



DOCTORA:
EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2018/0010748.
SOLICITUD PATENTE: AGENTES ANTIVIRALES CONTRA LA
HEPATITIS B.
SOLICITANTE: ENANTA PHARMACEUTICALS INC..

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 751 NOTIFICADO EL 23
DE ENERO DE 2020.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la sociedad
ENANTA PHARMACEUTICALS INC, por el presente escrito y estando dentro del
término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo
con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 751, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Capítulo reivindicatorio con control de cambios.
 - Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. De la solicitud de patente.

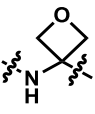
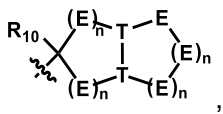
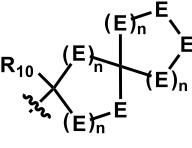
- El examinador objeta las reivindicaciones 12 a 15 no son patentables ya que la materia técnica que se protege corresponde a métodos terapéuticos.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 12 a 15 así como las referencias a métodos terapéuticos del nuevo capítulo reivindicatorio. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada.

2. De la solicitud de patente.

Reivindicaciones

- El examinador objeta las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 porque cuando A es 

, , y  y R es , , la fórmula (IVa) y (IVb); (Vc) y (Vd), (VIIc) y (VIId), (VIIc-1) y (VIId-1), (VIIIb) y (VIIIc), respectivamente, no se evidencian ejemplos en el capítulo descriptivo con este tipo de sustituyentes.

Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 describen ahora compuestos en los que la fórmula A está limitada a -NHC(O)- y R está limitada a sistemas de anillos espiro bicíclicos y anillos bicíclicos en puente. El compuesto 1 que se encuentra en el capítulo descriptivo y la nueva reivindicación 7 incluye un grupo R que corresponde a un sistema de anillos espiro bicíclicos, mientras que los componentes restantes en la nueva reivindicación 7 incluyen grupos R que corresponden a sistemas de anillos bicíclicos en puente. Por lo tanto, la materia técnica que se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con soporte en el capítulo descriptivo.

- El examinador objeta las reivindicaciones 1 a 9 porque estas no son concisas porque los términos R, R1, R10, R14, R21, y E, están abarcando diferentes sustituyentes, que no se logran evidenciar en el capítulo descriptivo.

La nueva reivindicación 1 reivindica los compuestos de formula (VIId-1) y (VIle-1). La nueva reivindicación 2 ahora reivindica los compuestos de formula (VIId-2) y (VIle-2). Adicionalmente, estas reivindicaciones recitan definiciones para las variables que tienen estas formulas que, por lo general se limitan a las características que se encuentran en los ejemplos del capítulo descriptivo. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta una generalización razonable de los ejemplos y la materia que se revela en el capítulo descriptivo.

3. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2015274653	“SULFAMOYL-ARYLAMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B”	01 de octubre de 2015
D2	US2011009622	“LONG-CHAIN FATTY ACYL ELONGASE INHIBITOR COMPRISING ARYLSULFONYL DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT”	13 de enero de 2011

4. Examen de patentabilidad

Novedad

Inicia el examinador comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la solicitud colombiana **NC2018/0010748** con la materia técnica revelada por D1 y D2

El examinador manifiesta que de acuerdo con la comparación realizada en la tabla 1 del oficio N° 751 “*las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1*

habían sido divulgadas previamente en D1 y D2, de manera independiente, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva” (tomado del oficio 751).

El examinador termina el análisis de novedad afirmando que las reivindicaciones 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la comparación realizada por el examinador. Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 protegen los compuestos con formula (VIId-1) y (VIle-1) y (VIlc-2) y (VIId-2) respectivamente, en los que R corresponde a un grupo espiro bicíclicos (Formulas (VIId-1) y (VIlc-2)) o a un grupo bicíclicos en puente (Formulas (VIle-1) y (VIlc-2)). Ni D1 o D2 revelan compuestos que tengan estas características. Por lo tanto, el solicitante entiende que el nuevo capítulo reivindicatorio es nuevo a la luz de los documentos D1 y D2.

