

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. NC2018/0002346

Solicitud de patente de invención titulada: “PÉPTIDOS MODIFICADOS DE AURISTANTINA”

Solicitante: PFIZER INC.

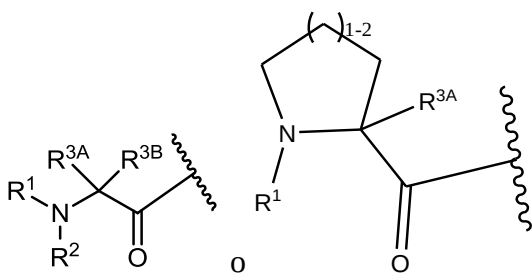
Nuestra Ref.: P2014/000057^a

RESPUESTA AL OFICIO No. 3652, NOTIFICADO EL 03 DE ABRIL DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prorrogas previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 22 de mayo de 2017, con la respuesta al oficio No. 5766, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminó la Reivindicación 9;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 19 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 20, respectivamente;
- se eliminó la expresión “o solvato” del Capítulo Reivindicatorio;
- se limitó la definición de R⁵ de las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 9;
- se limitaron las nuevas Reivindicaciones 1 a 3 de acuerdo a lo siguiente:



- se limitó W a
- se limitó R^{3A} para la opción (i) a C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ haloalquilo, C₃-C₈ carbociclilo, o halógeno;
- se limitó R^{3B} a C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ haloalquilo, C₃-C₈ carbociclilo, o halógeno;
- se eliminaron las definiciones de R^{4A}, R^{4B}, R¹² y R¹³ de la nueva Reivindicación 1;
- se eliminaron las definiciones de R¹², R¹³, R⁷ y R¹⁰ de la nueva Reivindicación 2;
- se eliminaron las definiciones de R^{4A} y R^{4B} de las nuevas Reivindicaciones 2 y 3;
- se actualizaron las dependencias de acuerdo a los cambios realizados.

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

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones acerca del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 3 no son concisas debido a que las definiciones de W y R⁵ son excesivamente amplias, incluyendo un gran número de compuestos que no tienen soporte adecuado en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 a 20 no se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo, debido a que reclaman un compuesto y “*un solvato del mismo*”, sin embargo, no se encuentra evidencia alguna de la obtención de solvatos en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde la definición de los sustituyentes W y R⁵ en las Reivindicaciones 1 a 3, fue limitado drásticamente. Teniendo en cuenta lo anterior, considero que la materia reclamada ahora es presentada de una manera clara y concisa.

Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar

la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Por lo tanto, no debería ser obligatorio limitar exclusivamente a los ejemplos, ya que además de resultar en una restricción injusta restringir el alcance de la invención, tal limitación incluiría características no esenciales en la materia reclamada, lo que permitiría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante mediante modificaciones no esenciales, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. De esta manera, a la luz de las drásticas limitaciones, considero superada la objeción respecto al soporte de la Reivindicación 1 a 3 y sus dependientes, de tal forma que ahora se reclama una generalización razonable de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo.

ii) Ahora bien, con respecto a la expresión “*un solvato*” dentro de las Reivindicaciones 1 a 20, me permito señalar que esta fue eliminada completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado anexo al presente memorial. Por lo tanto, considero superada la objeción del Examinador al respecto.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

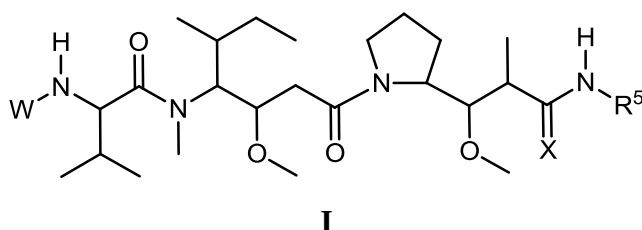
3. a- El Examinador señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de US2005/0009751 (D1) y WO2006/132670 (D2).

Particularmente, el Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención ya que este revela compuestos pentapéptidos con actividad citotóxica, que son análogos de auristatina (páginas 1 a 6, párrafos [0016] a [0018]; páginas 33 a 41, ejemplos 1 a 18; páginas 44 y 45, Reivindicación 1). Así entonces, el Examinador señala que la diferencia entre la presente invención y D1 radica en que los sustituyentes R^{3A} y R^{3B} en la presente invención corresponden a C_1 - C_8 alquilo, mientras que en D1, en la misma posición, solo existe un único sustituyente alquilo inferior R^3 (siendo el otros sustituyente H). Sin embargo, el Examinador señala que no existe un efecto técnico derivado de dicha diferencia, por ejemplo, una actividad anti-tumoral mejorada, de los derivados de auristatina cuando se comparan con los pentapéptidos de D1, tal como se puede observar en las Figuras 18 a 20 de D1.

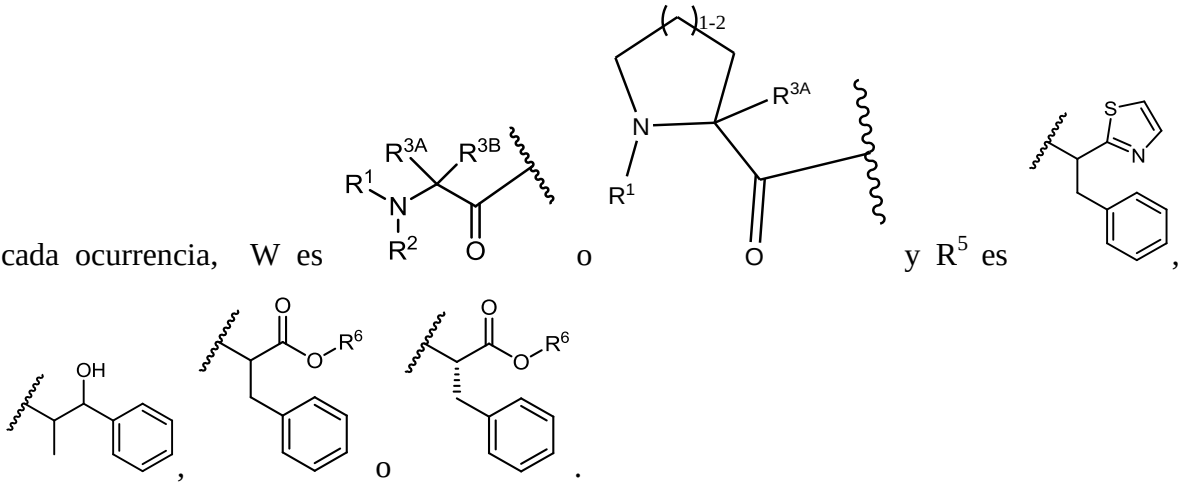
De acuerdo con lo anterior, el Examinador plantea que el problema a resolver por la presente invención puede ser formulado de la siguiente manera: *“Cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1, para obtener compuestos alternativos derivados de auristatina con actividad citotóxica.”*.

Sin embargo, el Examinador señala que D2 revela compuestos derivados de auristatina que comprenden un alquilo inferior en el mismo átomo de carbono de los sustituyentes R^3 , los cuales presentan buena actividad anti-tumoral. Por lo tanto, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada a incluir dos sustituyentes de alquilo inferior en los compuestos divulgados por D1 para obtener de manera obvia los compuestos reclamados en la presente invención.

b- En respuesta a las objeciones del Examinador, en primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama compuestos de formula I, IIa o IIIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, de modo independiente para

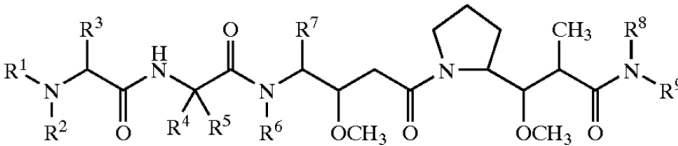


Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

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

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “**un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”².

Ahora bien, el Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Examinador en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela un compuesto de fórmula:

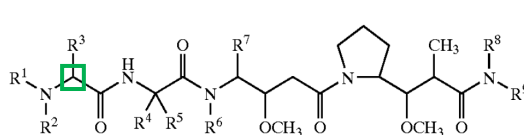
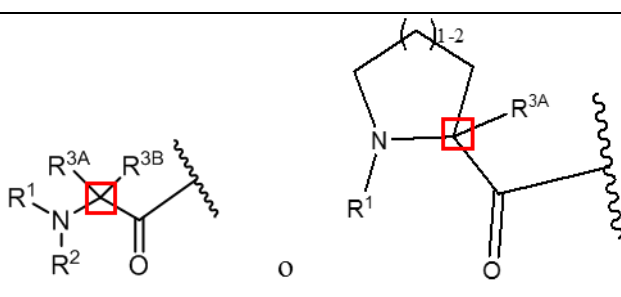


¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134
² Ibídem., sección 2.13.5, página 132.

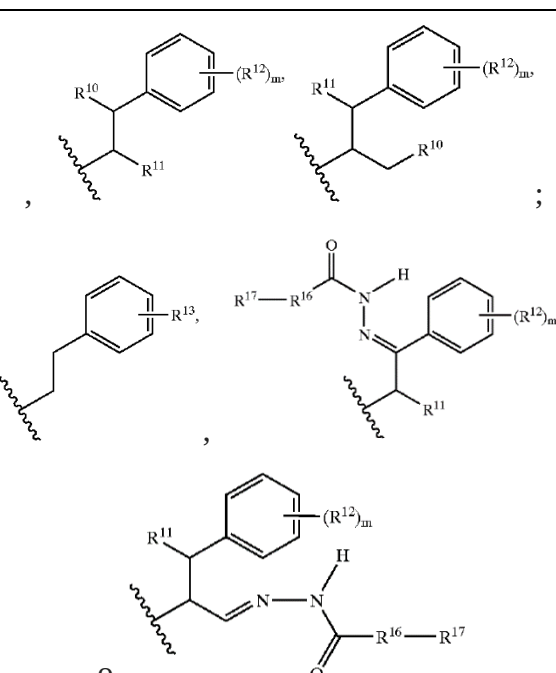
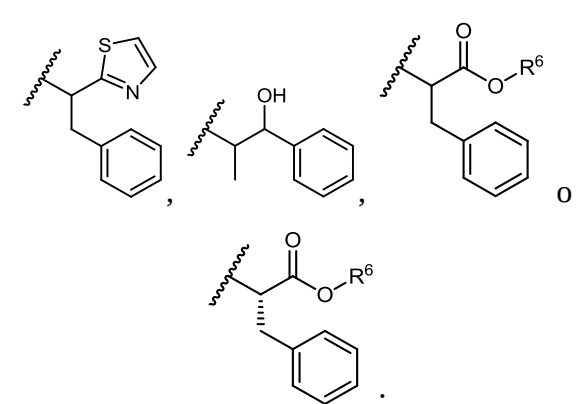
en donde R¹ y R² se seleccionan desde hidrogeno y alquilo inferior.

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

Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos de D1 y los reclamados en la presente invención son diferentes, en primera instancia, en que la definición de W en la presente invención contiene un carbono de un aminoácido N-terminal con cuatro sustituyentes diferentes al hidrogeno, es decir, un carbono cuaternario (recuadro rojo), mientras que en D1, el mismo átomo de carbono tiene una sustitución de hidrogeno (recuadro verde).

Fórmula de D1	Definición de W de la presente invención
	

Por otra parte, la definición del sustituyente R⁵ es diferente de su análogo en D1 (sustituyente R⁹), tal como se puede observar a continuación:

Definición de R ⁹ en D1	Definición de R ⁵ en la presente invención
	

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención.

En primer lugar, los IC₅₀ divulgados en D1 corresponden a líneas celulares diferentes a las ejemplificadas en la presente solicitud. Particularmente, llamo la atención del Examinador sobre la Tabla 20 en donde se muestran los valores de IC₅₀ de los compuestos reclamados sobre las líneas celulares BT474, N87 y MDA-MB-361-DYT2 que corresponden a líneas celulares de cáncer de mama y cáncer gástrico, en contraste con los ensayos realizados en D1 que corresponden a pruebas de citotoxicidad *in vitro* sobre células de adenocarcinoma de pulmón humano L2987 y células de carcinoma gástrico humano Kato III. De lo anterior se puede concluir entonces que no es posible comparar los datos señalados por el Examinador con los datos de la presente invención y que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir el crecimiento de tales líneas dependiendo del antígeno que expresan.

