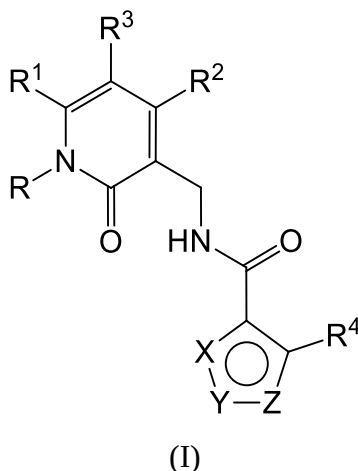


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de conformidad con la Fórmula (I):



en donde:

X es S y Y es CR⁶; o

Y es S y X es CR⁶;

Z es CR⁵;

R es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), o haloalquilo(C₁-C₄);

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₂)-, cicloalquiloxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₂)-, heterocicloalquiloxi-, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₂)-, cicloalcoxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₂)-, heterocicloalquiloxi-, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃),

$R^a R^b N(C_1-C_3)alquilo-$, $R^a O(C_1-C_3)alquilo-$, cicloalquilo(C_3-C_8), ciano, $-CO_2 R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-SO_2 NR^a R^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo(C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, $-COalquilo(C_1-C_4)$, $-CO_2alquilo(C_1-C_4)$, $-NR^a R^b$, $-NHCO_2 R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi(C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales de dicho alqueno(C_2-C_8) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), $-COalquilo(C_1-C_4)$, $-CO_2alquilo(C_1-C_4)$, $-NR^a R^b$, $-NHCO_2 R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi(C_1-C_4), o alcoxi(C_1-C_4) alquilo(C_1-C_4)-;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi(C_1-C_4), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolil, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente por alcoxi(C_1-C_4), $-NR^a R^b$, $R^a R^b Nalquilo(C_1-C_4)-$, alquil(C_1-C_4)heterocicloalquilo, halógeno, alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_8), o heterocicloalquilo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) alquilo(C_1-C_4)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, ariloalquilo(C_1-C_4), heteroariloalquilo(C_1-C_4)-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), amino, $-NH(C_1-C_4)alquilo$, $-N(alquilo(C_1-C_4))_2$, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2alquilo(C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CONHalquilo(C_1-C_4)$, $-CON(alquilo(C_1-C_4))_2$, $-SO_2alquilo(C_1-C_4)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHalquilo(C_1-C_4)$, o $-SO_2N(alquilo(C_1-C_4))_2$;

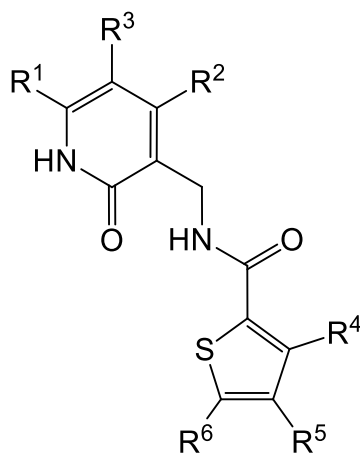
o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), amino, $-NH-alquilo(C_1-C_4)$, -

N(alquilo(C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo;

o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

donde heteroarilo, se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos. Heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 8 heteroátomos. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 10 átomos del miembro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 representado por la Fórmula (II)(a):



(II)(a)

en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), o haloalquilo(C₁-C₄);

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₂)alquilo-, cicloalquiloxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C₁-C₂)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₂)-, cicloalquiloxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C₁-C₂)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, o heteroarilo, se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo(C₁-C₃), R^aR^bNalquilo(C₁-C₃)-, R^aOalquilo(C₁-C₃)-, cicloalquilo(C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -COalquilo(C₁-C₄), -CO₂alquilo(C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno(C₂-C₈) tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -COalquilo(C₁-C₄), -CO₂alquilo(C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi(C₁-C₄), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi(C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bNalquilo(C₁-C₄)-, alquilheterocicloalquil(C₁-C₄)o, halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo; y

R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, cicloalquilo(C₃-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo(C₁-C₄)-, heteroarilalquilo(C₁-C₄)-, o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con

