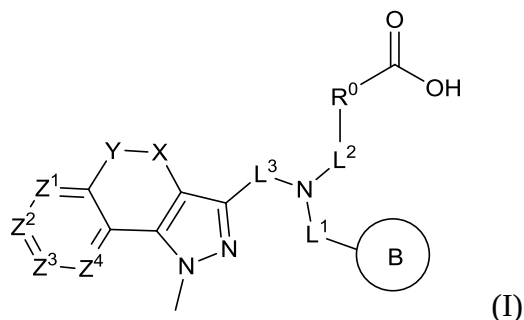


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto según la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^0 es el Anillo A o alquilo C_{1-6} ;

El Anillo A es fenilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

El Anillo B es fenilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

X es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, $^*-O(CR^4R^5)-$ o $-NR-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente $-CR^3-$ o $-N-$;

L^1 es $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ o $^{*1}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

L^2 es $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, o $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

L^3 es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

cada R^2 es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-

sustituido

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

R , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde

R^0 es el Anillo A ó alquilo C_{1-6} ;

El Anillo A es fenilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

El Anillo B es fenilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

X es $-(CR^4R^5)-$;

Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, o $*-O(CR^4R^5)-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente $-CR^3-$ o $-N-$;

L^1 es $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ en donde “*¹” indica el punto de unión de L^1 a N;

L^2 es $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_{2-O}-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ o $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; en donde “*²” indica el punto de unión de L^2 a N;

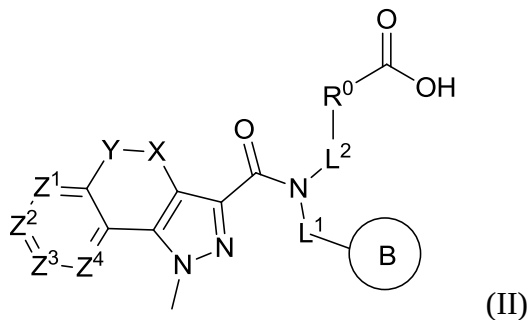
L^3 es $-C(O)-$;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ;

R , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

3. El compuesto según la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde,

R^0 es el Anillo A o alquilo C_{1-6} ; en donde el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y cicloalquilo C_{3-7} , cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

X es $-(CR^4R^5)-$;

Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ o $^*-O(CR^4R^5)-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente $-CR^3-$ o $-N-$;

L^1 es $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

L^2 es $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$ o $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-sustituido;

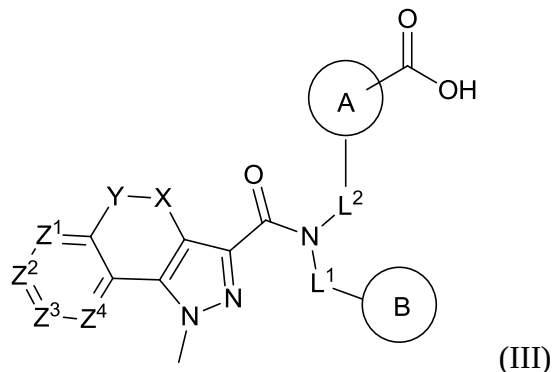
cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

R , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en donde R^0 es seleccionado a partir de

$^{*3}-CH_2C(CH_3)_2-$, $^{*3}-CH_2CH(CH_3)-$, y ^{*3} -ciclopropano-1,1,-diilo, en donde “*3” indica el punto de unión de R^0 a L^2 .

5. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 -3, en donde el compuesto es de la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

El Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

L^1 es $-(CR^4R^5)-$;

L^2 se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “ ^{*2} ” indica el punto de unión de L^2 a N;

X es CH_2 ;

Y se selecciona a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y $^{*}-O-CH_2-$, en donde “ * ” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 es CR^3 o N;

Z^2 es CR^3 ;

Z^3 es CR^3 ;

Z^4 es CR^3 o N;

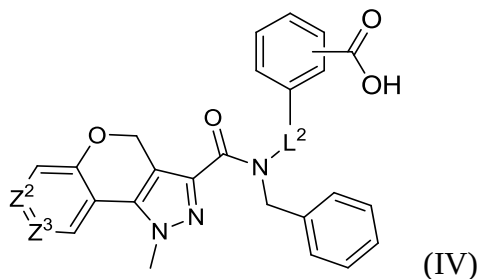
cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

cada uno R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

6. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde Y es $-O-$.

7. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en donde L^1 es $-\text{CH}_2-$.
8. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde L^2 se selecciona a partir de $-(\text{CH}_2)-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, y $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$; en donde “ ^{*2} ” indica el punto de unión de L^2 a N.
9. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en donde L^2 es $-\text{CH}_2-$.
10. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en donde cada R^2 es independientemente flúor o metilo.
11. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en donde cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, flúor, cloro y metilo.
12. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde
 Z^1 se selecciona a partir de CH, CF, CCH_3 , y N;
 Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ;
 Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y
 Z^4 es CH o N.
13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de la Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde
cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes
independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

L^2 se selecciona a partir de $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, y $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, en donde “ ^{*2} ” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃; y

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃.

14. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 seleccionado a partir de:

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,8-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,7-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-6-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinolina-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolina-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)propanamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-

carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(N-bencil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-5-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-metilbenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2-metilpropanoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 1-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)metil)ciclopropanocarboxílico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-metilbenzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-(trifluorometil)benzoico;

ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;

ácido 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;

ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 4-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-

c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 4-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico;

ácido 3-((2-(7,8-difluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-((2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico;

ácido 3-((2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-((2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;

ácido 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3,5-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;

ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluoro-5-metilbencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((N-(3,5-difluorobencil)-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((N-((1H-indol-5-il)metil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)picolinico;

ácido 4-((8-cloro-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-

carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;

ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;

N-bencil-N-(4-carbamoilbencil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida;

ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico

ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;

ácido 6-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)nicotínico;

ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-6-metilpicolinico;

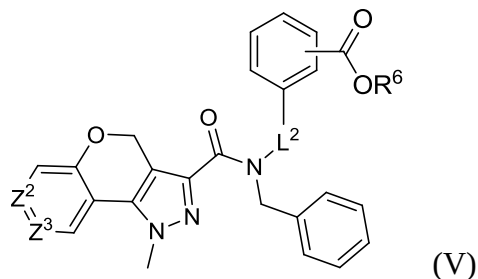
ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; y

ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. El compuesto según la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico.

16. El compuesto según la Reivindicación 15, en donde dicho compuesto es una sal de L-arginina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico o sal sódica del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico.
17. El compuesto según la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico.
18. El compuesto según la Reivindicación 17, en donde dicho compuesto es una sal de L-arginina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico o sal sódica del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico.
19. El compuesto según la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde dicho compuesto es ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico.
20. El compuesto según la Reivindicación 19, en donde dicho compuesto es la sal de TRIS del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; o sal monohidratada de meglumina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico.
21. Un compuesto de la Fórmula (V)



en donde cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

L^2 se selecciona a partir de $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, y $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, en donde “ ^{*2} ” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃;

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃; y

R^6 es alquilo C₁₋₆.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Alexander Agudelo
Juan F. Acosta
Bibiana Agudelo
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Isabella Herrera
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Catalina Jiménez
Daniela González
Gina A. Arias
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Jorge A. Calderón
Alejandro Becerra
Luis E. Otero
Laura J. Parra
Juan David Rocha
María A. Troncoso
Laura M. Becerra
Karen L. García
Daniel Trujillo
Melissa J. Cely
Alejandro Loynaz
Camilo J. Yáñez
Martha P. Gaitán
Jorge E. Oviedo
Brian A. Adames
Nicolás S. Ardila
María A. Pava
Estefanía Espinal

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana Arroyave
Daniel R. Durango
Laura Múnera
Cristian H. Ocampo
Sara López
Álvaro A. Fonseca
Estefanía Vargas
Andrés F. Ramos

Barranquilla
Beatriz E. Morales
José J. Dangond
Iván D. Herrera
Lialy L. Blanco

Bucaramanga
Javier F. Arellano
Viviana A. Salamanca

Tokio
Carlos A. Parra

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 16-117.872
Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DE 1,4-DIHIDROCROMENO[4,3-c]-PIRAZOL, 1H-PIRAZOL[[4,3-h] O [3,4-f]-QUINOLINA, O 4,5-DIHIDRO-1H-BENZO[g]-INDAZOL, ACTIVOS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES X FARNESOIDES”
Solicitante: NOVARTIS AG.
Nuestra Ref.: P2016/000048

RESPUESTA AL OFICIO No. 11124, NOTIFICADO EL 2 DE AGOSTO 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 16 de febrero de 2017 junto con la solicitud de PPH.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 15 y 18;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 se sustituye el término “arilo” por “fenilo”;

- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 15 a 20 que tienen soporte en la antigua Reivindicación 15, en las Modalidades 24, 32, 34 y 38, en las páginas 52 y 53 y en el Ejemplo 14 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 21 y 22 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 16 y 17, respectivamente;
- 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, por el contrario, éstas corresponden a una limitación importante del alcance de protección inicialmente reclamado.

2. a- El Examinador señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la misma puesto que no menciona las características de la estructura farmacofórica de los compuestos reclamados. Adicionalmente, el título menciona materia no patentable.