Por otra parte, me permito presentar datos adicionales relacionados con ensayos en microsomas de hígado humano (HLM). Este tipo de ensayos son importantes en el estudio del metabolismo de drogas dado que el hígado posee enzimas de la superfamilia de citocromo CYP450, responsable del procesamiento de la mayoría de drogas en seres humanos. Los microsomas corresponden a una fracción subcelular que contiene dichas enzimas.

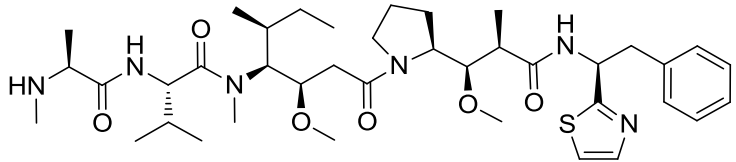
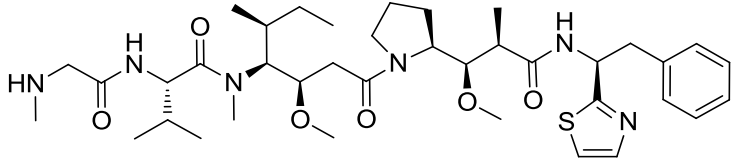
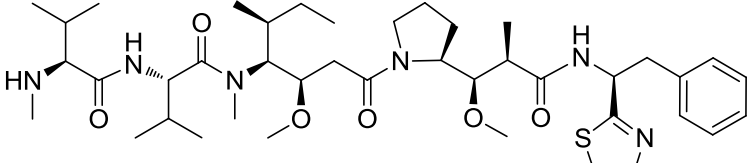
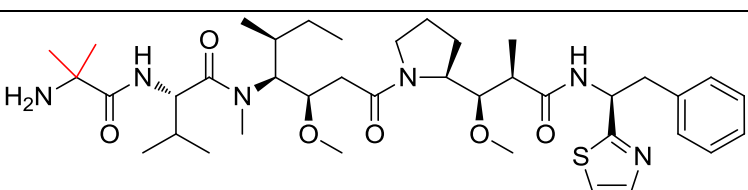
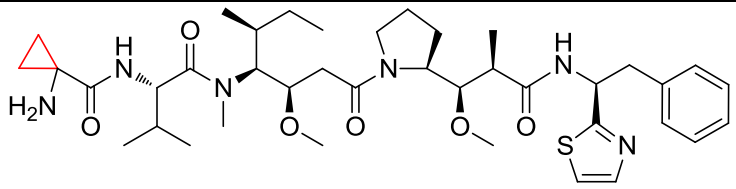
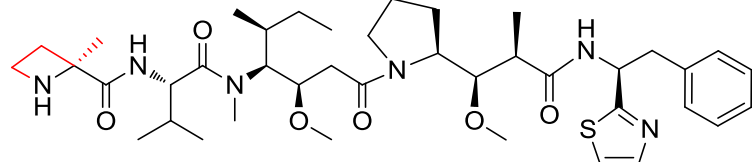
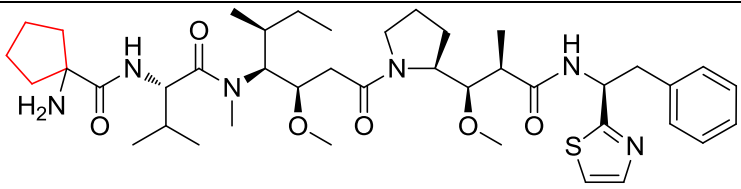
La eliminación (*clearance*) de una droga por parte de HLM se mide en $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$. Valores menores a $50 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ indican eliminación baja o media mientras que valores mayores a $50 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ indican alta eliminación. Estos valores son útiles a la hora de predecir directamente el comportamiento de la droga en el humano relacionado con su eliminación y vida media dado que compuestos con alta eliminación poseen bajas vidas medias y viceversa.

Como se muestra más adelante, los compuestos de la presente invención presentan valores de eliminación altos, los cuales son deseables en el contexto de la toxicidad sistémica, particularmente relevante en el campo de la quimioterapia. Por ejemplo, Pienta & Smith (2005)³ describen como una eliminación hepática reducida de docetaxel lleva a una

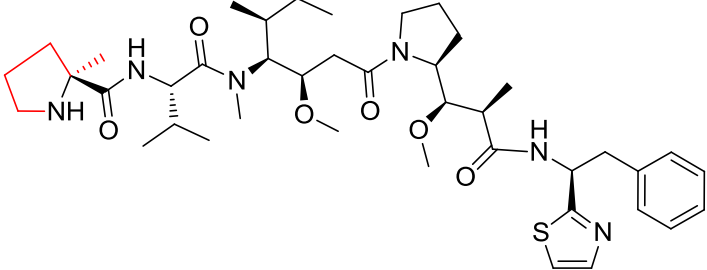
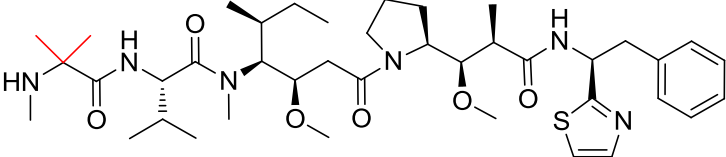
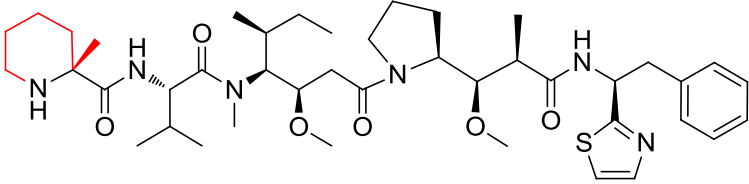
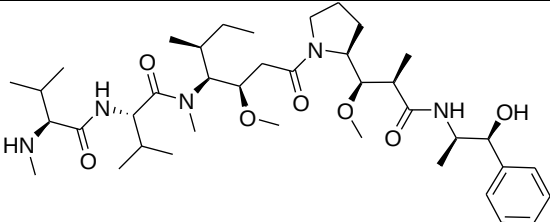
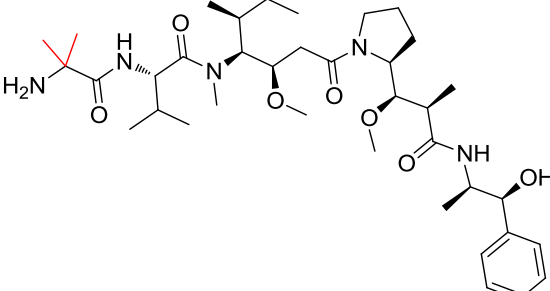
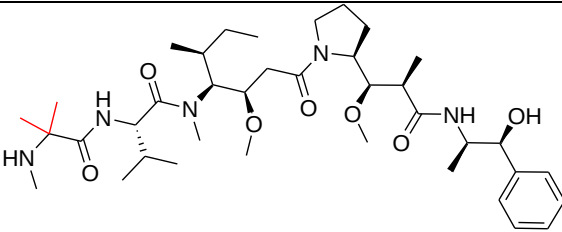
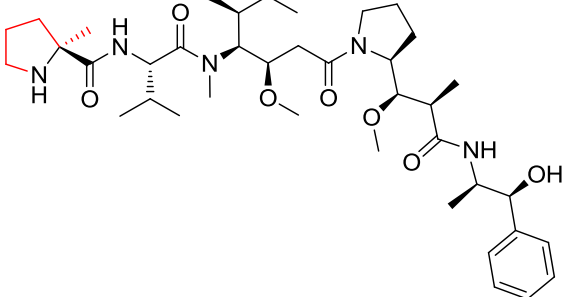
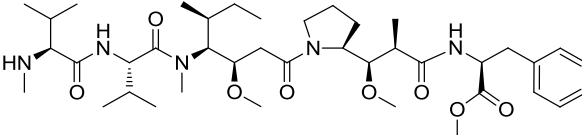
³ Pienta, KJ. & Smith, DC. (2005). Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J. Clin.*, 55: 300–318.

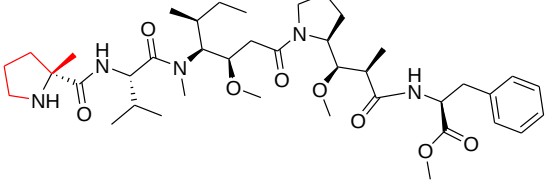
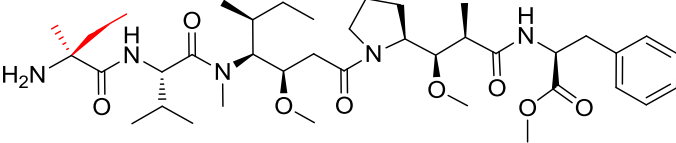
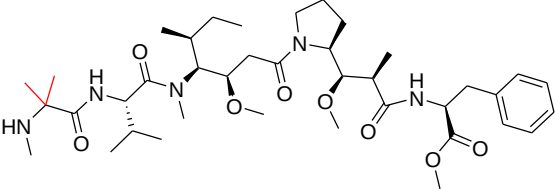
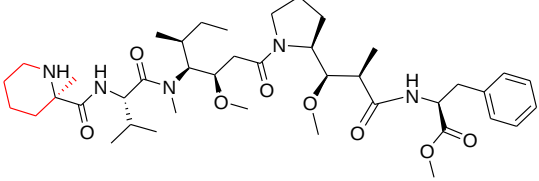
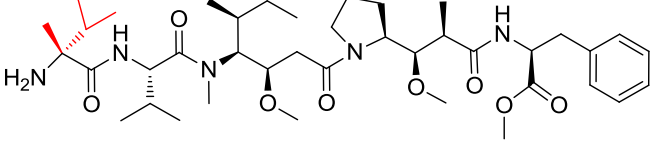
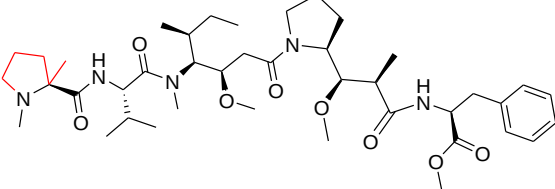
toxicidad aumentada en pacientes. Conclusiones similares son divulgadas por Dees *et al.* (2000)⁴.

En la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos para la eliminación de compuestos que poseen un átomo de carbono sin enlaces a hidrógeno comprendido en el sustituyente W de la presente invención, y compuestos que poseen tal átomo enlazado a un hidrógeno tal como se realiza en D1.

Estructura	Eliminación HLM μL/min/mg
	16
	36
	48
	84
	113
	116
	148

⁴ Dees EC. *et al.* (2000). A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Investigation*, 18(6): 521-529.

	168
	173
	320
	24
	49
	66
	87
	135

	210
	213
	215
	242
	311
	>320

De acuerdo con los datos presentados, es evidente que el cambio realizado sobre el sustituyente W provoca valores de eliminación mucho más altos, de manera que los compuestos serán más rápidamente eliminados por el hígado y tendrán una menor toxicidad en el paciente.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁵.

Dado que la Examinadora no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “Cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1, para obtener compuestos alternativos derivados de auristatina con actividad citotóxica.”.

⁵ Ibídem.

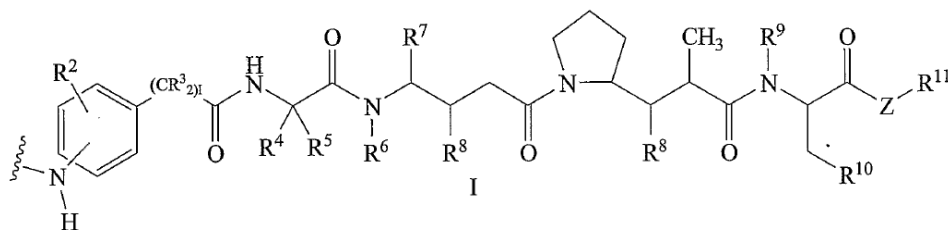
No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *¿cómo proporcionar conjugados de anticuerpo y compuestos derivados de auristatina que posean actividad citotóxica sobre diferentes líneas celulares dependiendo del antígeno expresado por éstas y valores altos de eliminación por HLM?*

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

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Ahora bien, basado en las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no hubiera obtenido de manera obvia y evidente compuestos con las características estructurales reclamadas en la presente invención, ni hubiera esperado que estos tuvieran los efectos discutidos anteriormente.