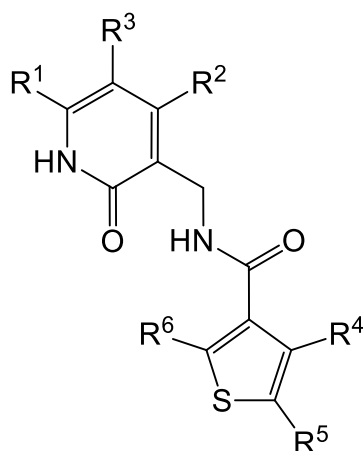
halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, -NHalquilo(C₁-C₄), -N(alquilo(C₁-C₄))₂, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))₂, -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))₂;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, -NHalquilo(C₁-C₄), -N(alquilo(C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄)-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo de heteroarilo;

o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 que está representado por la fórmula (III)(a):



(III)(a)

en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), o halo(C₁-C₄)alquilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), cicloalquil(C₃-C₈) alquilo(C₁-C₂)-, cicloalquiloxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C₁-C₂)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo(C₄-C₈), alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₃-C₈), cicloalquilo(C₄-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₂)-, cicloalquiloxi(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C₁-C₂)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo(C₁-C₃), R^aR^bNalquil(C₁-C₃)-, R^aOalquil(C₁-C₃)-, cicloalquilo(C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -COalquilo(C₁-C₄), -CO₂alquilo(C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno(C₂-C₈) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -COalquilo(C₁-C₄), -CO₂alquilo(C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi(C₁-C₄), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi(C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN(C₁-C₄)alquilo-, alquilheterocicloalquilo(C₁-C₄)-, halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo; y

R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, cicloalquilo(C₃-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo(C₁-C₄)-,

heteroarilalquilo(C₁-C₄)-, o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, -NHalquilo(C₁-C₄), -N(alquilo(C₁-C₄))₂, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))₂, -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))₂;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, -NHalquilo(C₁-C₄), -N(alquilo(C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde R⁵ es cicloalquil(C₃-C₈) alquilo(C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquilo(C₁-C₂)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, alquilo(C₁-C₃), o R^aR^bN(C₁-C₃)alquilo-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde R⁵ es -NR^aR^b, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, en donde R^a es azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, o tetrahidropirano, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C₁-C₄), y R^b es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, en donde R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NHalquilo(C₁-C₄), o -N(alquilo(C₁-C₄))₂, y R^b es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque es:

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

(*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida;

(((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butil;

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexilo)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida ;

5-(((*trans*)-4-aminociclohexilo)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida;

(*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-

(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida;
 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida;
 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida;
 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;
 4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonilo)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonilo)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;
5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida;
(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;
(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida;
(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

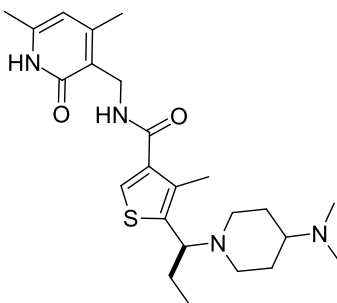
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; o

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 y un excipiente 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. Espindola
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. 15-265.786
Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE N-((2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)METIL)HETEROARIL CARBOXAMIDA, ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE EZH2”
Solicitantes: GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED
Nuestra Ref.: P2015/000133

RESPUESTA AL OFICIO No. 8164, NOTIFICADO EL 05 DE JUNIO 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 con la respuesta al requerimiento de forma, en el cual se agrega la definición del sustituyente “heteroarilo” en la Reivindicación 1, lo cual tiene soporte en la página 46, líneas 15 a 21 del Capítulo Descriptivo.

