

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2016/0001842

Solicitud de patente de invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO (S)-3-(2-IMINOACETAMIDA)-2-OXOAZETADINA-1-SULFÓNICO ACTIVOS CONTRA INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2016/000137

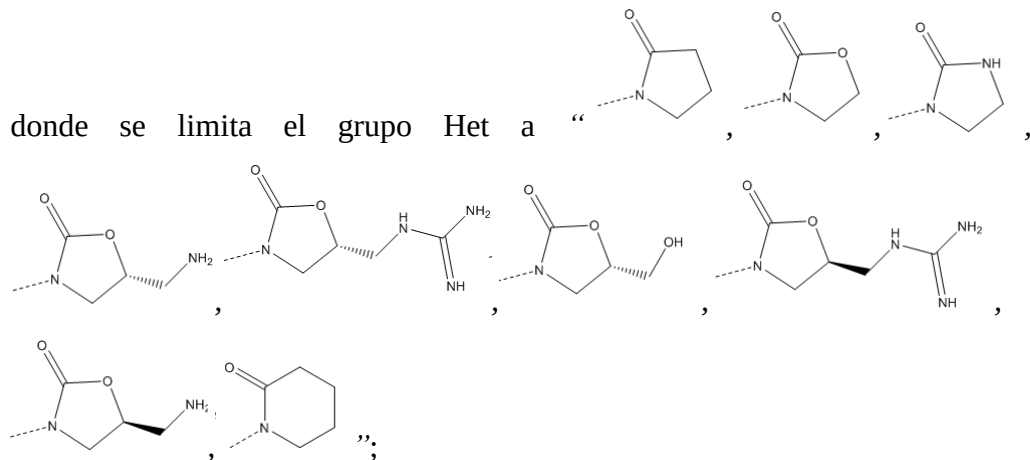
RESPUESTA AL OFICIO No. 13286, NOTIFICADO EL 13 DE SEPTIEMBRE DE 2017
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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 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 24 de noviembre de 2016 junto con la respuesta al examen de forma.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 5, 6, 8 y 15;
- en la nueva Reivindicación 1 se limita la definición de Het a “heterocíclico saturado” y el número de heteroátomos en dicha definición a “1 o 2”. Asimismo, en la nueva Reivindicación 1, en la definición del grupo Het cuando esta sustituido se limita a “oxo y está además opcionalmente sustituido con Y”;
- en la nueva Reivindicación 1 en donde los dos R¹³, o dos R¹⁴ se adiciona el grupo “amino”;
- en la nueva Reivindicación 1 se eliminan los sustituyentes R¹² y R¹⁶.
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 y 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3, 4, 7, 9, 10 y 12;
- la nueva Reivindicaciones 7 corresponde a la antigua Reivindicación 11 en



- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 13 en donde se limita a los Compuestos 1 a 3, 14, 21, 22, 24 a 26, 57 a 59, 63, 64, 70, 72, 76, 80, 86, 88, 97, 104, 108, 111, 113 y 122;
- se adiciona la nueva Reivindicación 10 que tiene soporte en las página 114 a 116;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

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

2. a- La Examinadora señala que el título no corresponde con el objeto de la presente invención y contiene materia no patentable.

b- Siguiendo las amables sugerencias de la Examinadora, y con el ánimo de facilitar el trámite de la invención, el título se modifica de la siguiente manera:

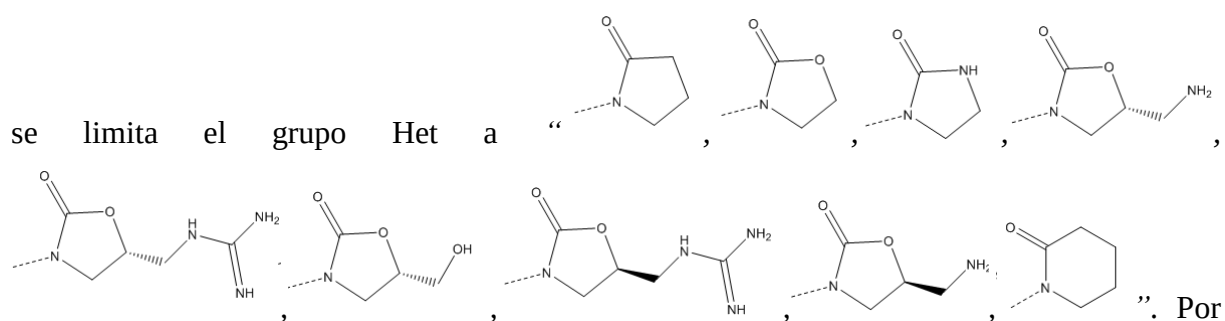
“COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO (S)-3-(2-IMINOACETAMIDA)-2-
OXOAZETADINA-1-SULFÓNICO ACTIVOS CONTRA INFECCIONES CAUSADAS
POR BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS”

3. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio y Descriptivo:

- las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de claridad debido a que reclaman compuestos que comparten características técnicas y son independientes entre sí. La Examinadora sugiere reorganizar las reivindicaciones de manera tal que la reivindicación independiente incluya las características esenciales de la invención. Adicionalmente, dichas reivindicaciones definen los compuestos reclamados de manera compleja lo que impide comprender el alcance de la materia;
- las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de claridad puesto que reclama expresiones como “*opcionalmente sustituidos*”, “*opcionalmente fusionado*” y “*formar opcionalmente*” que son ambiguas y no permiten limitar el alcance de la materia reclamada. La Examinadora sugiere definir las características técnicas opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente;
- las Reivindicaciones 1, 2, 6 y 9 no son concisas porque las definiciones de los grupos *Het*, R^1 a R^3 y *Z* dan lugar a una gran variedad de compuestos que no se encuentran adecuadamente soportados en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora sugiere limitar el alcance de la presente invención a los compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir que se encuentran adecuadamente soportados;
- las Reivindicaciones 1, 2, 9, 12 y 13 no están adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo puesto que no se demuestra el desarrollo de sales de los compuestos reclamados;
- la Reivindicación 12 no es concisa puesto que se limita a repetir las características mencionadas en las reivindicaciones independientes, por lo que se considera redundante;

- la Reivindicación 14 carece de claridad porque el término “*al menos*” no es limitativo, por lo que no limita el alcance de la presente invención. La Examinadora sugiere eliminar este término de las reivindicaciones;
- la Reivindicación 15 no es clara ya que el término “combinación” es ambiguo y no permite comprender las características técnicas de la materia que se reclama, puesto que no es claro si se refiere a una forma farmacéutica en la que están presentes los compuestos reclamados y otros agentes terapéuticos;
- el Capítulo Descriptivo no proporciona el soporte adecuado para que una persona medianamente versada en la materia sea capaz de obtener la gran variedad de compuestos reclamados, específicamente sales de los compuestos.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminan las Reivindicaciones 2, 5, 6, 8 y 15. Adicionalmente, en la Reivindicación 1 se limita la definición del grupo Het a “*heterocíclico saturado*” y el número de heteroátomos en dicha definición a “*1 o 2*”. Asimismo, en la nueva Reivindicación 1, en la definición del grupo Het cuando esta sustituido se limita a “*oxo y está además opcionalmente sustituido con Y*”. Asimismo, la nueva Reivindicaciones 7 corresponde a la antigua Reivindicación 11 en donde



Por último, la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 13 en donde se limita a los Compuestos 1 a 3, 14, 21, 22, 24 a 26, 57 a 59, 63, 64, 70, 72, 76, 80, 86, 88, 97, 104, 108, 111, 113 y 122. Por todo lo anterior, considero superadas las objeciones al respecto. De acuerdo con lo anterior, el Capítulo Reivindicatorio ha sido limitado y por lo tanto corresponde a una generalización razonable de las divulgaciones del Capítulo Descriptivo.

ii) En cuanto a las expresiones “*opcionalmente sustituido*”, “*opcionalmente fusionado*” y “*formar opcionalmente*” respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que una persona medianamente versada en la materia (esto es, el área de la química), se encuentra en total capacidad de comprender que expresiones como “*opcionalmente sustituido*” indican que un determinado átomo de los compuestos reclamados puede estar sustituido por un grupo definido en las reivindicaciones y un número de sustituyente opcionales para cada caso o no estarlo, en cuyo caso dicho sustituyente correspondería a un átomo de hidrógeno. Ahora bien, respecto a expresiones como “*opcionalmente fusionado*” indican que un determinado anillo de los compuestos reclamados puede estar fusionado con un anillo definido en las reivindicaciones o no estarlo, en cuyo caso, no existiría la fusión. Asimismo, la expresión “*formar opcionalmente*” indica que un determinado compuesto reclamado tiene las posibilidades de formarse o no formarse. Por último, cabe resaltar que las expresiones “*opcionalmente sustituido*”, “*opcionalmente fusionado*” y “*formar opcionalmente*” son normalmente aceptadas en la práctica de patentes en todo el mundo. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de comprender el alcance de dicha expresión y, por ende, de la materia reclamada. Además, el inventor tiene derecho de reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado, que en el presente caso incluye modalidades en las que algunos sustituyentes en la fórmula reclamada podrían estar presentes, ausentes o fusionados, lo que es completamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

iii) Ahora bien, respecto a la expresión “*sales*”, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, puesto que las reivindicaciones de tales formas moleculares son aceptadas mundialmente en la práctica de patentes. Se entiende que una reivindicación compuesta debe incluir justa y equitativamente cualquier forma de los compuestos reivindicados independientemente, por ejemplo, de su estado físico, forma sólida específica o configuración espacial (isómeros, sales, polimorfos, solvatos, hidratos, etc.). Además, esta expresión es comprendida con facilidad por una persona medianamente versada en la materia y no crea ambigüedad en torno a los límites de la invención. Asimismo, el inventor tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado y no sólo a las realizaciones particulares ilustradas específicamente en los ejemplos, que en este caso abarca sales de los compuestos de la presente invención. En el presente caso, las páginas 30 a 32 del Capítulo Descriptivo describen las sales generalmente consideradas para ser farmacéuticamente aceptables, con

lo que se proporciona el soporte adecuado con el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto considero superada la objeción al respecto.