En cuanto a D2 como documento complementario, este divulga compuestos de fórmula I:

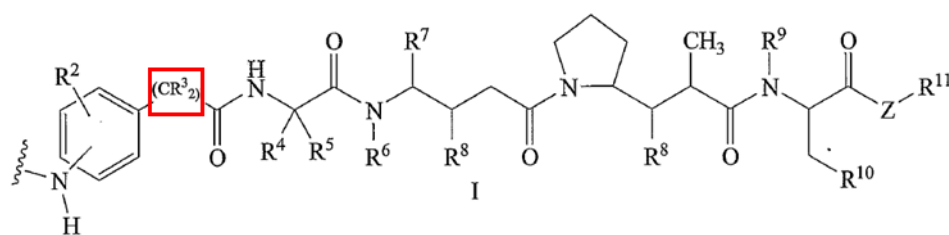


Estos compuestos contienen un grupo de ácido aminobenzoico en el *N*-terminal que permite que no sea necesario el uso de un espaciador suicida a la hora de liberar el activo conjugado a un anticuerpo de manera eficiente.

Particularmente, D2 divulga que R³ puede ser alquilo -C₁-C₈ o hidrógeno. Sin embargo, las enseñanzas de D2 no se encuentran específicamente dirigidas a usar un carbono sin enlaces

a hidrógeno en R³ sino al uso de un grupo de ácido aminobenzoico en la posición del grupo W de la presente invención.

Adicionalmente, incluso existiera la posibilidad de que el grupo CR³₂ se encuentre presente, éste no se encontraría enlazado a un nitrógeno (recuadro rojo) tal como el carbono en la posición análoga de los compuestos reclamados en la presente solicitud. En cuanto al C-terminal (sustituyente R⁵ de la presente invención), D2 tampoco hace sugerencias específicas hacia los sustituyentes aquí descritos.



De esta manera, la persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada a introducir un grupo de ácido aminobenzoico en un derivado de auristatina en lugar de producir un carbono cuaternario en el sustituyente W, tal como se desarrolló en la presente invención.

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁶. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁸ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia basada en las enseñanzas de D1 y D2, no hubiera estado motivada a desarrollar los compuestos de la

⁶ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

⁷ Ibídem.

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

presente invención, ya que estos son estructuralmente diferentes a los de D1 y D2 y los resultados se encuentran relacionados con diferentes líneas celulares. Por lo tanto considero que los compuestos reclamados en la presente invención son totalmente inesperados a la luz de D1 y D2.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. La presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada de manera obvia, ni mucho menos podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

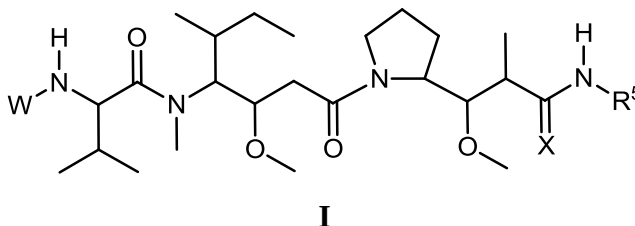
T.P. 74.295

Anexos:

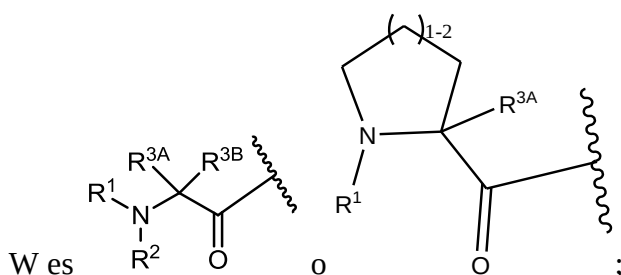
- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la formula **I**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, de modo independiente para cada ocurrencia,



R^1 es hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo o C_1 - C_8 haloalquilo;

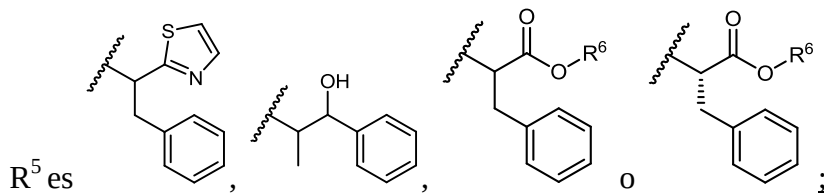
R^2 es hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo o C_1 - C_8 haloalquilo;

R^{3A} y R^{3B} son cualquiera de los siguientes:

(i) R^{3A} es: C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_8 haloalquilo, C_3 - C_8 carbociclilo o halógeno; y

R^{3B} es C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_8 haloalquilo, C_3 - C_8 carbociclilo, o halógeno; o

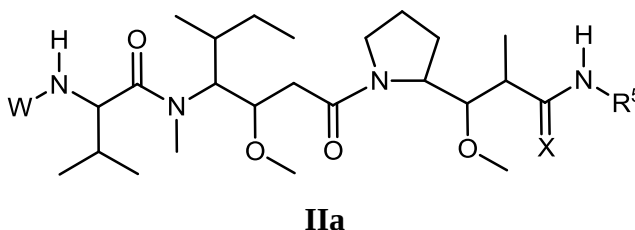
(ii) R^{3A} y R^{3B} tomados en conjunto son C_2 - C_8 alquilenos o C_1 - C_8 heteroalquilenos;



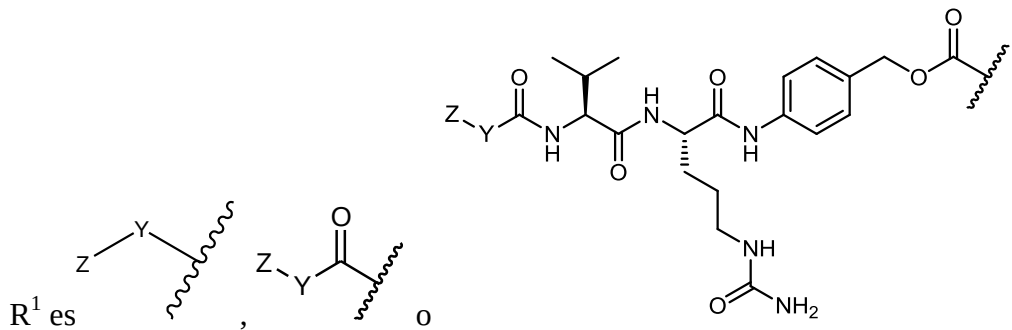
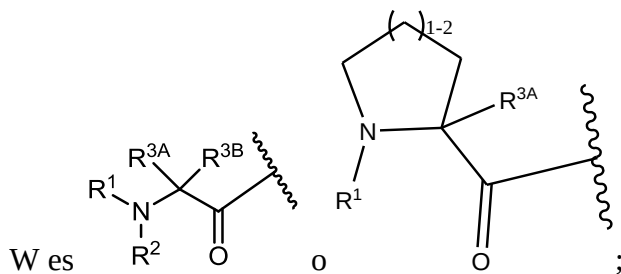
R^6 es hidrógeno, $-C_1$ - C_8 alquilo, $-C_2$ - C_8 alqueno, $-C_2$ - C_8 alquino o $-C_1$ - C_8 haloalquilo; y

X es O.

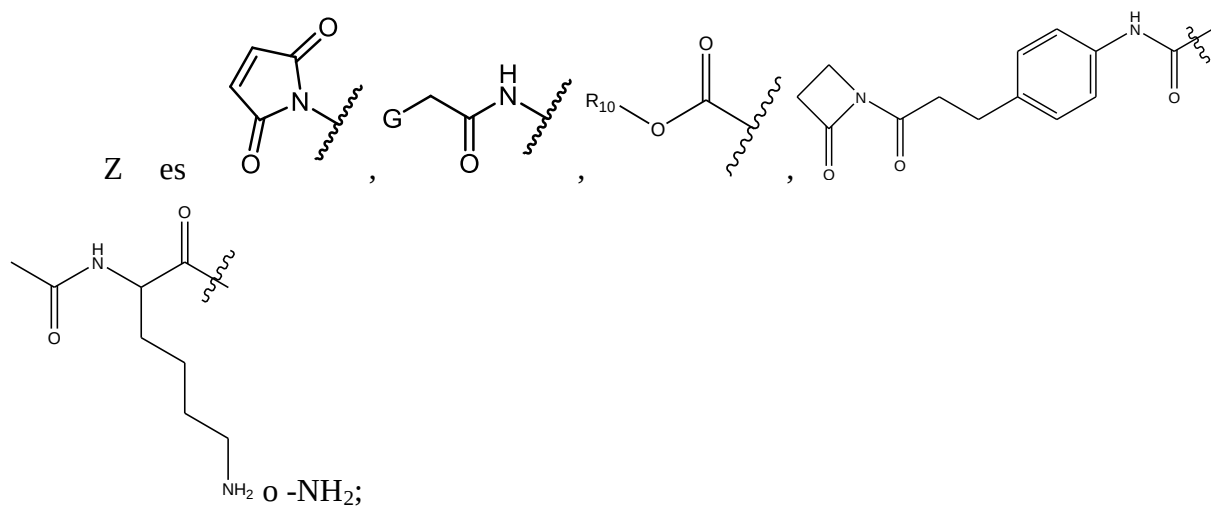
2. Un compuesto de la fórmula **IIa**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, de modo independiente para cada ocurrencia,



Y es -C₂-C₂₀ alquilen-, -C₂-C₂₀ heteroalquilen-; -C₃-C₈ carbociclo-, -arilen-, -C₃-C₈heterociclo-, -C₁-C₁₀alquilen-arilen-, -arilen-C₁-C₁₀alquilen-, -C₁-C₁₀alquilen-(C₃-C₈carbociclo)-, -(C₃-C₈carbociclo)-C₁-C₁₀alquilen-, -C₁-C₁₀alquilen-(C₃-C₈heterociclo)- o - (C₃-C₈ heterociclo)-C₁-C₁₀alquilen-;

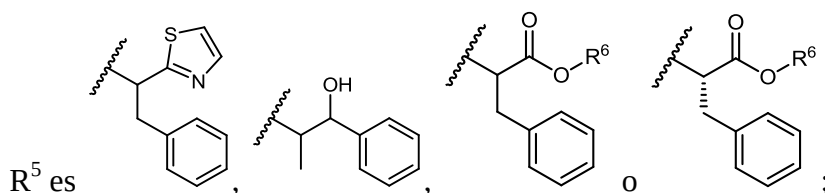


G es halógeno, -OH, -SH o -S-C₁-C₆ alquilo;

R² es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo o C₁-C₈ haloalquilo;

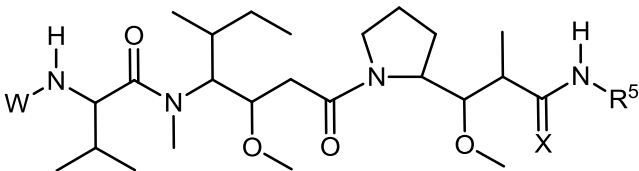
R^{3A} y R^{3B} son cualquiera de los siguientes:

- (i) R^{3A} es, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ haloalquilo, C₃-C₈ carbociclilo, o halógeno; y R^{3B} es C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ haloalquilo, C₃-C₈ carbociclilo, o halógeno; o
- (ii) R^{3A} y R^{3B} tomados en conjunto son C₂-C₈ alquilen o C₁-C₈ heteroalquilen-;