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 8 no son concisas debido a que las definiciones de X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R comprenden términos como “C₁-C₄ alquil”; “cicloalquil”, “heteroarilo”, “halo (C₁-C₄) alquil” y “C₁-C₄ alcoxi”, entre otros, que corresponden a términos funcionales. El Examinador, sugiere limitar las reivindicaciones a una razonable generalización de los Ejemplos;
- la Reivindicación 1 no es clara debido a que el término “*opcionalmente*” no permite distinguir la presente invención del arte previo. El Examinador sugiere incluir las características opcionales en reivindicaciones dependientes.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde ahora la nueva Reivindicación 1 contiene la definición del sustituyente “*heteroarilo*”, por lo que 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. De hecho, los 78 ejemplos y compuestos ilustrados le permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender el alcance del concepto inventivo desarrollado.

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 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 “*opcionalmente*”, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que el uso de esta expresión no afecta la claridad de la Reivindicación 1. La persona medianamente versada en la materia se encuentra en capacidad de comprender que el alcance de la Reivindicación 1 incluye la posible sustitución de variables específicas, es decir, algunos sustituyentes en la fórmula reclamada podrían estar presentes o ausentes, y en el caso en que estén ausentes, dicho sustituyente (en el contexto de la presente invención) es hidrógeno. Por lo tanto, la Reivindicación 1 reclama claramente un número definido de posibles modalidades, que corresponden a compuestos de la Fórmula (I) definidos por sustituyentes puntuales, perfectamente reproducibles por la persona medianamente versada en la materia.

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 WO2012/142504 (D1) y US2009/0012031 (D2).

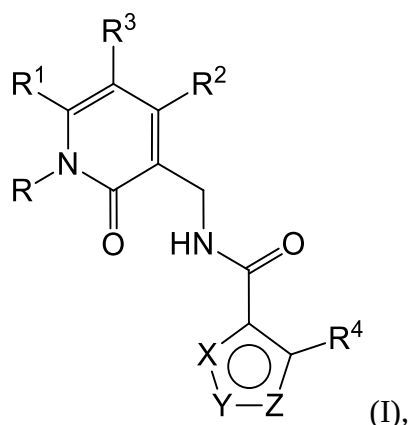
El Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención ya que este revela derivados de 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida activos como inhibidores EZH2 y útiles para el tratamiento de cáncer, diferenciándose de la presente invención en la presencia de un anillo de tiofeno unido al grupo carbamoilo, mientras que los compuestos de D1 tienen un anillo de piridina unido al grupo carbamoilo. Sin embargo, no se encuentra efecto técnico derivado de esa diferencia estructural debido a que el Compuesto 184

de D1 tiene un EZH2 IC₅₀ de 0.00092μM (0.92 nM), comparado con el compuesto 20 de la presente invención el cual tiene un EZH2 IC₅₀ de 1.585 nM.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador plantea que el problema a resolver por la presente invención es “*cómo modificar los compuestos revelados en D1 para obtener compuestos alternativos bajo las condiciones establecidas en la invención*”.

Sin embargo, el Examinador señala que D2 revela un compuesto con actividad inhibitoria EZH2 que tiene una estructura que contiene un anillo tiofeno unido a un grupo carbamoilo. Por lo tanto, el Examinador considera que la persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada a cambiar el anillo piridina unido al grupo carbamoilo de D1 por el anillo tiofeno, como esta divulgado en D2, para así llegar a la presente invención.

b- En primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama derivados de N-((2-oxo-2,3-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-2/3-carboxamida de Fórmula (I):



en donde X es S y Y es CR⁶, o Y es S y X es CR⁶, Z es CR⁵, R es hidrógeno o alquilo(C₁₋₄), y R⁴ es hidrógeno.

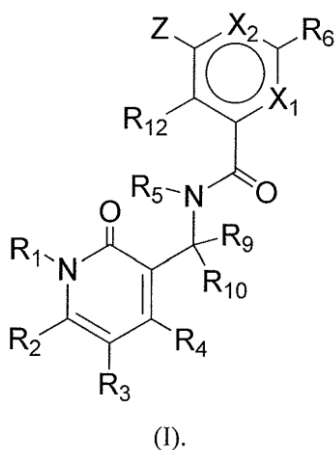
Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que “*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*

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

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.