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

“DERIVADOS DE 1,4-DIHIIDROCROMENO[4,3-c]-PIRAZOL, 1H-PIRAZOL[[4,3-h] O [3,4-f]-QUINOLINA, O 4,5-DIHIIDRO-1H-BENZO[g]-INDAZOL, ACTIVOS COMO
MODULADORES DE LOS RECEPTORES X FARNESOIDES”

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio presenta diferentes reivindicaciones independientes, lo cual dificulta entender el objeto de la invención;
- las Reivindicaciones 1 y 2 incluyen las expresiones “*El Anillo A es arilo*” y “*El Anillo B es arilo*”, sin definir el número de átomos que hacen parte de dicha sustitución y con el cual se podrían presentar múltiples opciones que no tienen adecuado soporte en el Capítulo Descriptivo;

- las Reivindicaciones 13 y 16 incluyen la expresión “*cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2* ” en donde no se aclara la posición de dicha sustitución o cuál de los fenilos es el que se está sustituyendo en la estructura (IV). El Examinador sugiere además que la Reivindicación 16 dependa de la Reivindicación 1;
- la Reivindicación 18 reclama una “*combinación*” de dos o más ingredientes activos. Sin embargo, no está claro si los dos ingredientes están incluidos en un solo producto o en un kit de partes. Además la expresión “*y un segundo agente terapéutico*” no es conciso, puesto que abarca múltiples opciones que no están debidamente soportadas en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención del Examinador 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 15 y 18, y se remplaza el término “*arilo*” por “*fenilo*”. Por lo tanto considero superadas las objeciones al respecto.

ii) Respecto a la falta de concisión por las múltiples reivindicaciones independientes, difiero respetuosamente del Examinador puesto que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP),^{1,2} el Capítulo Reivindicatorio podría tener más de una reivindicación independiente. En este caso, la nueva Reivindicación 1 reclama los compuestos de Fórmula (I), mientras que la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 16) reclama los compuestos de Fórmula (V), ambos pertenecientes a un mismo concepto inventivo.

De hecho, la nueva Reivindicación 21 no puede depender de la nueva Reivindicación 1 puesto que las Fórmulas (I) y (V) difieren en las definiciones de los radicales Z^3 y R^6 . Particularmente, Z^3 en la nueva Reivindicación 1 no abarca modalidades en las que un grupo alquilo está sustituido por un grupo halo, como CF o CCl, como se menciona en la definición de Z^3 en la nueva Reivindicación 21. De manera similar, R^6 en la nueva Reivindicación 21 no abarca en su definición a un grupo hidroxilo puesto que dicho sustituyentes solo se define como alquilo C_{1-6} .

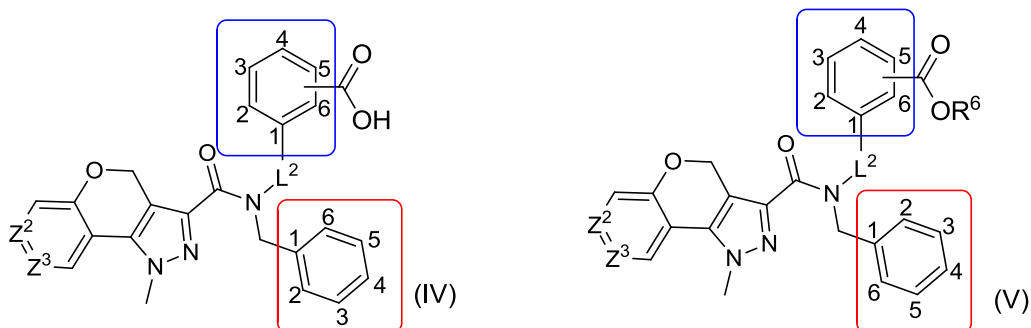
¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 4.5.1.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.4.1

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia comprendería sin dificultad alguna que la materia reclamada en las Reivindicaciones independientes 1 y 21 son claras, toda vez que su contenido se encuentra debidamente definido, y ambas pertenecen al mismo concepto desarrollado en la presente invención.

iii) En cuanto la sustitución del anillo fenilo, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, en tanto un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un capítulo reivindicatorio puede ser tan amplio 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 el presente caso, los dos anillos de fenilo a los que hacen referencia las nuevas Reivindicaciones 13 y 21 (antigua Reivindicación 16) se ilustran claramente en las Fórmulas IV y V, como se resalta a continuación en los recuadros rojos y azules:



Así, para una persona medianamente versada en la materia es claro que la sustitución sobre estos fenilos resaltados puede producirse en cualquiera de los carbonos de las posiciones 2 a 6 de los dos anillos de fenilo. A su vez, para el fenilo que se encuentra en el recuadro azul, la persona medianamente versada en la materia está en capacidad de comprender que la posición de sustitución dependerá directamente del sustituyente carboxílico puesto que no se podrá ubicar sobre el mismo carbono. Adicionalmente, el concepto inventivo desarrollado incluye realizaciones en las que cada sustitución de anillo de fenilo puede estar presente o ausente, lo cual es completamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Por lo tanto considero superada la objeción al respecto.

iv) 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.

4. 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;
- Recibo de pago correspondiente a la solicitud del segundo examen de fondo;
- Recibo de pago correspondiente a 12 reivindicaciones adicionales.