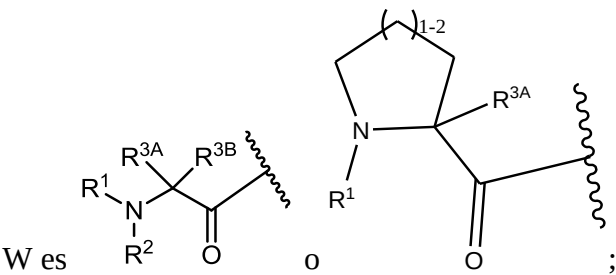
R^6 es hidrógeno, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alqueno, $-C_2-C_8$ alquino o $-C_1-C_8$ haloalquilo; y
 X es O;

3. Un compuesto de la fórmula **IIIa**:

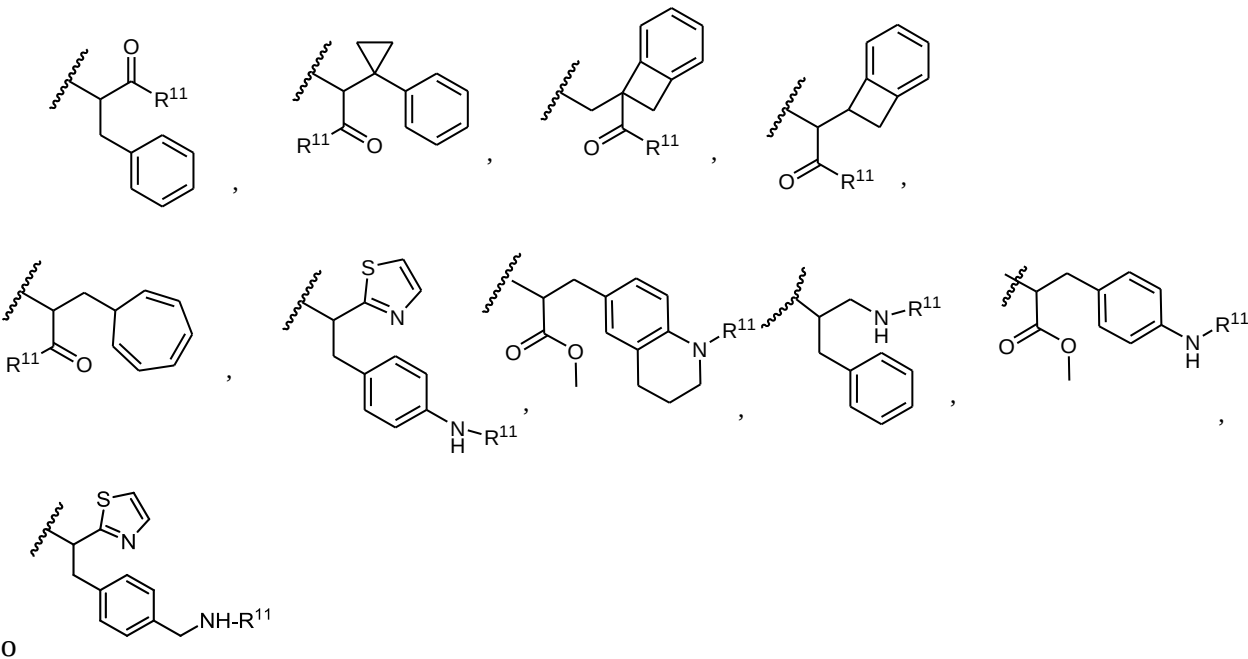


IIIa

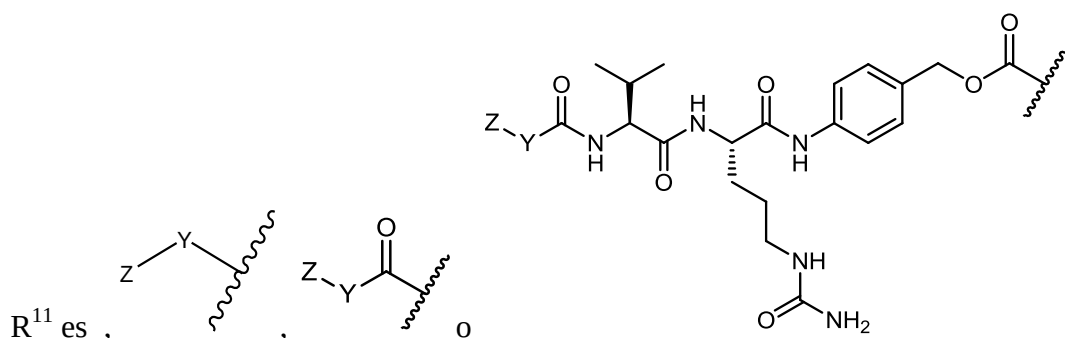
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, de modo independiente para cada ocurrencia,



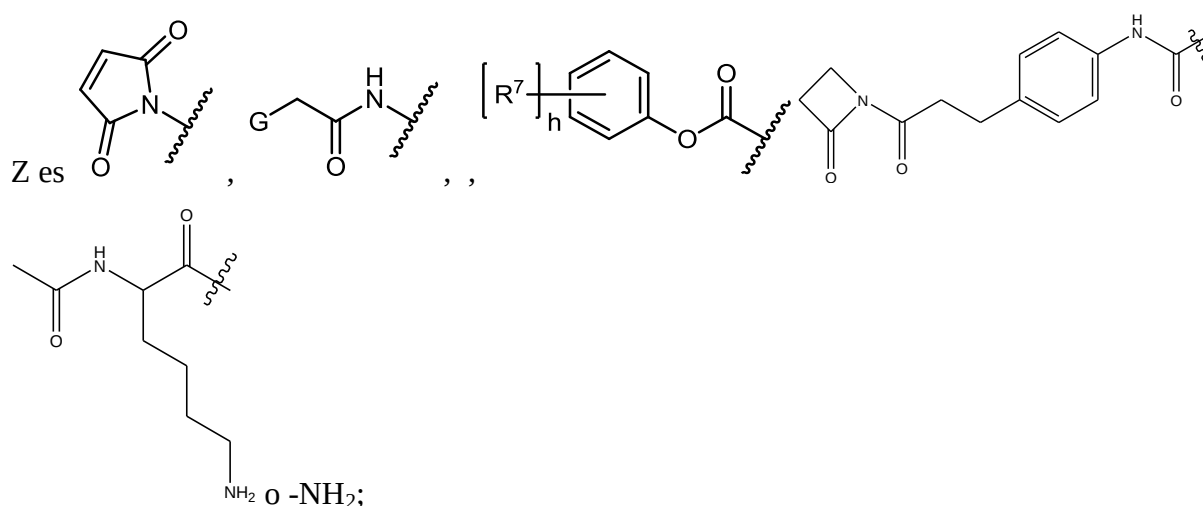
R^1 es hidrógeno, C_1-C_8 alquilo o C_1-C_8 haloalquilo;
 R^2 es hidrógeno, C_1-C_8 alquilo o C_1-C_8 haloalquilo;
 R^{3A} and R^{3B} son cualquiera de los siguientes:
(i) R^{3A} es C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 haloalquilo, C_3-C_8 carbociclilo, o halógeno; y
 R^{3B} es C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 haloalquilo, C_3-C_8 carbociclilo, o halógeno; o
(ii) R^{3A} and R^{3B} tomados en conjunto son C_2-C_8 alqueno o C_1-C_8 heteroalqueno;
 R^5 es



opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados de manera independiente a partir del grupo que consta de C₁-C₈ alquilo, -O-(C₁-C₈ alquilo), -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, halógeno, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂, -CN, -NHC(=NH)NH₂, -NHCONH₂, -S(=O)₂R' y -SR', en donde cada R' es seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consta de hidrógeno, C₁-C₈ alquilo y arilo no sustituido;



Y es -C₂-C₂₀ alquilenos-, -C₂-C₂₀ heteroalquilenos-, C₃-C₈ carbociclos-, -arilenos-, -C₃-C₈heterociclos-, -C₁-C₁₀alquilenos-arilenos-, -arilenos-C₁-C₁₀alquilenos-, -C₁-C₁₀alquilenos-(C₃-C₈carbociclo)-, -(C₃-C₈carbociclo)-C₁-C₁₀alquilenos-, -C₁-C₁₀alquilenos-(C₃-C₈heterociclo)-, o -(C₃-C₈ heterociclo)-C₁-C₁₀alquilenos-;



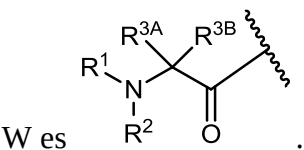
G es halógeno, -OH, -SH, o -S-C₁-C₆ alquil;

R^7 es seleccionado de manera independiente para cada ocurrencia a partir del grupo que consta de F, Cl, I, Br, NO_2 , CN y CF_3 ;

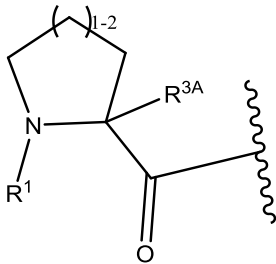
hes 1, 2, 3, 4 o 5; y

X es O.

4. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque



5. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3,



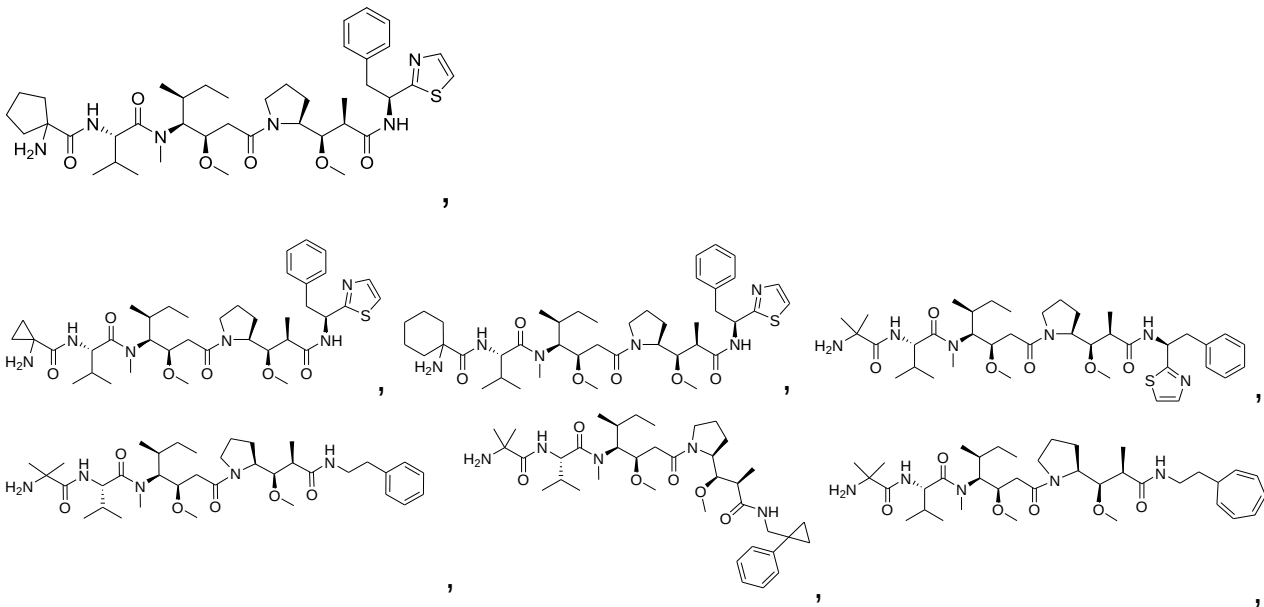
caracterizado porque W es .

