

CASTELLANOS

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0005871**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE 5-FENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA APELINA (APJ) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”**

Solicitantes: **RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 10362** notificado en septiembre 20 de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada al título de la presente solicitud de patente, se presenta el siguiente título:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 5-FENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA APELINA (APJ) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 27, literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

**CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co**

La nueva reivindicación 1 define ahora un compuesto representado por la formula IV. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en las páginas 15 a 22.

La nueva reivindicación 1 especifica que es el grupo Het. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 17, líneas 8-11 y pagina 26, líneas 19-20.

La nueva reivindicación 3 especifica diversos compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 y definiendo n, y el grupo A. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 17, líneas 9-11.

La nueva reivindicación 4 define ahora R_2 como alquilo C_{3-8} sustituido. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16, líneas 3-5.

La nueva reivindicación 5 define ahora R_2 como alquilo C_{1-8} sustituido (cicloalquilo C_{3-8}). Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16, líneas 3-5.

La nueva reivindicación 6 define ahora R_2 como cicloalquilo C_{3-8} sustituido. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16, líneas 3-5.

La nueva reivindicación 7 define ahora R_2 como ciclopentilo sustituido. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 8, líneas 14-15.

La nueva reivindicación 8 define ahora R_2 como heteroarilo sustituido. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16, líneas 3-5.

La nueva reivindicación 9 define un compuesto de la nueva reivindicación 3. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16, líneas 10-20.

La nueva reivindicación 10 define el grupo R_5 del compuesto definido en la nueva reivindicación 9. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16.

La nueva reivindicación 11 especifica el grupo R_7 y R_8 del compuesto definido en la nueva reivindicación 10. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 15, líneas 11-16.

La nueva reivindicación 12 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que A es CF_3 . Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 17, líneas 9-11.

La nueva reivindicación 13 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R_1 es fenilo. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 17, líneas 9-10.

La nueva reivindicación 14 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₂ es heteroarilo. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 16 líneas 2-4.

La nueva reivindicación 15 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ es (CH₂)_xNR₇R₈, donde R₇ y R₈ se combinan con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-8 miembros. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 11, líneas 11-12.

La nueva reivindicación 16 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ es alquil C₁₋₈-heteroarilo. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la nueva reivindicación 1 y página 16.

La nueva reivindicación 17 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ está sustituido además con uno o más átomos de flúor. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 13, línea 14.

La nueva reivindicación 18 define el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₅ es (CH₂)_xC(O)OH. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la página 17.

La nueva reivindicación 19 ahora define el compuesto de la composición farmacéutica de acuerdo las reivindicaciones 1-18. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en la reivindicación original 13.

3. Claridad de las reivindicaciones

- a) En relación con la objeción de la Examinadora, en la cual objeta la independencia de la reivindicación previa 2. Respetuosamente, el Solicitante se permite señalar que la reivindicación previa 2 se ha eliminado. La nueva reivindicación 2 ahora es dependiente de la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, la objeción a este respecto de debe tener por superada.
- b) Considerando la objeción elevada hacia las reivindicaciones previas 1 a 3, 8, 9, 10 y 11 por considerar que no son concisas ya que emplean los siguientes términos “arilo” y “heteroarilo monocíclico”, “heterocicloalquilo”, “heterobicicloalquilo”, “heteroespiroalquilo”, “difluoroheteroarilo”, el Solicitante señala lo siguiente:

En primer lugar, estamos de acuerdo con la Examinadora, tal y como se señala en el Artículo 30 de la Decisión 486, que las reivindicaciones deben ser claras y **concisas**.

Los términos objetados están definidos de forma clara y sin ambigüedad en la memoria. Como bien sabe la Examinadora los términos de las reivindicaciones deben ser interpretados por el experto en la materia a la luz de la descripción, y dibujos en su caso, de forma que no quede duda ninguna acerca de lo que significan en el contexto

de la invención. La examinadora puede comprobar que las definiciones de dichos términos están en la descripción y que dichas definiciones son extensas tal como puede verse a continuación por ejemplo para 2 de los términos señalados:

"Arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, monovalente, obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático parental. Arilo incluye anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno o ciclopentadieno; sistemas de anillos bicíclicos en los que un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano; o dos sistemas de anillos aromáticos, por ejemplo, bencil fenilo, bifenilo, difeniletano, difenilmetano. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo, con un halógeno, tal como flúor.

o por ejemplo:

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, no aromático, o anillos policíclicos, no aromáticos, condensados, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, siendo carbono el resto de átomos del anillo y en donde al menos un heteroátomo está presente en cada anillo no aromático. El grupo heterociclo puede ser un anillo de tres miembros, un anillo de cuatro miembros, un anillo de cinco miembros, un anillo de seis miembros o un anillo de siete miembros. En determinadas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,4-ditiano, imidazolidina, morfolina, piperidina, piperidona, piperazina, pirolidona, pirrolidina o 1,3,5-tritiano. Puede contener una imida. El grupo heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como un grupo heteroespiro, por ejemplo, heteroespiro[3.3]heptanilo, heteroespiro[3.4]octanilo o heteroespiro[5.5]undecanilos. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, el grupo heterocicloalquilo incluye grupos heterocicloalquilo sustituidos con uno o más halógenos, tal como 3,3-difluoropiperidina o 4,4-difluoropiperidina. Además, el grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ tal como un grupo -CF₃.

Por ello, consideramos que en el caso particular que nos ocupa si dichas definiciones se introducen en las reivindicaciones, cada vez que aparecen mencionados dichos términos, el juego de reivindicaciones resultante sería muy extenso resultaría largo y por lo tanto **poco conciso, en contra de lo que exige el Art. 30.**

Aun así, si la Examinadora lo considerara necesario, se podrían incluir dichas definiciones en el juego reivindicaciones, pero sinceramente consideramos que ello dificultaría la lectura de las reivindicaciones. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

- c) Finalmente, con respecto a la objeción de las reivindicaciones previas 1 y 2 por considerar que no son concisas ya que emplean el término “*sustituido*”, ponemos de presente lo siguiente:

Como se mencionó en el punto anterior, respetuosamente el Solicitante indica que dicho término se encuentra definido en la memoria descriptiva, a la que acudirá el experto en la materia para su correcta interpretación, como se expone a continuación:

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están, cada uno, independientemente sustituido con el mismo o diferente sustituyente o sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, CO₂H, ciano, difluoro, difluorometilo, halógeno, hidroxilo, ceto, metilo, —N₃, —NH₂, —SO₍₁₋₃₎H, —SH o trifluorometilo.

Al igual que en el punto anterior b) si se introduce dicha definición en las reivindicaciones, la lectura de éstas se vería dificultada por su extensión y por lo tanto las volvería **poco concisas**. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Nivel inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a un documento del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 1 a 13: Nivel inventivo frente al documento EP0477049 (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente al documento citado. Veamos:

La Examinadora objetaba la falta de actividad inventiva de las reivindicaciones a la luz del documento del estado de la técnica D1.

Respetuosamente, el Solicitante manifiesta su desacuerdo con dicha opinión por las razones expuestas a continuación.

La presente invención se diferencia al menos de D1 en R₂. En el caso de la presente invención dicho grupo puede ser alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈, o heteroarilo **sustituido**.

En D1 se divulga un R₂ heteroarilo, pero el Solicitante se permite mencionar que el documento D1 en su conjunto no divulga ni sugiere un R₂ heteroarilo sustituido.

Además, dicho documento no está relacionado con apelin y, por lo tanto, no enseña o sugiere al experto en la técnica sobre qué efectos tendría un R₂ heteroarilo sustituido en la actividad farmacológica del compuesto ahora reivindicado.

Por lo tanto, la presente invención no habría sido obvia para el experto en la técnica a la vista del documento citado.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

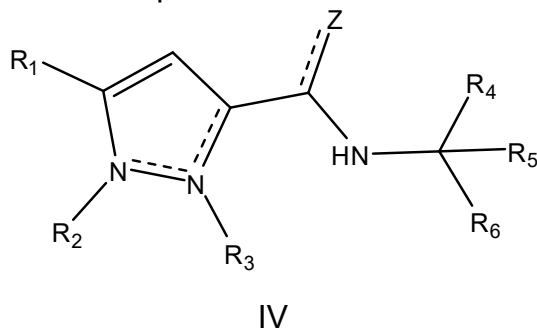
Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4895

REIVINDICACIONES

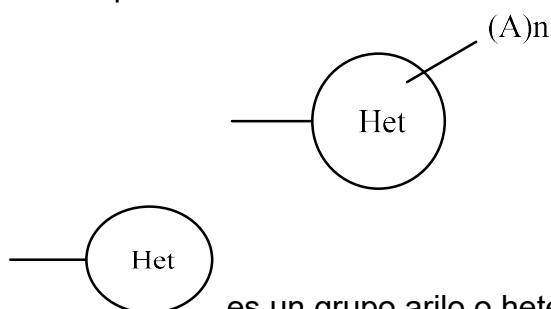
1. Un compuesto representado por la Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco del mismo o una sal de un profármaco del mismo,

en la que

R₁ se representa por la fórmula:



en la que es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico;

cada A es independientemente alcoxi C₁₋₈,

halógeno,

alcoxi C₁₋₃ sustituido con flúor, o

alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor;

n es 1 o 2;