iv) En relación a la objeción de la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 12) difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, puesto que la nueva Reivindicación 8 reclama una modalidad particular de la invención, en donde se reivindica un alcance más limitado que el reclamado en la reivindicación independiente. Particularmente, aunque las Reivindicaciones 1 a 7 reclaman compuestos de Fórmula (I) o sales de los mismos, es decir, reclaman al menos dos modalidades diferentes: (1) un compuesto en forma libre y (2) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por el contrario, la Reivindicación 8 reclama sus sales farmacéuticamente aceptables, es decir, un alcance más restringido que se refiere a la modalidad (2) mencionada anteriormente. Es decir, la Reivindicación 8 no repite innecesariamente el alcance de la Reivindicación 1, sino que se refiere a una modalidad particular de la invención.

Adicionalmente, me permito recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, el cual en la presente invención se refiere a compuestos con la fórmula estructural I, en cualquier forma comercial, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes. En este orden de ideas, la actual Reivindicación 8 es lo suficientemente clara y concisa y reclama una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, lo cual corresponde a una modalidad particular de la presente invención y esta dentro del alcance general de la Reivindicación 1. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

v) Respecto a la expresión “*al menos*” difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, puesto que el inventor tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado, independientemente de su amplitud. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que la expresión “*al menos*” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención. Así, como cualquiera persona medianamente versada en la materia entendería, a partir de la lectura de las

reivindicaciones, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I que aquí se reclama incluye como mínimo un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por todo lo anterior, se considera superada la objeción a este respecto.

vi) 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 de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

vii) En cuanto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito señalar que éste tiene alrededor de 156 compuestos ejemplificados junto con el proceso de síntesis para la obtención de los mismos, al igual que ensayos de actividad, por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia puede a través de las divulgaciones contenidas en el Capítulo Descriptivo reproducir la invención.

3. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2012/0302542 (D1) y US4782147 (D2).

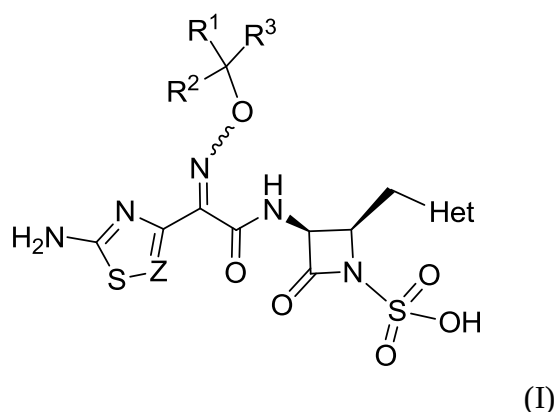
La Examinadora establece que D1 es el documento más cercano a la invención porque divulga compuestos derivados monobactámicos, útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente aquellas causadas por bacterias Gram Negativas, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los comprenden. La diferencia entre D1 y la invención consiste en que el anillo Het unido al grupo azetidona a través de $-CH_2-$, en los compuestos de la invención este sustituyente corresponde a un heterociclo de 4 a 6 miembros, mientras que en los compuestos de D1 siempre es triazol.

La Examinadora señala que la presente invención no tiene un efecto técnico puesto que los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) de los compuestos de la presente invención y los de D1 se encuentran en el mismo orden de magnitud. Por lo tanto, el problema técnico es *“cómo modificar los compuestos conocidos en D1, para obtener compuestos monobacterianos alternativos”*.

Sin embargo, D2 describe compuestos con actividad que tienen actividad antimicrobial y/o que actúan como inhibidores de la actividad β -lactamasa. Particularmente, D2 divulga compuestos en donde el anillo unido al anillo de azetidona es un ion piridinio.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia sustituiría el anillo heterocíclico unido al grupo azetidona de acuerdo a las enseñanzas de D2 en los compuestos divulgados en D1 para llegar a la Reivindicación 1 de la presente invención.

b- En primer lugar, de nuevo me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde la presente invención ahora reclama derivados de monobactam con Formula (I), donde *“Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está sustituido con oxo y está además opcionalmente sustituido con Y”*



Ahora bien, D1 también se refiere a derivados del ácido 1-sulfónico 3-(amino sustituido)-4-sustituido-2-azetidiona y sulfonatos de sodio del mismo (Página 87); sin embargo, ninguno de los compuestos probados comprende un grupo Het como se encuentra definido en la presente invención. Adicionalmente, D1 se refiere a grupos carbamoil, ureidometil, piridinometil, metoximetil, metilsulfinil, metilsulfonil, 2-metoxi-carboniletil, 2-oxopropil y propil en la posición 4 del anillo azetidina.