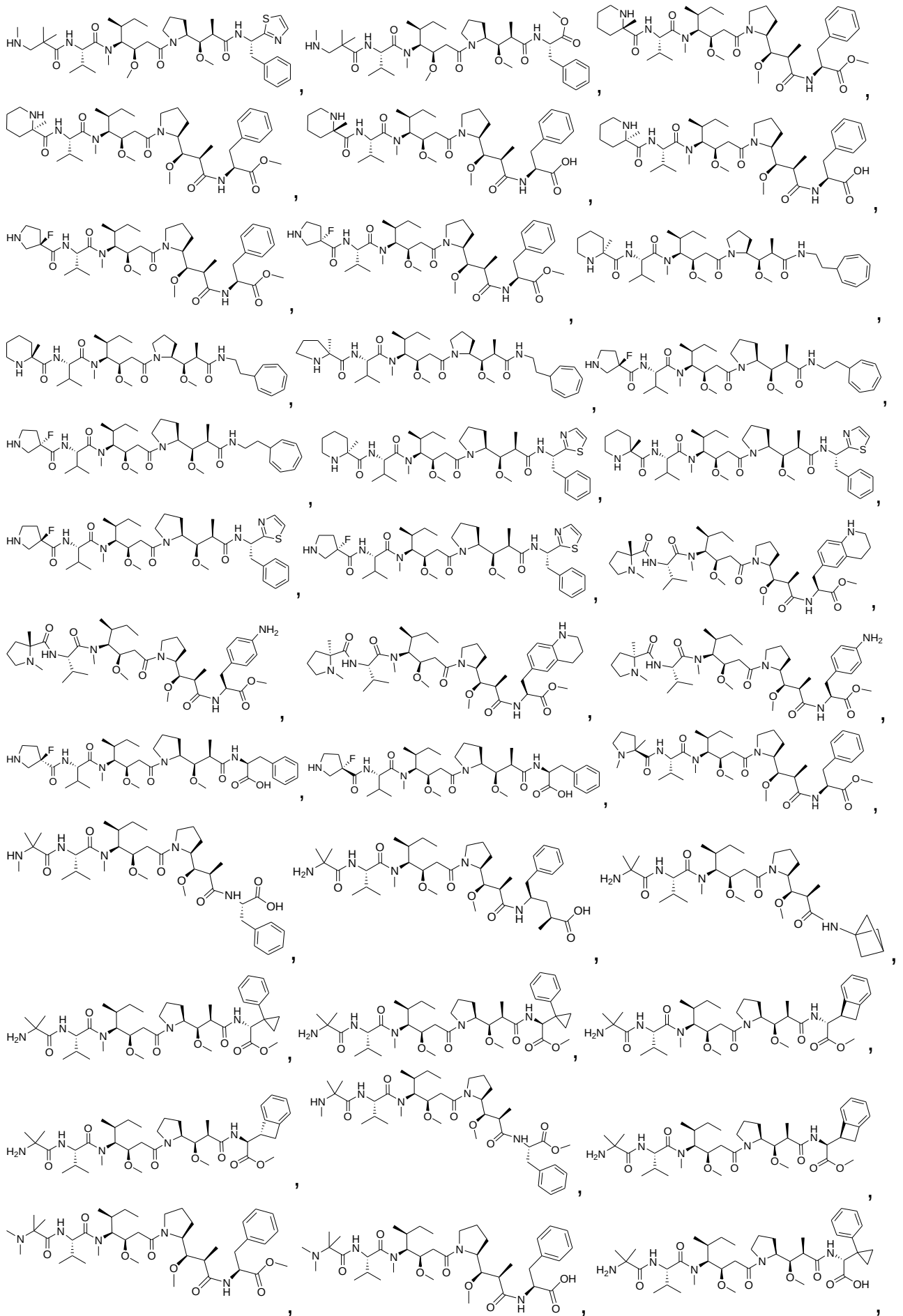
6. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R² es hidrógeno, o C₁-C₈ alquilo.

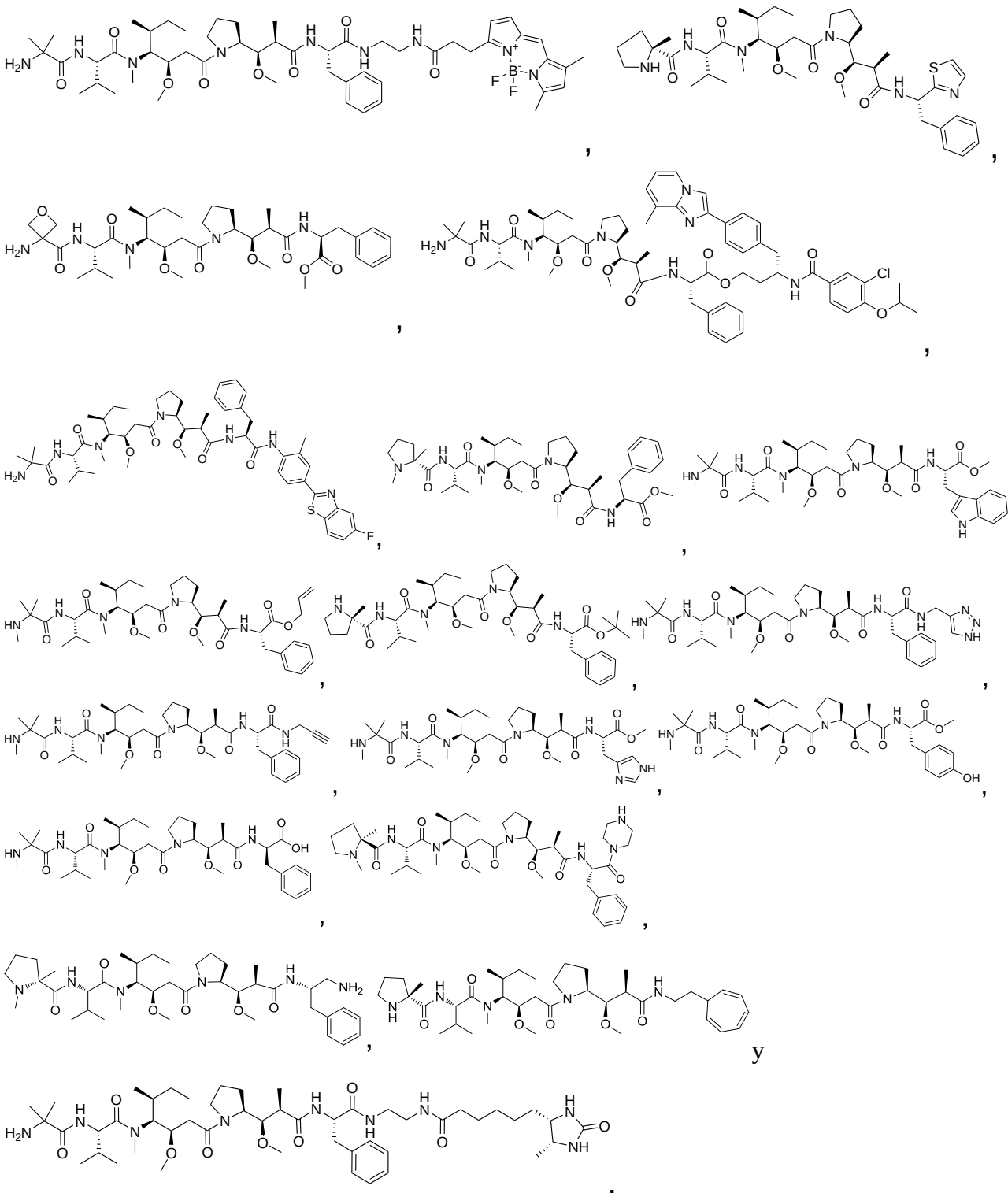
7. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^{3A} es C₁-C₈ alquilo, preferiblemente metilo.

8. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^{3A} y R^{3B} tomados en conjunto son C₂-C₈ alquilenos o C₁-C₈ heteroalquilenos.

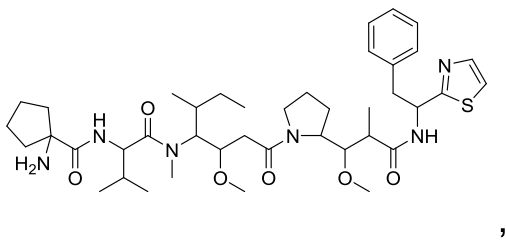
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