Nivel inventivo

Inicia el examinador comparando las características técnicas de la reivindicación 4 de la solicitud colombiana NC2018/0010748 con la materia técnica revelada por D1 y D2, al finalizar dicha comparación, el examinador manifiesta que *“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el átomo de azufre se conecta a través de un átomo de carbono.”* (tomado del oficio 751).

Asegura el examinador que *“No hay efecto asociado al incluir un átomo de azufre que se conecte a través de un átomo de carbono, dado que no hay evidencia de alguna ventaja técnica en la descripción.”* (tomado del oficio 751). Por lo tanto, el examinador afirma que el problema técnico que se pretende resolver por la presente invención sería *“¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener compuestos alternativos?”* (tomado del oficio 751).

Manifiesta el examinador que *“el incluir un átomo de azufre que se conecte a través de un átomo de carbono, ya está divulgado en D2, que se refiere a derivados de arilsulfonilo que actúan como un inhibidor de la acil elongasa grasa de cadena larga (LCE) y es útil para prevenir o remediar diversos trastornos del sistema circulatorio,*

trastornos del sistema nervioso, trastornos metabólicos, sistema de reproducción trastornos, trastornos del sistema digestivo, neoplasias, enfermedades infecciosa”.

(Página 1 [0001])

De acuerdo con el anterior análisis el examinador concluye que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir un átomo de azufre que se conecte a través de un átomo de carbono con una expectativa razonable de éxito, conociendo el arte previo de D1 y D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Continúa el examinador comparando los compuestos que se revelan en los documentos D1 y D2 con los compuestos revelados en la presente invención (tablas 3 y 4 del oficio 751).

Como conclusión de estas comparaciones el examinador manifiesta que se evidencia la similitud (de algunos) de los compuestos encontrados en el estado de arte (D1 y D2), con los reivindicados en la presente solicitud.

Finaliza el examinador asegurando que *“Las reivindicaciones dependientes 5 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo”*

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis del examinador. Como se discutió anteriormente, el nuevo capítulo reivindicatorio protege compuestos de sulfona en los que R de Fórmula I es un sistema espiro o sistema bicíclico en puente. No existe en D1 materia técnica o conocimiento revelado que hubiera enseñado o sugerido los compuestos que se describen en las reivindicaciones modificadas, que corresponden a sulfonas que comprenden un grupo bicíclico fusionado, espiro o en puente unido al átomo de azufre. Además, incluso si la persona versada en la materia de la lectura de D1 estuviera motivado a producir compuestos alternativos para tratar una infección por el virus de la hepatitis B, él o ella no habría recurrido a D2, que revela compuestos que son inhibidores de la acil elongasa de cadena larga, que no es un objetivo para el virus de la hepatitis B. Por lo tanto, la materia técnica que se

reivindica en el nuevo capitulo reivindicatorio cumple con el criterio de nivel inventivo a la luz de los documentos citados D1 y D2.

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas a la novedad y nivel inventivo de la presente invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

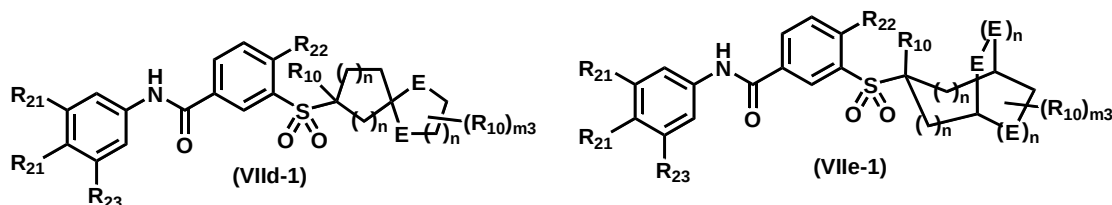
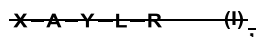
Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