Por otra parte, D2 se refiere a derivados de monobactam que tienen grupos carboxílico, amida y grupos funcionales heteroatómicos similares (Grupo X en la Página 2) o anillos triazol, pirindiol o hidroxipridinona en la posición 4 del anillo azetidina (grupo A en la Página 2), los cuales no se encuentran comprendidos en lo reclamado por la presente invención. De hecho, los 70 compuestos ejemplificados en D2 comprenden un grupo –metil-X-L-A en la posición del anillo azetidina como se mencionó anteriormente, lo cual

difiere significativamente del grupo Het como se encuentra definido en la presente invención.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no hubiera encontrado ninguna motivación en el arte previo para preparar de manera obvia los compuestos de la presente invención, particularmente con un residuo Het como se encuentra definido en la Reivindicación 1. Por el contrario y siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a, por lo menos, incluir los anillos piridin-diol o hidroxipiridinona como lo enseña D2 en los compuestos de D1, ya que estos corresponden a las características esenciales de la invención.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². 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***”³ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos que se reclaman en la presente solicitud no pudieron haber sido predicho con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1 o D2. La persona medianamente versada en la

¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

² *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.

materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los inhibidores aquí reclamados.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia (2015236369), Estados Unidos (9174978), Iraq (4423), Corea del Sur (1733441), Japón (6153674), Nigeria (F/P/2016/285) y Singapur (11201606711U).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

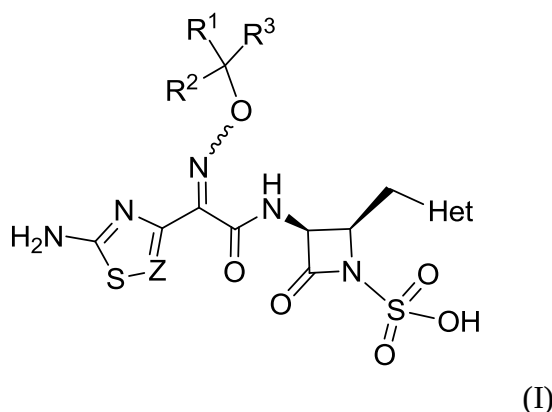
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago correspondiente a la solicitud del segundo examen de fondo;
- Pago correspondiente a 1 reivindicación adicional.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en donde:

Z es CR⁴ o N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄.

R² se selecciona del grupo que consta de H, alquilo C₁-C₄ y -COOH

o R¹ y R² tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo seleccionado a partir de un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo;

R³ se selecciona a partir de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

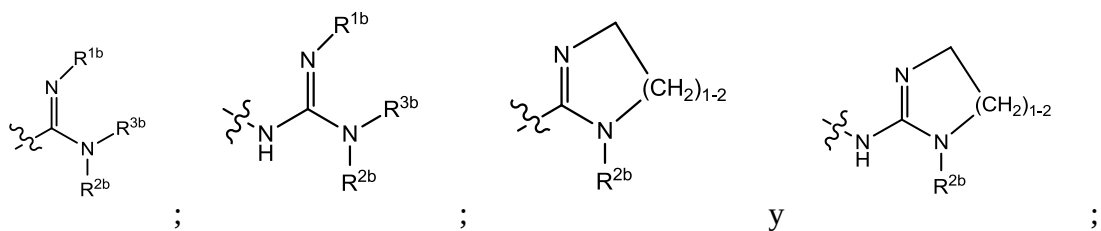
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

W es un enlace, O, NH o S;

X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo; donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona a partir de:



en donde R^{1b} , R^{2b} , y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros que contiene N, O o S como un miembro de anillo, en donde cada alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- o 7 miembros que contiene N, O o S como un miembro de anillo puede sustituirse por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir Y,

y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por Y;