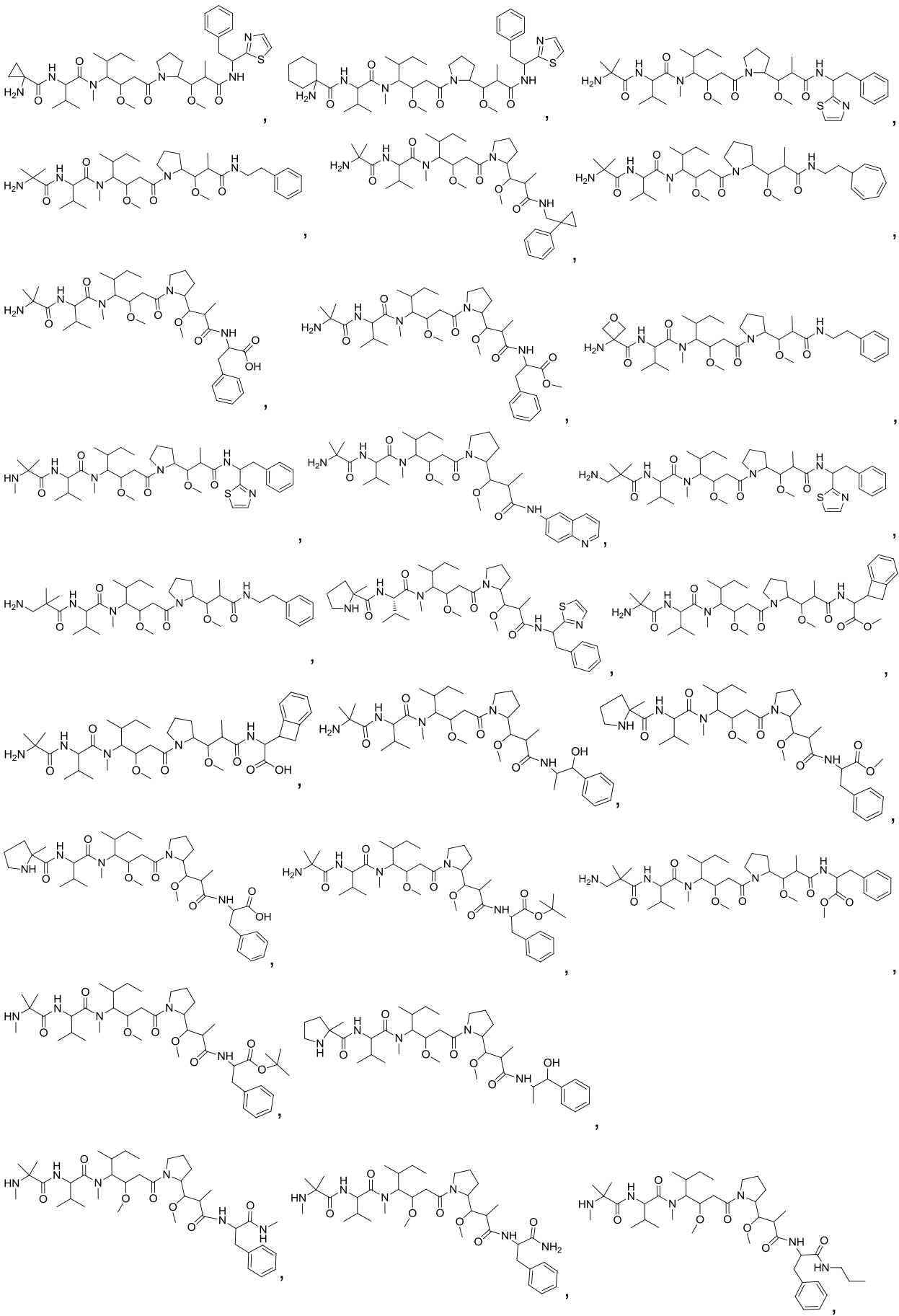


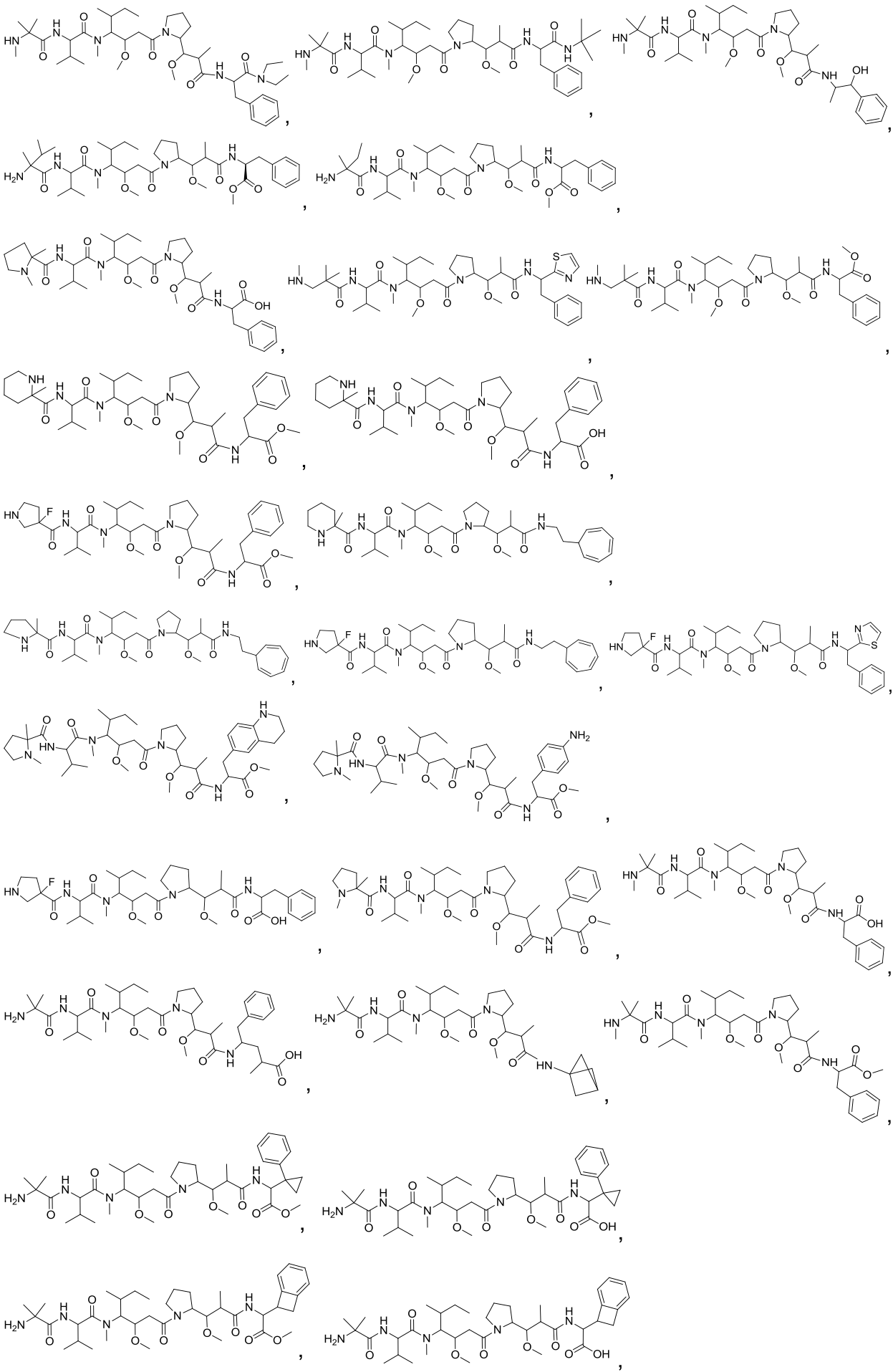


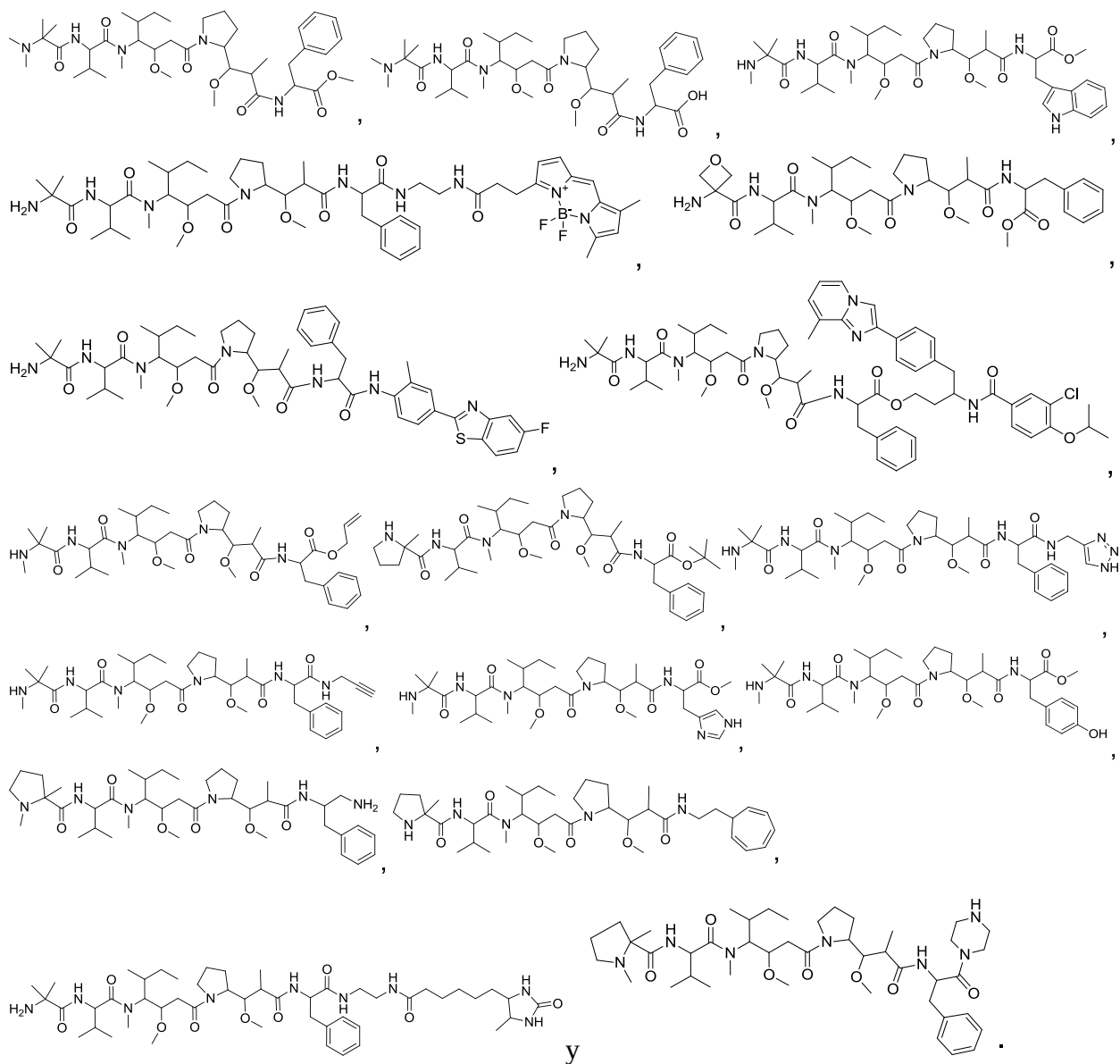


10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

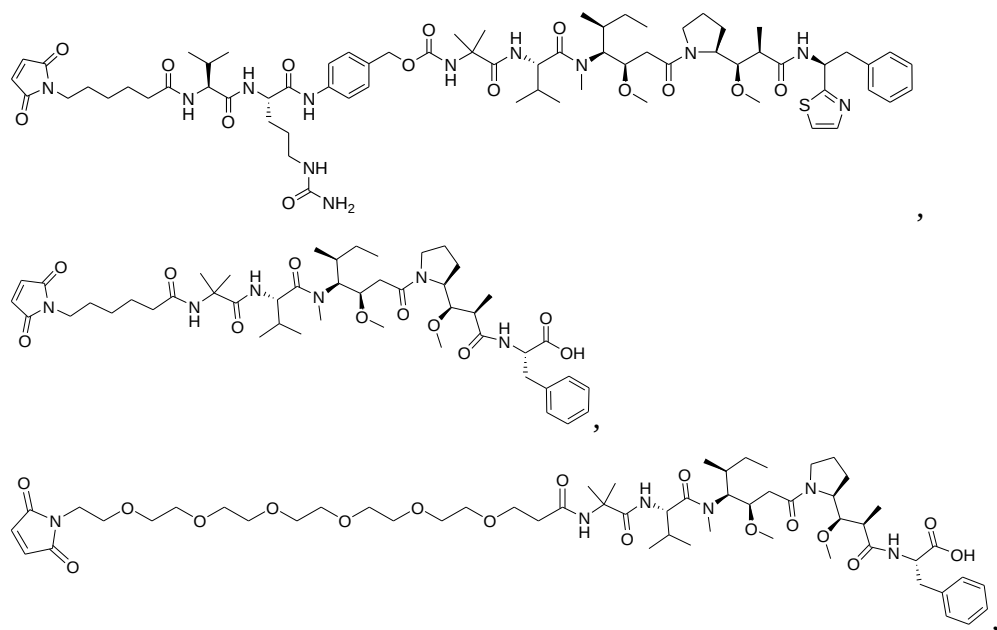


