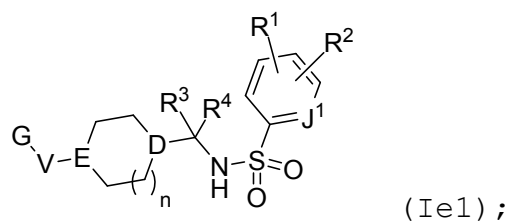
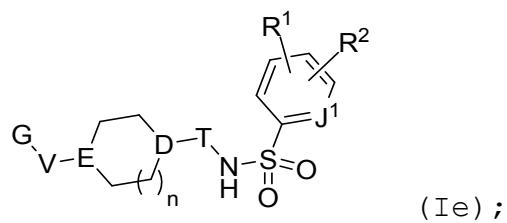
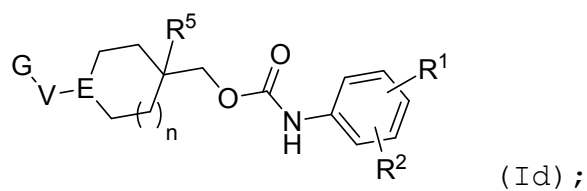
y en donde el cicloheteroalquilo tiene uno de cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, que reemplazan a uno a cinco de los vértices de carbono, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente.

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









3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-2-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-3-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-metilbenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-2-metoxibenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-3-metoxibenzamida;

2-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

2-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

3,4-dicloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

4-fluoro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida;

3,5-dicloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-4-metoxibenzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((S)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((S)-1-(trans-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Ciano-N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)benzamida;

5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-((R)-1-(cis-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)picolinamida;

(R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)-N-
metiletanamina;

N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida;

N-((R)-1-(cis-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil) but-3-en-1-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s, 4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)but-3-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

N-1-((1S,4S)-4-(quinolin-3-il) ciclohexil)propil)-
[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-(1-((1R,4R)-4-(quinolin-3-il) ciclohexil)propil)-
[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((S)-1-((1s,4R)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1r,4R)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-((S)-1-((1r,4S)-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(cis-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(cis-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((R)-1-(trans-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

4-Cloro-N-((S)-1-(trans-4-(quinolin-3-il)
ciclohexil)propil)benzamida;

N-(1-((1s,4s)-4-(6-(trifluorometil) quinolin-4-
il)ciclohexil)propil)bifenil-4-carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(pirazin-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(pirimidin-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(6-metilsulfonil)piridin-3-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metiltiazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)benzamida;

4-(2-Cianopirimidin-5-il)-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(2-metoxitiazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-4
carboxamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(tiazol-4-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-morfolinobenzamida;

4-ciclopropil-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)

ciclohexil)etil)-4-(1-metilciclopropil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(oxazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamida;

N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)etil)-4-(5-metiltiazol-2-il)benzamida;

4-(5-Cianotiazol-2-il)-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-
fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)etil)benzamida;

4-Cloro-N-(1-((1s,4s)-4-(6-(trifluorometil)
quinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

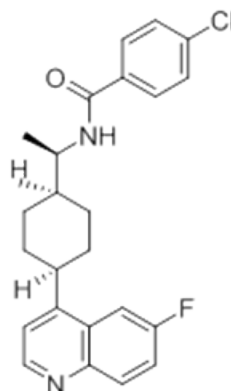
4-(1H-pirrol-1-il)-N-(1-((1s,4S)-4-(6-
(triflorometil) quinolin-4-il) ciclohexil)propil)benzamida;

N-(1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il) ciclohexil)propil)-
4-(tiazol-2-il)benzamida; o

N-(1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il)
ciclohexil)propil)bi-fenil-4-carboxamida;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida



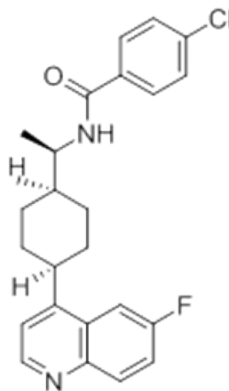
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 que es 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 que es una sal farmacéuticamente aceptable de 4-cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el compuesto es 4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de 4-Cloro-N-((R)-1-((1s,4S)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)ciclohexil)etil)benzamida.

10. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional, en el que el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de LAG-3, un agonista de CD137, un agonista de GITR, un agonista de OX40, un antagonista de OX40L, un agonista o antagonista de CD40, un agonista de CD27, un antagonista de BTLA, un antagonista de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente inmunooncológico es ipilimumab.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente inmunooncológico es nivolumab.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 12 o 13, que además comprende al menos un agente quimioterapéutico.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS-986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS-986156.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente inmunooncológico es tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF-05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271.