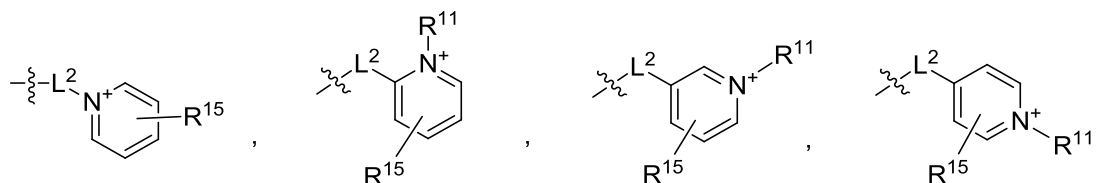
Y se selecciona a partir de F, CN, $-\text{NH}_2$, Q, $-\text{L}^2\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{-L}^2\text{-Q}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{-L}^2\text{-Q}$, $-\text{L}^2\text{-OR}^{10}$, $-\text{L}^2\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-N}^+(\text{R}^{11})_3$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-L}^2\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-O-C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{L}^2\text{-O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{-OR}^{11}$, $-\text{L}^2\text{-C}(=\text{NR}^{10})\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(=\text{NR}^{10})\text{-N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{10}\text{-C}(=\text{NR}^{10})\text{-R}^{10}$, $-\text{L}^2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{L}^2\text{-O-SO}_3\text{R}^{10}$;

L^2 es independientemente en cada caso un enlace o un alquilenos C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido por NH_2 , OH, o F;

Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está opcionalmente sustituido con oxo y está además opcionalmente sustituido con Y;

R^{10} es independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de OH, NH_2 o Q;

Q se selecciona a partir de $-\text{L}^2\text{-N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{L}^2\text{-N}^+(\text{R}^{14})_3$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-C}(=\text{NR}^{13})\text{-N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-CR}^{13}(=\text{NR}^{13})$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-L}^2\text{-Cy}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-C}(=\text{NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{-L}^2\text{-Cy}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-C}(=\text{NR}^{13})\text{-L}^2\text{-Cy}$, $-\text{L}^2\text{-Cy-L}^2\text{-R}^{13}$, $-\text{L}^2\text{-Cy-L}^2\text{-N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-SO}_2\text{-N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{L}^2\text{-SO}_2\text{-N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-SO}_2\text{-R}^{13}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-L}^2\text{-Ar}$, $-\text{L}^2\text{-S-L}^2\text{-Cy}$, $-\text{L}^2\text{-NR}^{13}\text{-(C=O)-O-R}^{13}$,



cada Cy es independientemente un cicloalquilo de 3-6 miembros o heterociclilo de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como un miembro del anillo y opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada Cy es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de halógeno, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

R^{11} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} ;

y dos R^{10} , o dos R^{11} en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, u oxo;

R^{13} es independientemente en cada caso H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $-OR^{14}$, $-NHR^{14}$, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

R^{14} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

en donde dos R^{13} , o dos R^{14} , en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, amino u oxo;

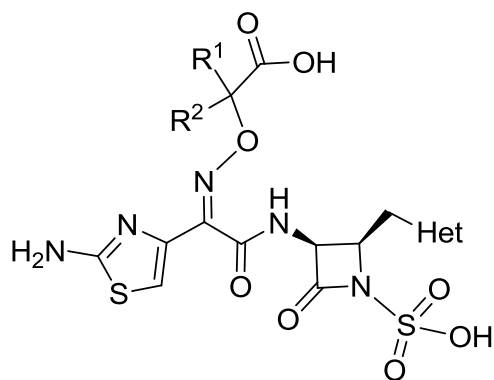
R^{15} es H, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, o $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 junto con el carbono al cual están ambos unidos forman un anillo de ciclopropano y R^3 es $-COOH$.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es CH.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde Het se selecciona a partir de pirrolidina-2-ona, oxazolidin-2-ona, e imidazolidin-2-ona, y está opcionalmente sustituido por Y.

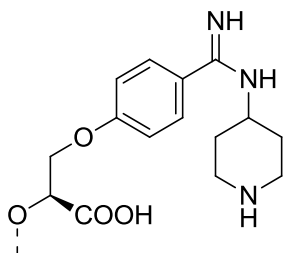
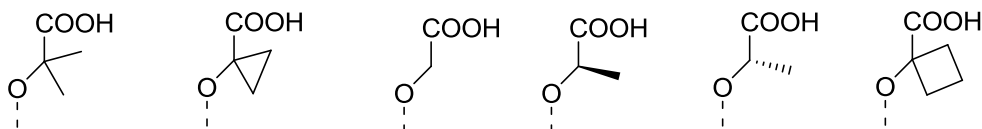
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II).