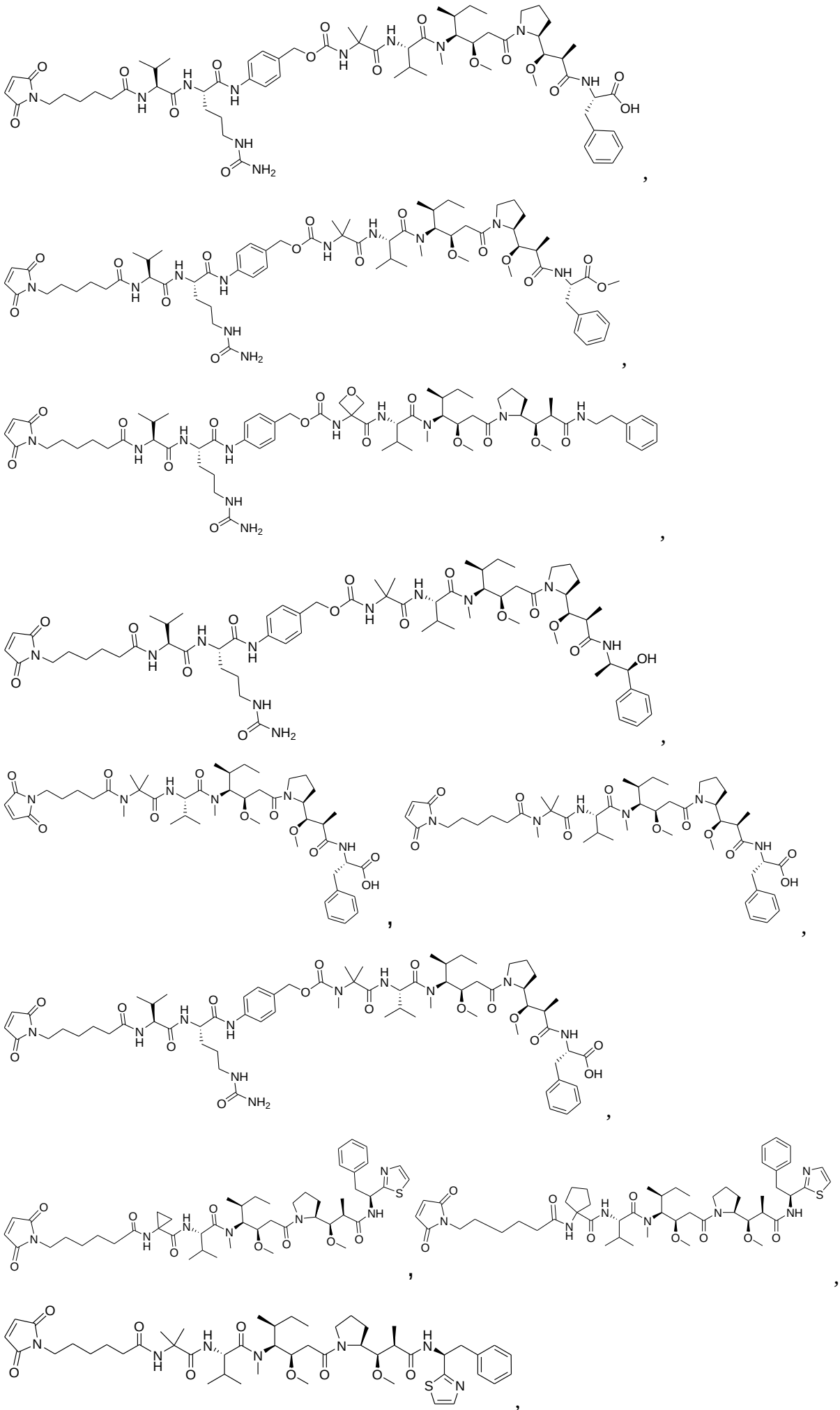


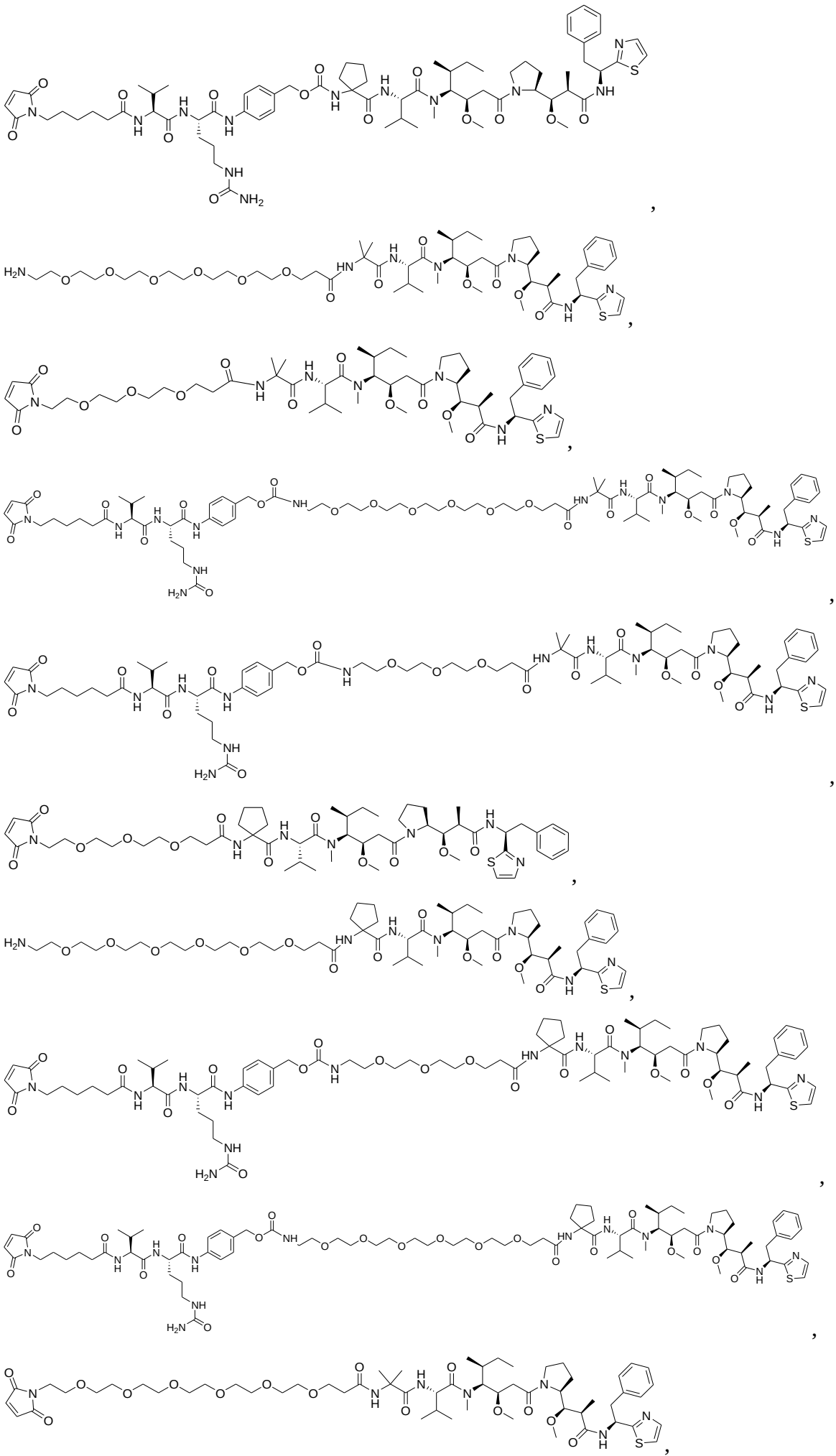


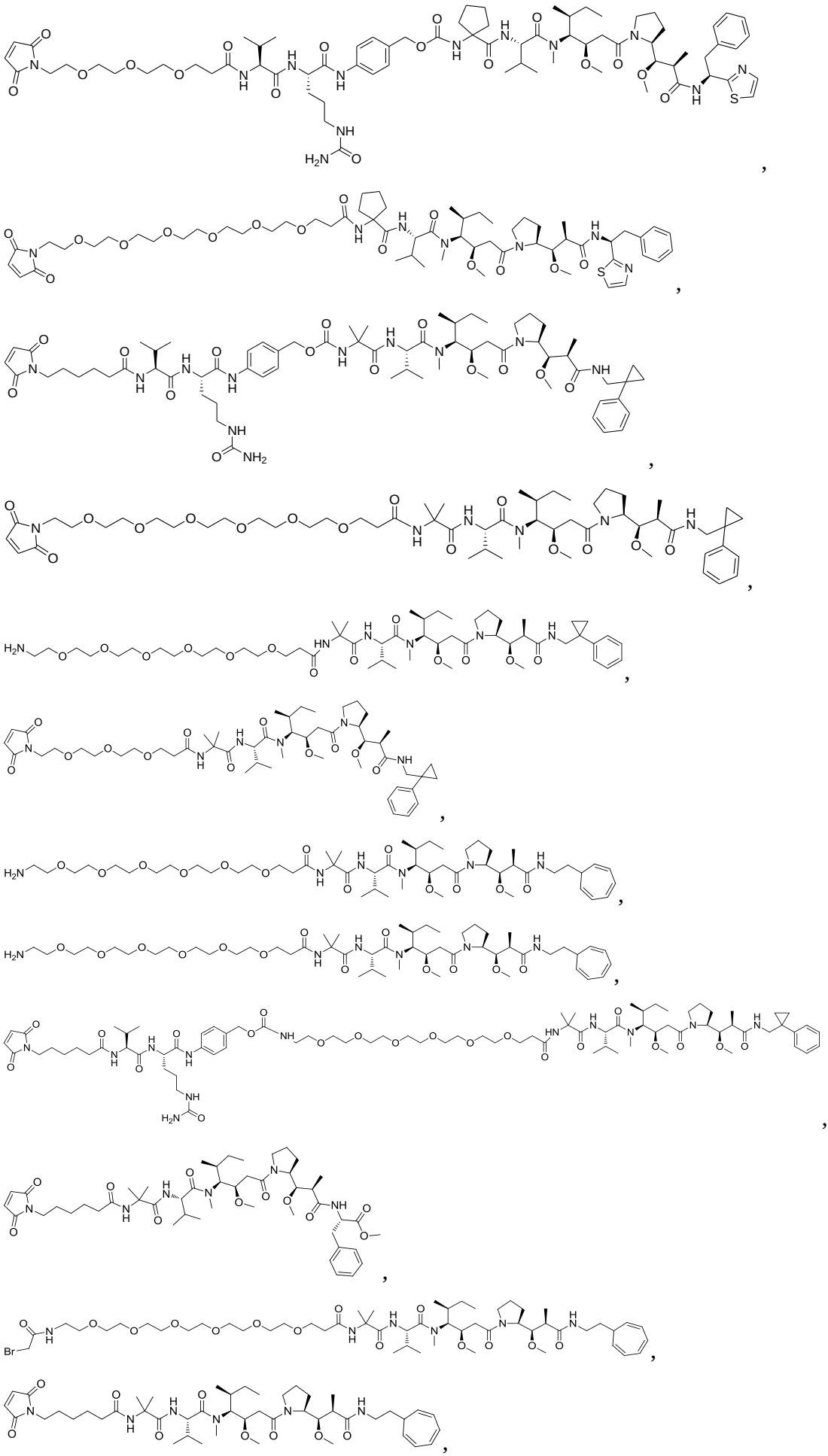


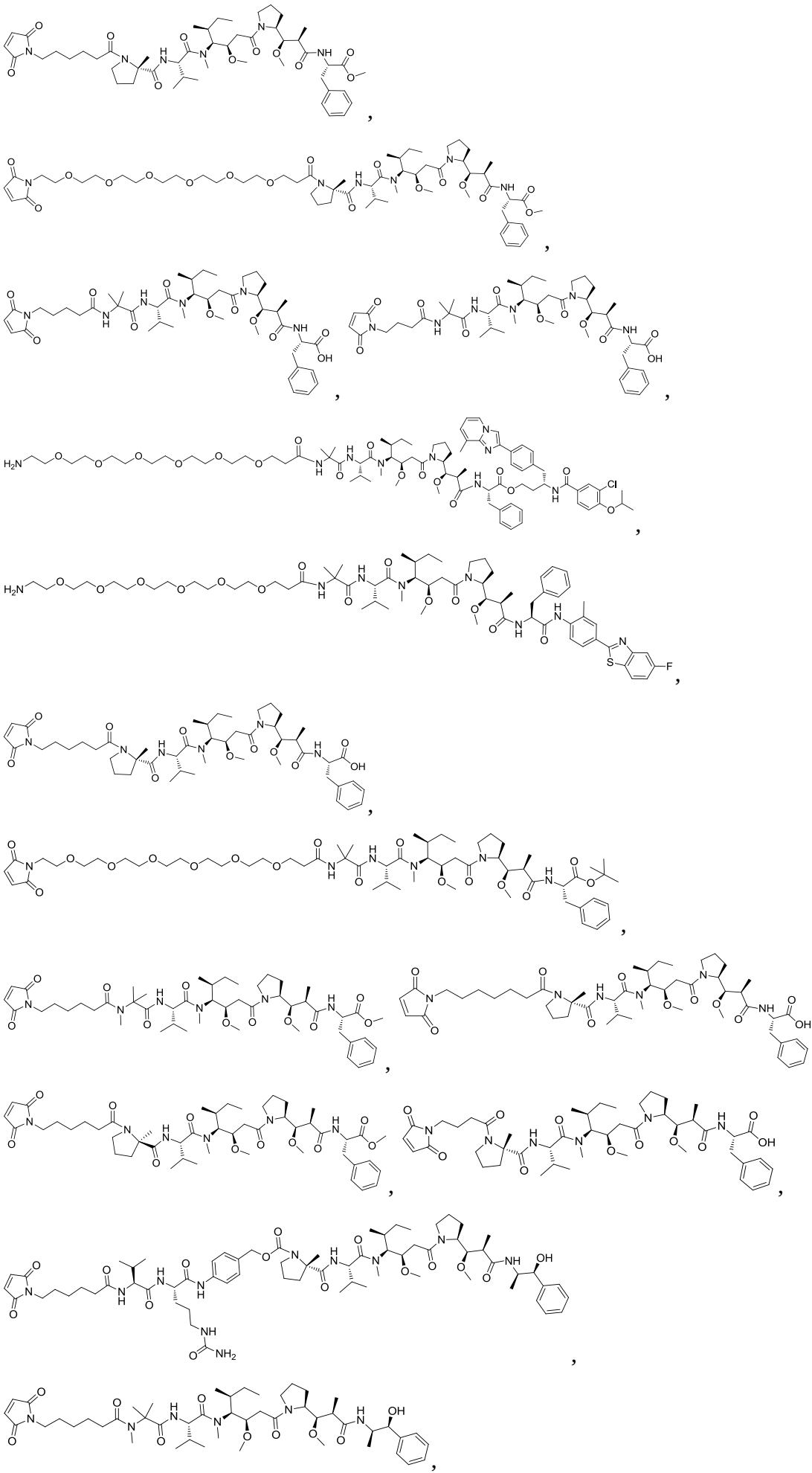
11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