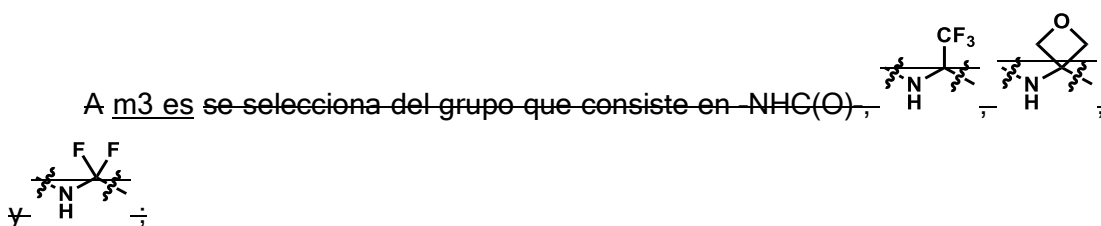
Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Un compuesto representado por la Fórmula (~~†~~ **VIIId-1**) or (**VIIe-1**),



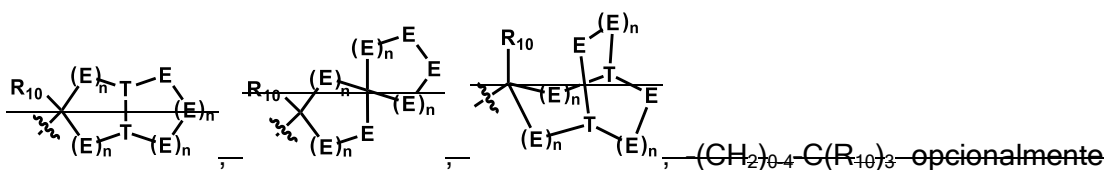
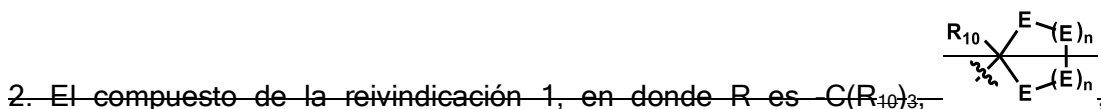
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

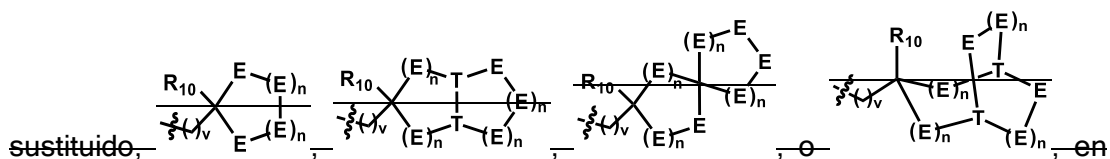
~~X y Y se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;~~



~~L es~~ S(O)_2 , S(O) , S u O ; y

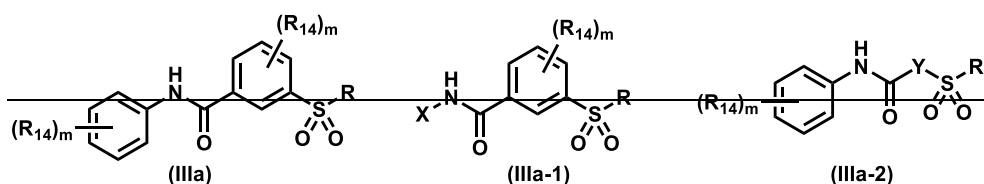
~~R 0, 1, 2 o 3; R21 en cada aparición es un halógeno; R22 es se conecta a L a través de un átomo de carbono y halógeno; R23 es se selecciona del grupo que consiste en C1-C10 alquilo opcionalmente sustituido, C2-C10 alquenilo opcionalmente sustituido, C2-C10 alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C3-C12 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C3-C12 cicloalquenilo opcionalmente sustituido y heterociclos de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituidos.~~