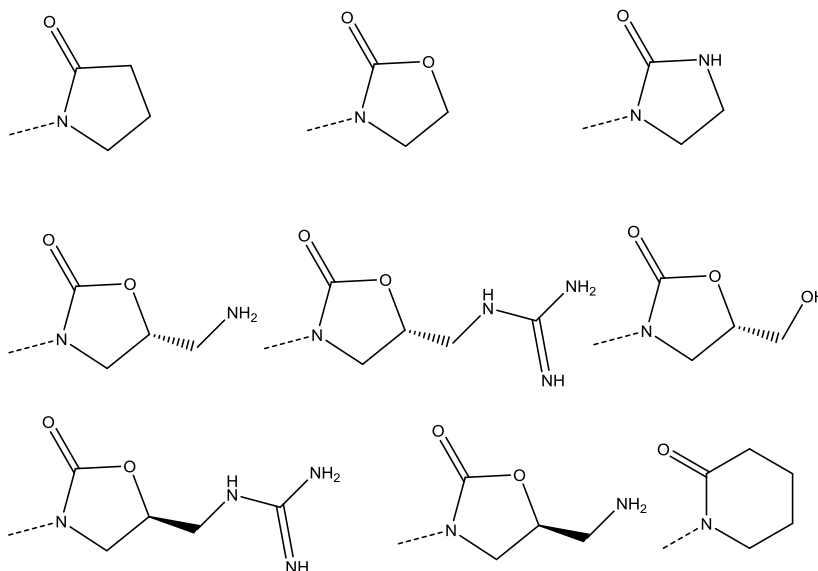
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde $-O-CR^1R^2R^3$ se selecciona a partir de



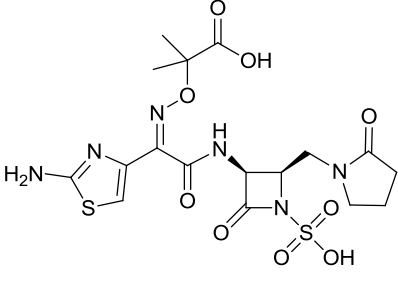
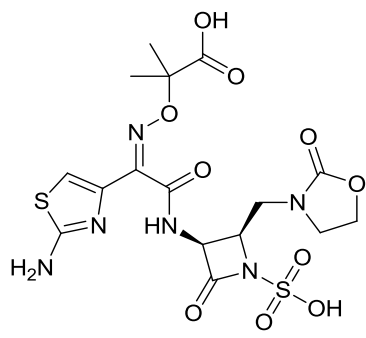
y

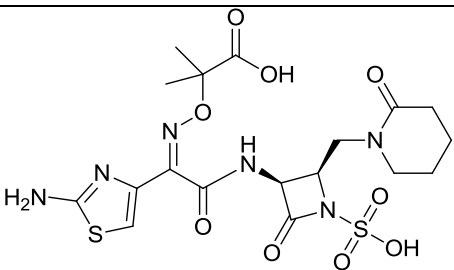
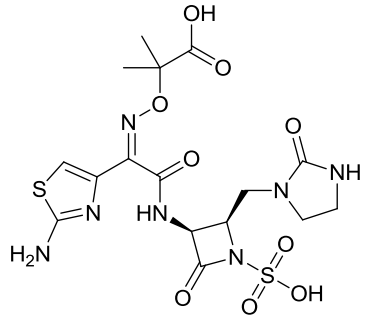
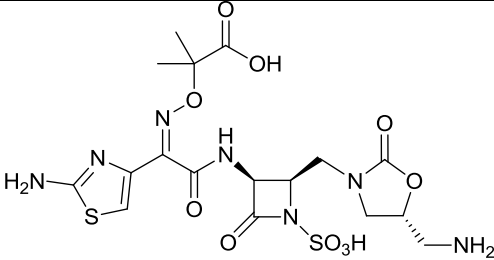
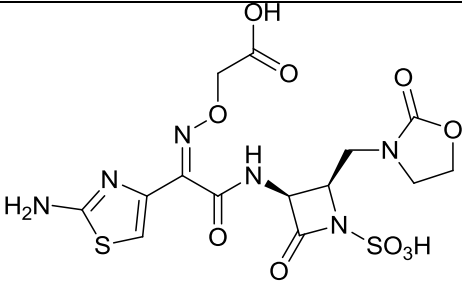
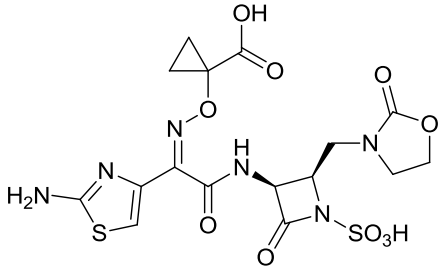
7. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 6, en donde Het se selecciona a partir de