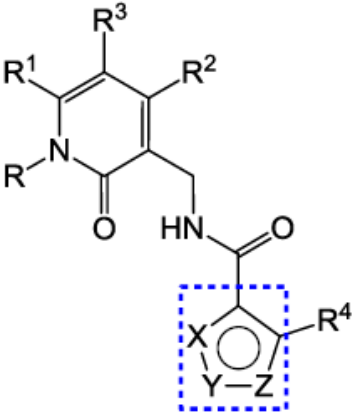
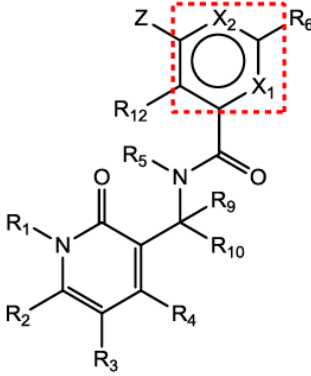
D1 se refiere a compuestos derivados de N-((2-oxo-2,3-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida/picolinamida/isonicotinamida/pidrimidin-4-carboxamida de Fórmula (I) para el tratamiento de cáncer, con la siguiente estructura:



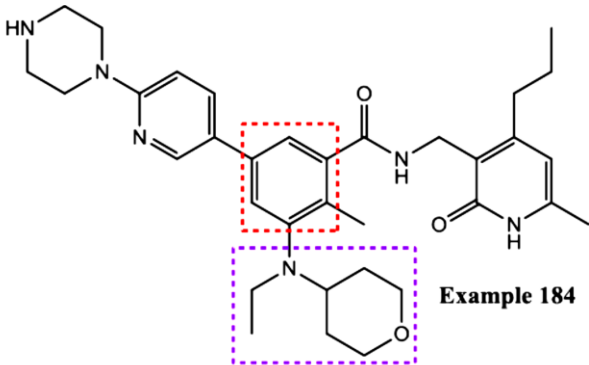
particularmente en donde X₁ es N o CR₁₁ y X₂ es N o CR₁₃.

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

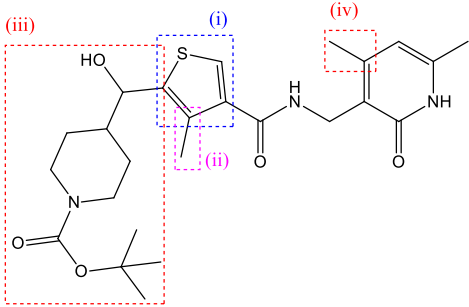
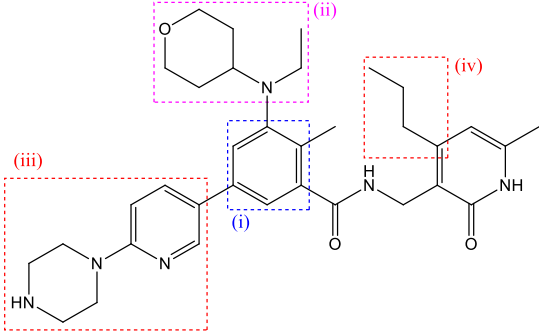
Los compuestos de D1 difieren de los reclamados por la presente invención, en que el grupo tiofeno de la materia reclamada (recuadro azul) corresponde a un grupo fenilo, piridina o pirimidina (recuadro rojo), dependiendo de las definiciones de X₁ y X₂.

Compuestos de la presente invención	Compuestos de D1
	

Particularmente, el compuesto del Ejemplo 184 citado por el Examinador no comprende un grupo heteroarilo en la misma posición que el anillo tiofeno de la presente invención. En cambio, el Ejemplo 184 comprende un anillo fenilo (recuadro rojo), el cual es sustituido con una amina terciaria sustituida con un etilo y un anillo tetrahidropirano (recuadro violeta).