donde hidrógeno o halógeno; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; v ~~en cada aparición se selecciona independientemente de 1, 2, 3, o 4;~~ T ~~en cada aparición se selecciona independientemente de $C(R_{10})$ y N ;~~ E en cada aparición se selecciona independientemente de $-C(R_{10})_2$, $-N(R_{10})$, O , S , $S(O)$, y $S(O)_2$ $-N(R_{10})$; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alqueno opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquino opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $-L_1-R_1$; en donde L_1 es $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)-$, $-OC(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)O-$, $-N(R_1)C(O)N(R_1)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_1)-$, $-N(R_1)S(O)_2-$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ~~$-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alqueno opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquino opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido~~ y $-C_1-C_6$ alquilo; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; ~~dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cual se unen para formar una porción de unión.~~

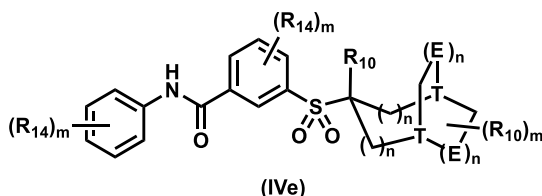
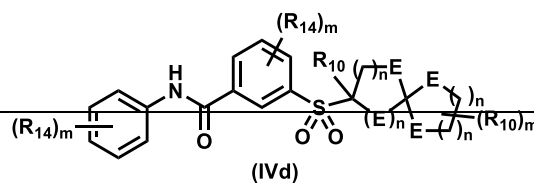
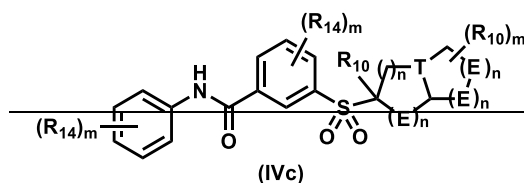
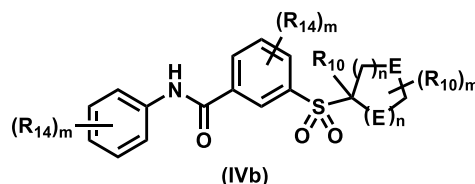
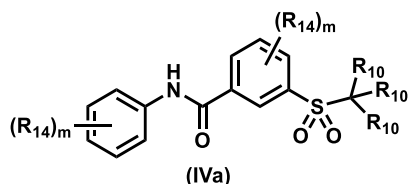
3. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (IIIa), (IIIa-1), o (IIIa-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



~~en donde cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y R_{14} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxil, hidroxil~~

~~protegido, halógeno, CN, NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, C₄-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C(O)₂-C₁-C₆ alquilo, C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y C(O)-C₁-C₆ alquilo.~~

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), o (IVe) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

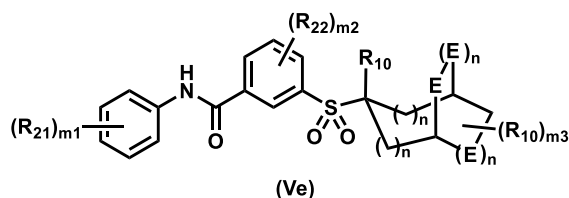
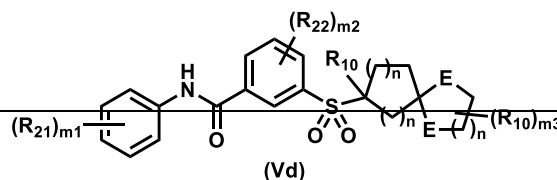
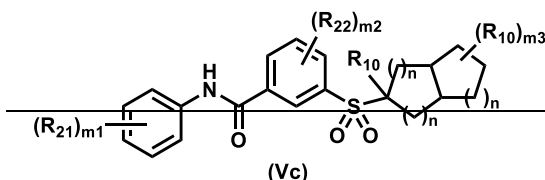
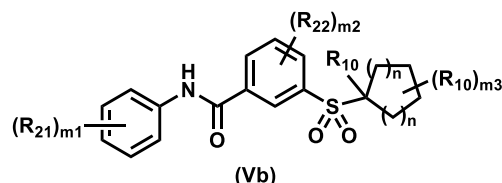
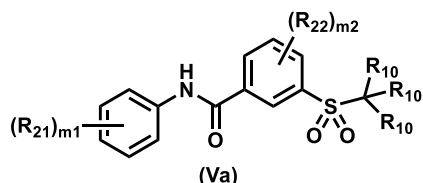