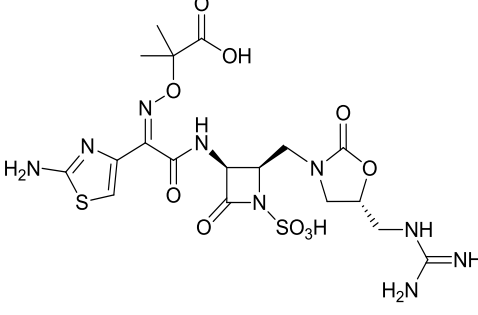
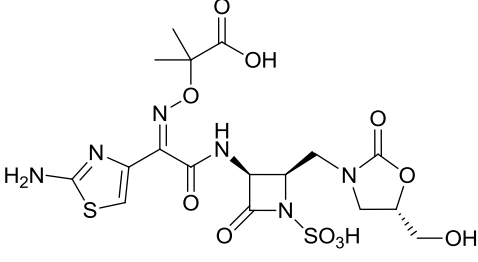
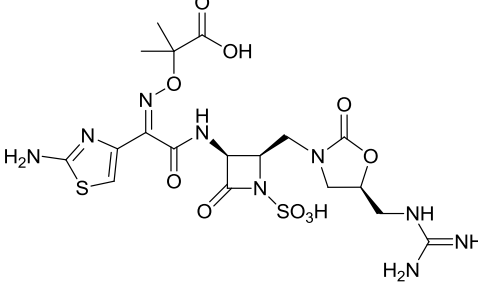
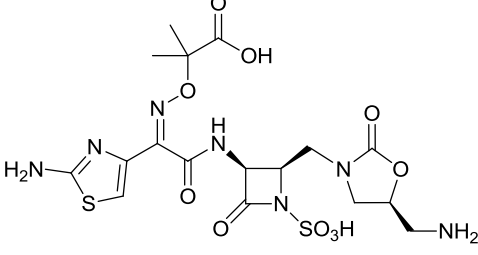
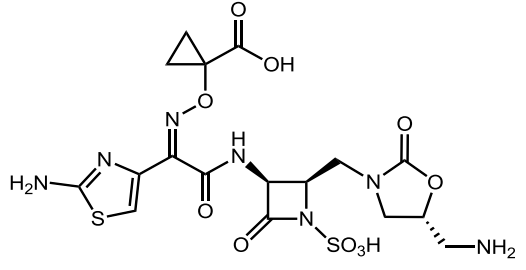


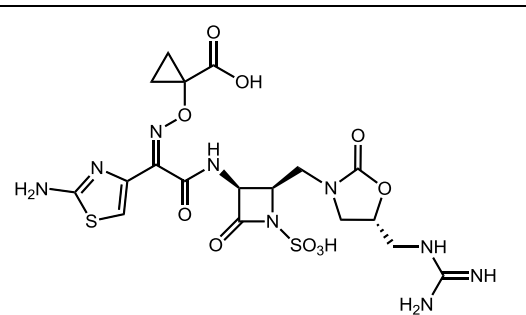
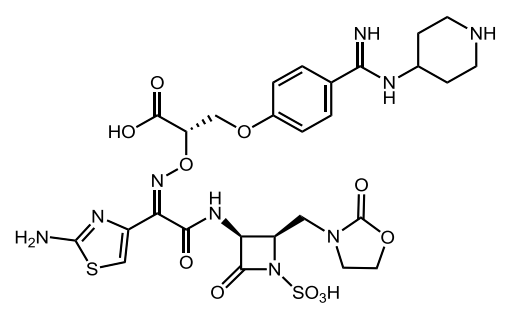
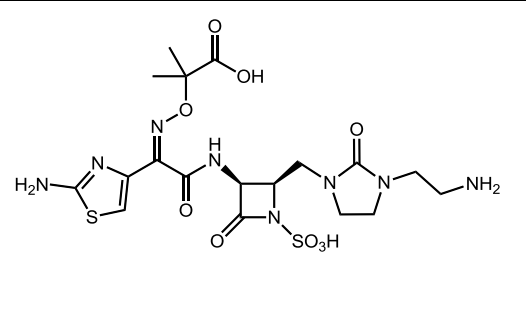
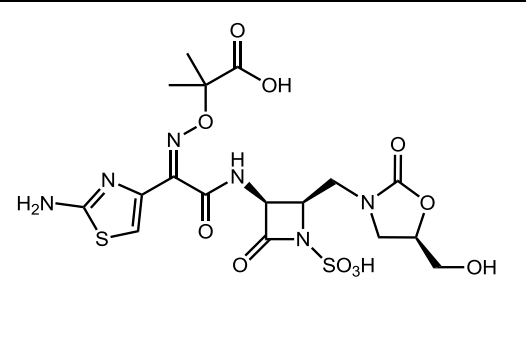
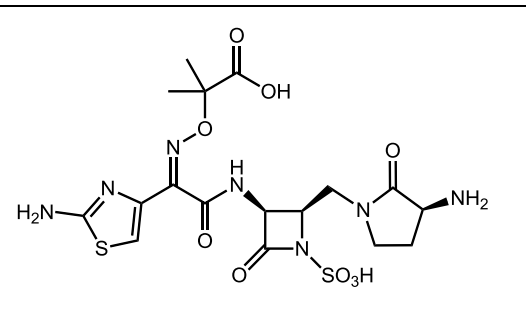
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