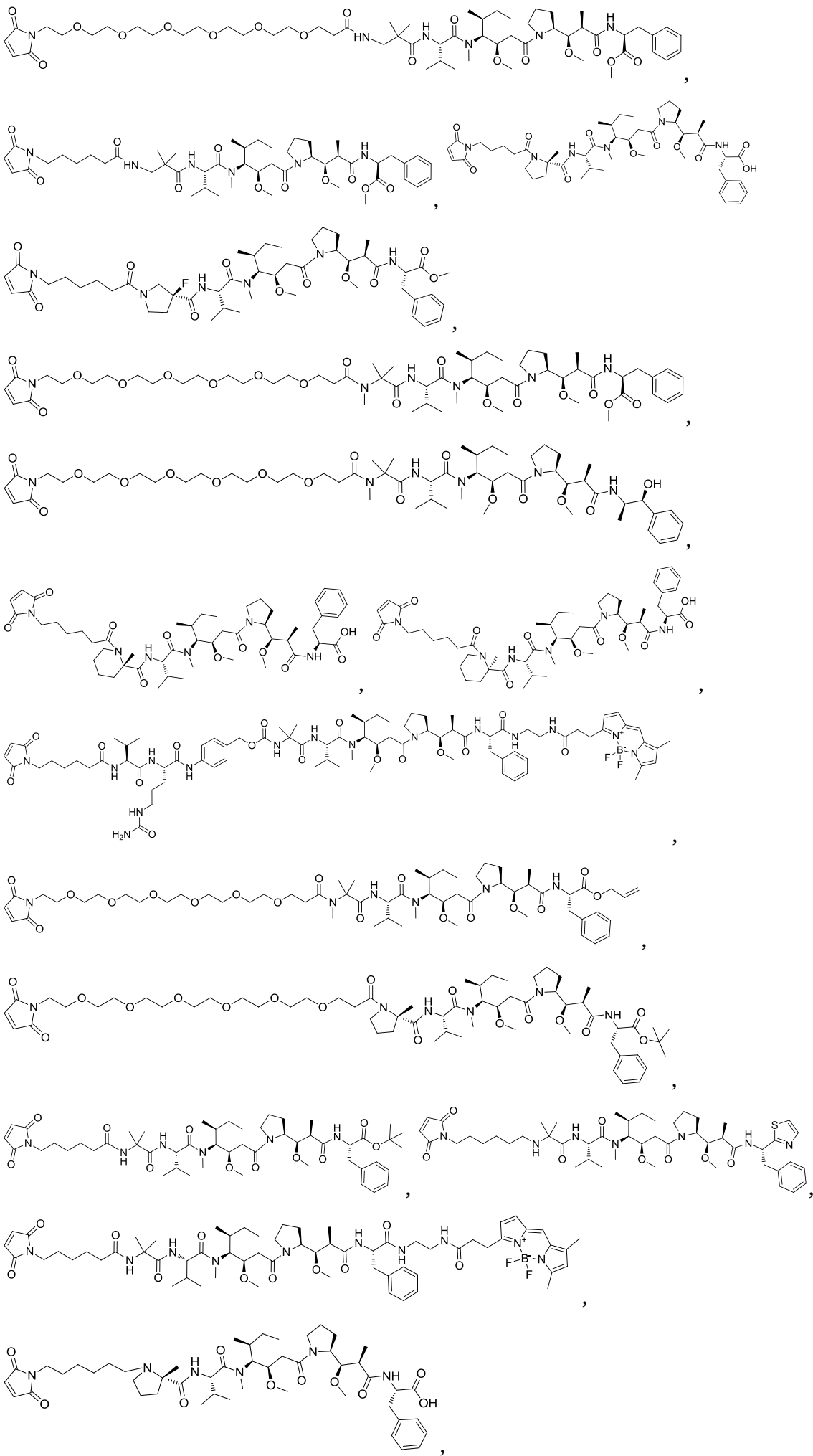


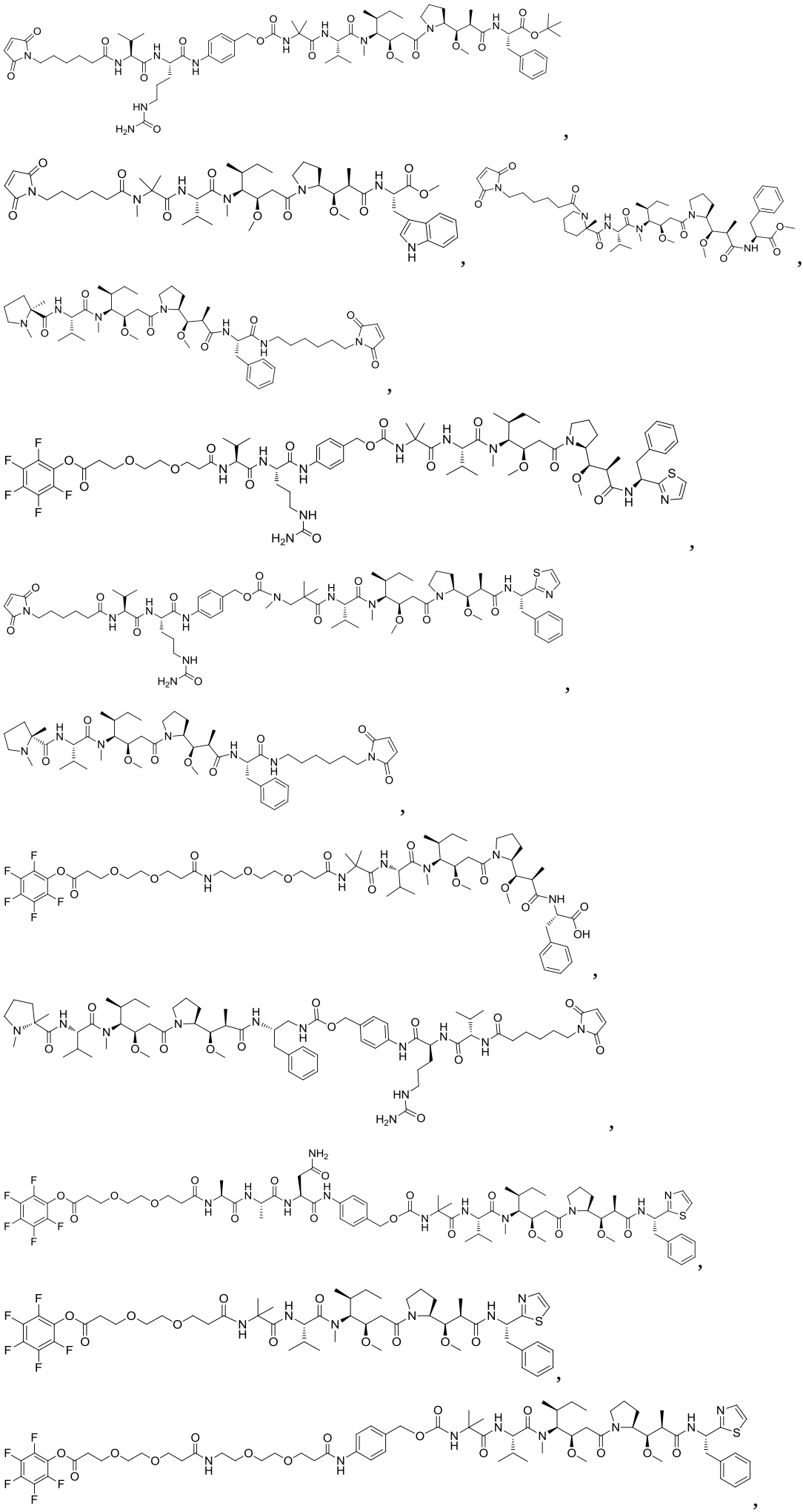




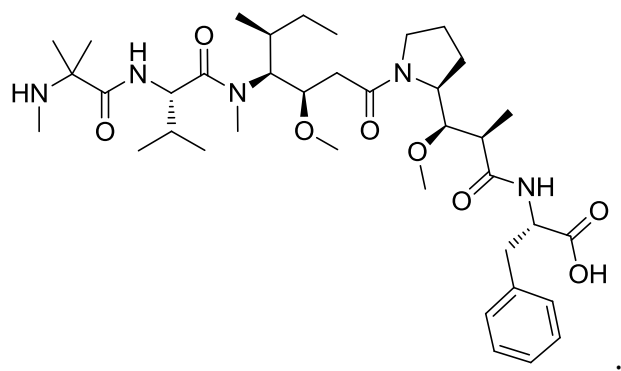




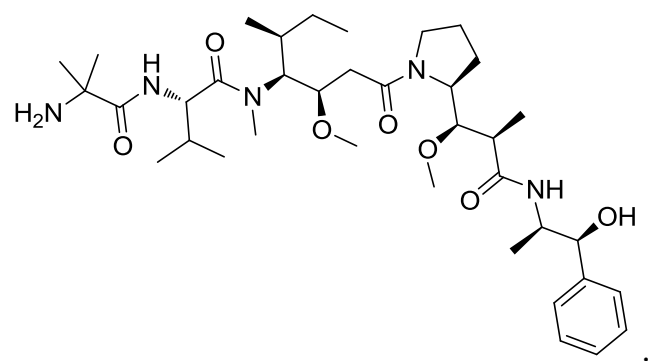




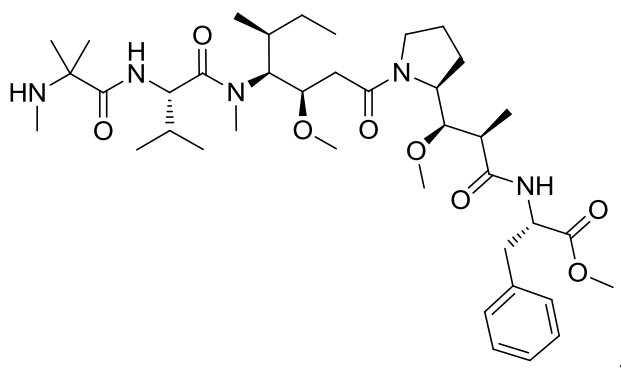
13. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



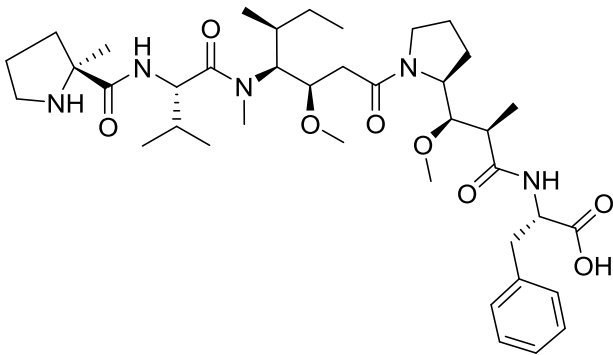
14. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



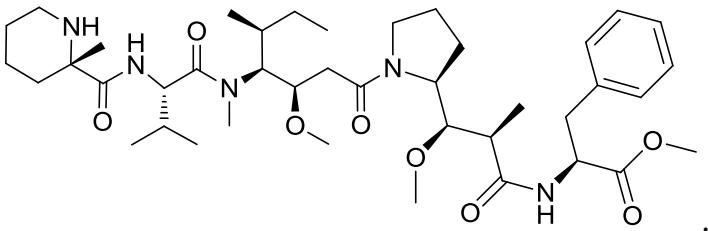
15. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



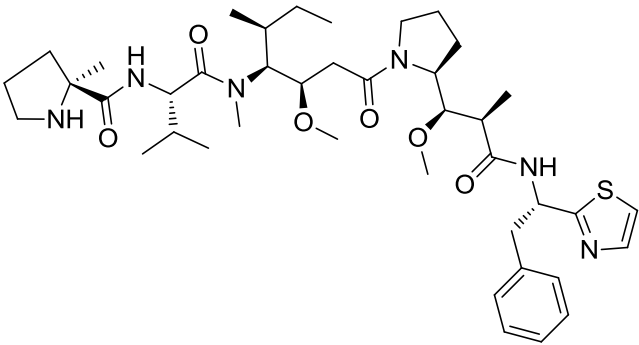
16. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



17. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



18. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:



19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipiente farmacéuticamente aceptable.