7

~~en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, CN, NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, C₄-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C(O)₂-C₁-C₆ alquilo, C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y C(O)-C₁-C₆ alquilo; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀)₂, N(R₁₀), O, S, S(O), y S(O)₂; R₁₀ en cada aparición~~

~~se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO₂, C₄-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y L₁-R₁; en donde L₁ es O, S, NR₁, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₁), N(R₁)C(O), OC(O)N(R₁), N(R₁)C(O)O, N(R₁)C(O)N(R₁), S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R₁), N(R₁)S(O)₂; R₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₄-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternativamente, dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R₁₀ geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R₁₀ distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

5. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), o (Ve), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

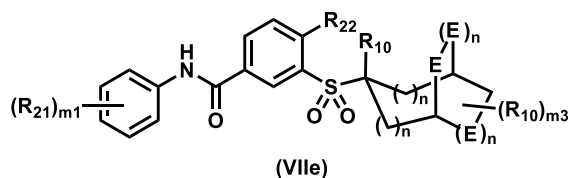
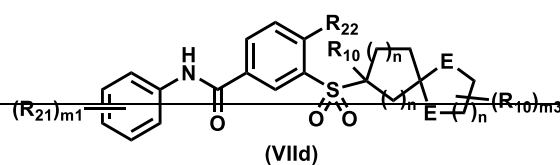
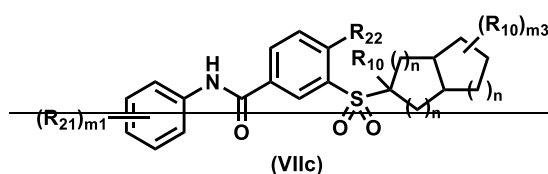
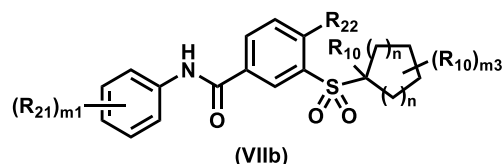
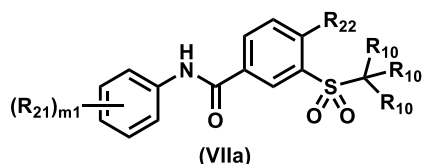


5

en donde m_1 es 1, 2, o 3; m_2 es 1 o 2; m_3 es 0, 1, 2, o 3; R_{21} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; R_{22} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_6 alcoxi; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $C(R_{10})_2$, $N(R_{10})$, O, S, $S(O)$, y $S(O)_2$; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y L_1R_1 ; en donde L_1 es O, S, NR_1 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)$, $OC(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)O$, $N(R_1)C(O)N(R_1)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_1)$, $N(R_1)S(O)_2$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