Por el contrario, los compuestos de la presente invención a pesar que comprenden un anillo tiofeno, el cual puede ser sustituido por R₄ y R₆, ninguno de estos sustituyentes corresponden a una amina terciaria sustituida con un alquilo y un anillo heterocíclico como en el Ejemplo 184 de D1. Adicionalmente, al considerar el Compuesto 20 de la presente invención, citado por el Examinador, éste no presenta similitud estructural relevante con el Compuesto 184 de D1, en tanto el compuesto de la presente invención (i) no comprende un anillo fenilo como grupo central, (ii) no incluye una amina terciaria, (iii) no incluye un anillo de piridina sustituido con una piperazina, y (iv) no comprende un sustituyente propilo sobre el anillo dihidripiridinona:

Compuesto 20 de la presente invención	Compuesto 184 de D1
	

Por lo tanto, la estructura del Ejemplo 184 no es comparable con la estructura de los compuestos de la presente invención, mucho menos con el Compuesto 20 de la invención citado por el Examinador. De hecho, solo 4 ejemplos de los 200 compuestos descritos en D1 incluyen un anillo de piridina (heteroarilo) en la misma posición del tiofeno de la presente invención, lo cual corresponde a un 2% del total de compuestos divulgados en el arte previo.

Teniendo en cuenta lo anterior, una persona medianamente versada en la materia entendería que D1 se refiere preferiblemente a compuestos con un anillo de benceno como núcleo de la molécula, lo cual difiere en el número de átomos y naturaleza de los mismos con respecto al núcleo de tiofeno de la presente invención.

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

La presente invención revela nuevos compuestos que inhiben la actividad de EZH2. Específicamente, vale la pena resaltar que los Ejemplos 5, 6 y 7 de D1, que contienen un anillo de piridina (heteroarilo), tienen valores de IC₅₀ de 11.211319, 0.12452 y 28.43469 µM, respectivamente. Por otra parte, el Compuesto 20 de la presente invención tiene un valor de IC₅₀ de 1.585 nM, lo cual resulta en una mayor actividad con respecto a los compuestos mencionados de D1.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

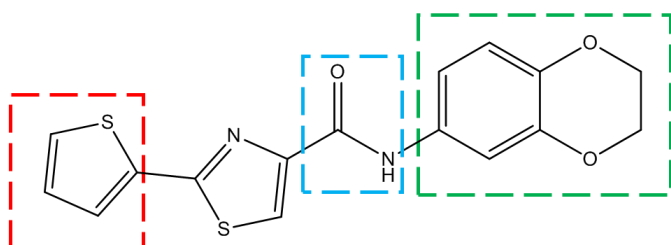
Me permito definir el problema técnico como sigue: *¿Cómo modificar los compuestos revelados en D1 para obtener compuestos alternativos que tengan una actividad inhibitoria de EZH2?*

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.

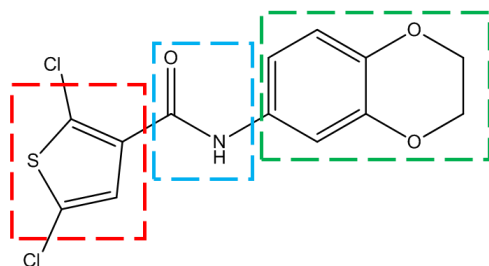
i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a 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, 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 y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Efectivamente, D1 no presenta enseñanza alguna que guíe de manera obvia a la persona medianamente versada en la materia a remplazar el anillo fenilo/piridina/pirimidina por un anillo de tiofeno. De hecho, D1 tampoco enseña un interés particular por compuestos con un anillo heteroarilo en su estructura central, puesto que, como lo mencioné anteriormente, solo 4 ejemplos de los 200 compuestos descritos en D1 incluyen un anillo de piridina (heteroarilo) en la misma posición del tiofeno de la presente invención, lo cual corresponde a un 2% del total de compuestos divulgados en el arte previo. De esta manera, una persona medianamente versada en la materia se vería motivada por D1 a emplear un anillo fenilo en los compuestos allí sugeridos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a buscar un segundo documento que contiene una enseñanza que indique como modificar o adaptar lo enseñado por D1 para resolver el problema de la forma reclamada en la presente invención, que en el presente caso correspondería a D2.