R₂ es alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈, o heteroarilo sustituido;

R₃ está ausente;

R₄ es alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-heteroarilo, o $-(CH_2)_xNR_7R_8$ sustituido;

R₅ es adamantanilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-

amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇, —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNR₉COR₇, —(CH₂)_xNR₉SO₂R₇, —(CH₂)_xNR₉CO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, —(CH₂)_xCOR₇, —(CH₂)_xCO₂R₇, —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉, —CHR₇CONHCHR₈COR₉, —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈, —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —NHCO₂R₇, o —(CH₂)_xSO₂NR₇R₈ sustituido;

R₆ es H; o

R₄ y **R₅** juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo;

R₇ y **R₈** son independientemente alcoxi C₁₋₈, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —(CH₂)_xCONHR₉, —(CH₂)_xCOR₉, —(CH₂)_xCO₂R₉, H o heteroarilo; o **R₇** y **R₈** juntos forman un anillo de 3-9 miembros que puede contener uno o más heteroátomos; o **R₇** y **R₈** juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo;

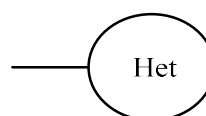
R₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, H, heteroarilo o hidroxilo;

cada x es independientemente 0-8; y

cada y es independientemente 1-8, y

Z es O.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



es fenilo, piridilo, o pirimidinilo, preferiblemente fenilo o piridilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

n es 2 y cada A es OCH₃ y F, respectivamente;

n es 2 y cada A es CF₃ y F, respectivamente;

n es 2 y cada A es Cl y F, respectivamente; o

n es 1 y A es CF₃.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₂ es alquilo C₃₋₈ sustituido.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es alquilo C₁₋₈ sustituido (cicloalquilo C₃₋₈).

6. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₂ es cicloalquilo C₃₋₈ sustituido.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es ciclopentilo sustituido.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es heteroarilo sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

R₄ es alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-heteroarilo, o —(CH₂)_xNR₇R₈ sustituido; preferiblemente, R₄ es alquilo C₁₋₈ (heteroarilo) sustituido;

R₅ es adamantanilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇, —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNR₉COR₇, —(CH₂)_xNR₉SO₂R₇, —(CH₂)_xNR₉CO₂R₇, —(CH₂)_xNHCOR₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, —(CH₂)_xCOR₇, —(CH₂)_xCO₂R₇, —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉, —CHR₇CONHCHR₈COR₉, —CONR₇R₈,

$-\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{CONR}_7\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_7$, o $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ sustituido;

R₆ es H.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R₅ es alquilo C₁₋₈ sustituido, alquilo C₁₋₈ (arilo), alquilo C₁₋₈ (cicloalquilo C₃₋₈), alquilo C₁₋₈ (heteroarilo), cicloalquilo C₃₋₈, $(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, $(\text{CH}_2)_x\text{NHCOR}_7$, $(\text{CH}_2)_x\text{NHCO}_2\text{R}_7$, $(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7\text{R}_8$, $(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}_9$, $(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}_9$, $(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{R}_9$, $(\text{CH}_2)_x\text{COR}_7$, $(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$, CHR_7COR_9 , $\text{CHR}_7\text{CONHCHR}_8\text{COR}_9$, o CONR_7R_8 .

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alcohol alquílico C₁₋₈, aminoalquilo C₁₋₈, amidoalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ (aril), alquilo C₁₋₈ (cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈ tetrazol-5-ona, alquil C₁₋₈ guanidinilo, alquil C₁₋₈ heteroarilo, alquil C₁₋₈ tioéter, alquil C₁₋₈ tiol, C₂₋₈ alquenilo, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, $(\text{CH}_2)_x\text{CONHR}_9$, $(\text{CH}_2)_x\text{COR}_9$, $(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_9$ o heteroarilo.

12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que A es CF₃.

13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₁ es fenilo.

14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₂ es heteroarilo.

15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ es $(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, donde R₇ y R₈ se combinan con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-8 miembros.

16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ es alquil C₁₋₈-heteroarilo.

17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ está sustituido además con uno o más átomos de flúor.

18. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₅ es (CH₂)_xC(O)OH.

19. Una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18.