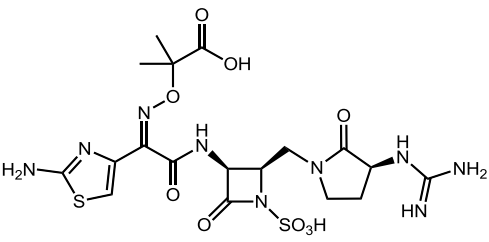
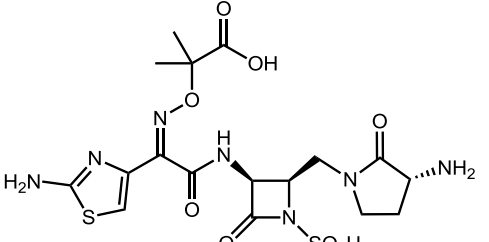
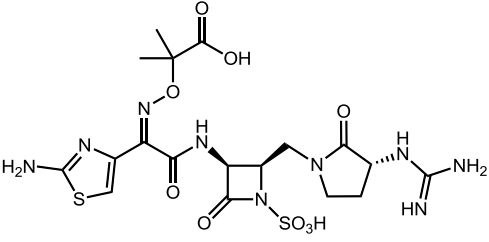
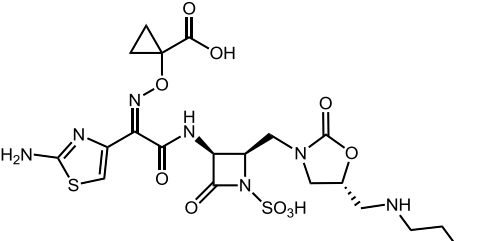
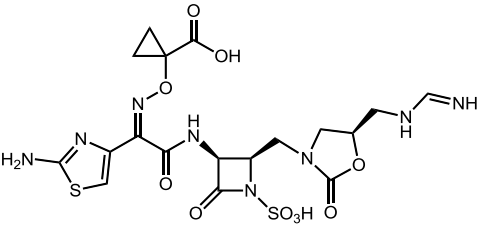
9. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:

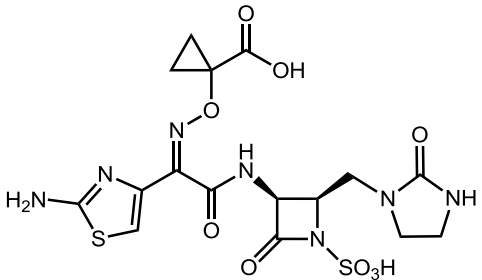
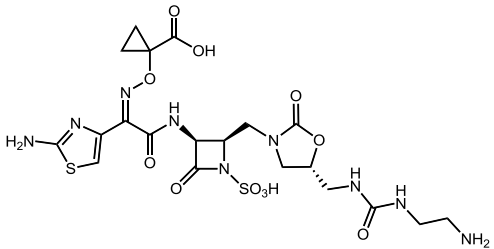
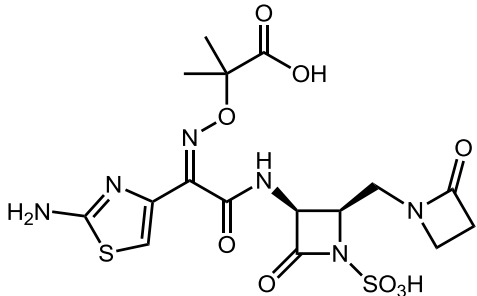
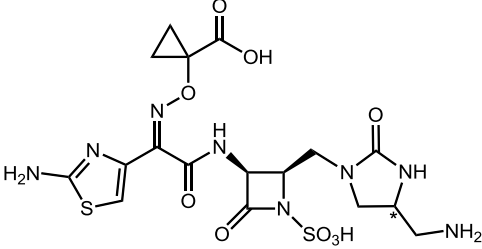
1	 Chemical structure 1: A complex molecule featuring a thiazole ring, a sulfonamide group, and a carboxylic acid group.
2	 Chemical structure 2: A complex molecule featuring a thiazole ring, a sulfonamide group, and a carboxylic acid group.

14	
3	
57	
21	
22	

24	
63	
59	
58	
25	

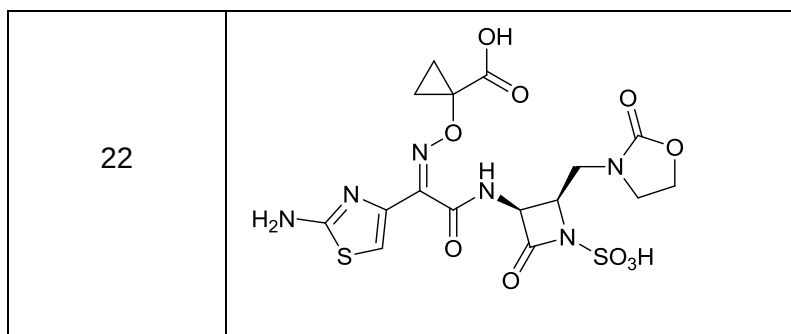
26	
64	
70	
72	
76	

80	
86	
88	
97	
104	

108	
111	
113	
122	

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto de la Reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