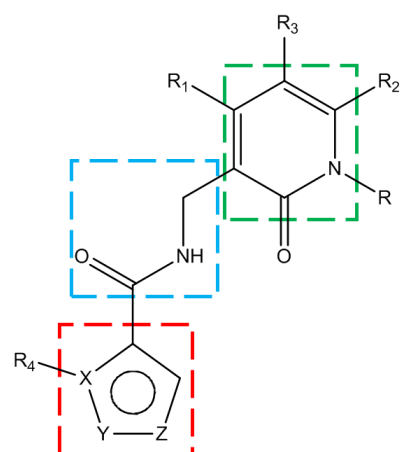
En cuanto a D2, este documento se refiere a un método para inhibir el crecimiento de células que comprende poner en contacto las células que expresan EZH2 con un compuesto de bajo peso molecular. La Tabla 1 de D2 revela diferentes inhibidores de EZH2, en donde algunos de los compuestos contienen un anillo de tiofeno. Específicamente, los compuestos N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxiamida y 2,5-dicloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)tiofen-3-carboxiamida de D2 tienen un anillo de tiofeno (recuadro rojo) en las siguientes estructuras:



N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxiamida



2,5-dicloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)tiofen-3-carboxiamida



Fórmula (I) de la presente invención

Sin embargo, existen varias diferencias estructurales entre los compuestos que contienen tiofeno de D2 y la presente invención, como se resalta en la anterior figura. Específicamente, ambos compuestos de D2 incluyen un anillo dihidrobenzodioxina (recuadro verde), en vez de una grupo dihidropiridinona, como los compuestos de la presente invención. De manera similar, ninguno de los compuestos de D2 comprenden un puente metil-carboxamida entre el anillo tiofeno y el anillo dihidropiridinona como en la presente invención (recuadro azul).

A su vez, en la N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxiamida de D2, el anillo de tiofeno se encuentra unido a un anillo tiazol, es decir, dicho anillo tiofeno no se encuentra enlazado al grupo dihidropiridinona por medio de un puente metilcarboxamida. Asimismo, en la 2,5-dicloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)tiofen-3-carboxiamida de D2, a pesar que el anillo de tiofeno se encuentra unido al grupo amida, tal como en la presente invención, éste no comprende las demás características estructurales de la presente invención.

Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia por alguna razón hubiera considerado combinar las enseñanzas de D1 y D2, esta persona no hubiera llegado de manera obvia a los compuestos de la presente invención.

A lo sumo, la persona medianamente versada en la materia hubiera sintetizado compuestos con un anillo de benceno en su núcleo, unido a un anillo piridin-2-ona, ya que 196 de los compuestos en D1 tienen tal núcleo. Asimismo, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, a pesar que éste, como lo mencioné anteriormente, se refiere a métodos de tratamiento y enseña una tabla con 33 compuestos con actividad inhibitoria, hubiera incluido características estructurales del compuesto (E)-1-(2,4-

dihidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (Isoliquiritigenina), dentro de las moléculas reveladas por D1, ya que este compuesto fue identificado, tal como se señala en los párrafos 164 a 166 de D2, como una molécula potente para la inhibición de la actividad de EZH2 en la invasión de células cancerígenas.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que dadas las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos en el arte previo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado motivada a introducir todas las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos reclamados y con una expectativa razonable de que retuvieran la actividad inhibitoria sobre EZH2.

ii) 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 Manual Andino de Patentes (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 documentos². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química 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**³. 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*”⁴ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos y su correspondiente efecto técnico, reclamados en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

iii) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, que, como se demostró

² Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1.

⁴ Guía de la SIC, sección 2.13.2.

anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las composiciones de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁵ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas, así como sus propiedades de biodisponibilidad mejorada a menores potencias, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

⁵ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del examinador, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Particularmente, el “*análisis hindsight*” es evidente considerando en primer lugar que el análisis del Examinador no considera las diferencias entre la presente invención, D1 y D2. Es decir, el Examinador simplemente combina las características estructurales previamente mencionadas de D1 y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Examinador simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los compuestos como es reclamado en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo.

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. Adicionalmente, 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, ni 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;
- Pago correspondiente a la tasa de examen.
- Pago por 1 reivindicación adicional