~~alternativamente, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

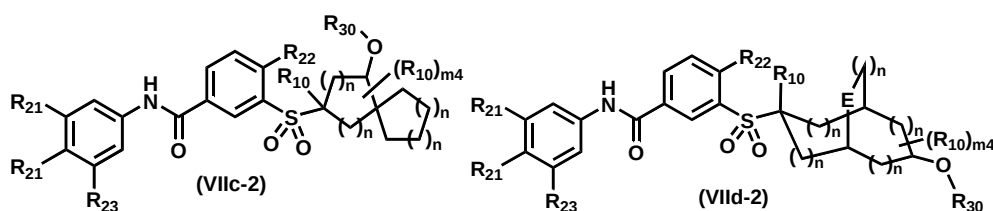
6. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), o (VIIe), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



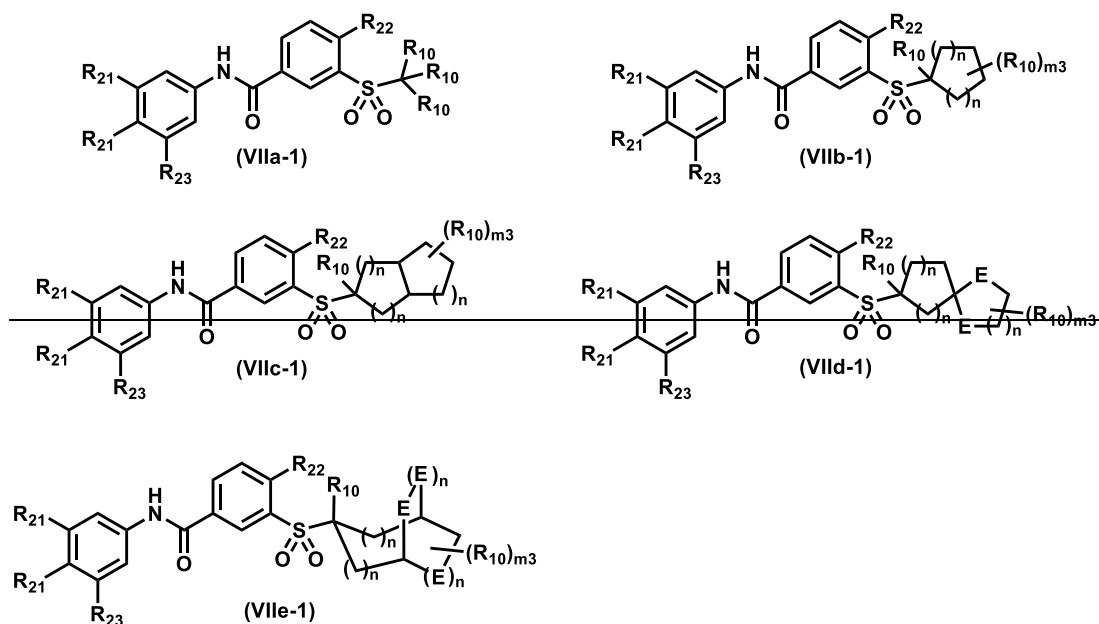
~~en donde m_1 es 1, 2, o 3; m_3 es 0, 1, 2, o 3; R_{21} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 alcoxi opcionalmente sustituido y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; R_{22} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido y C_1 - C_6 alcoxi opcionalmente sustituido; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $C(R_{10})_2$, $N(R_{10})$, O, S, S(O), y S(O)₂; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO₂, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_8 alquinilo opcionalmente sustituido, C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y L_1 - R_4 ; en donde L_1 es O, S, NR₄, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₄), N(R₄)C(O)~~

~~—OC(O)N(R₁), —N(R₁)C(O)O, —N(R₁)C(O)N(R₁), —S(O), —S(O)₂, —S(O)₂N(R₁), —N(R₁)S(O)₂; R₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente sustituido C₄-C₆-alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₈-alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₈-alquinilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterociclos de 3 a 8 miembros, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternativamente, o dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R₁₀ geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R₁₀ distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

7.2. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (~~VIIa-1~~), (~~VIIb-1~~), (~~VIIc-1~~)(~~VIIc-2~~) o (~~VII d-2~~), (~~VII d-1~~), o (~~VII e-1~~),



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde



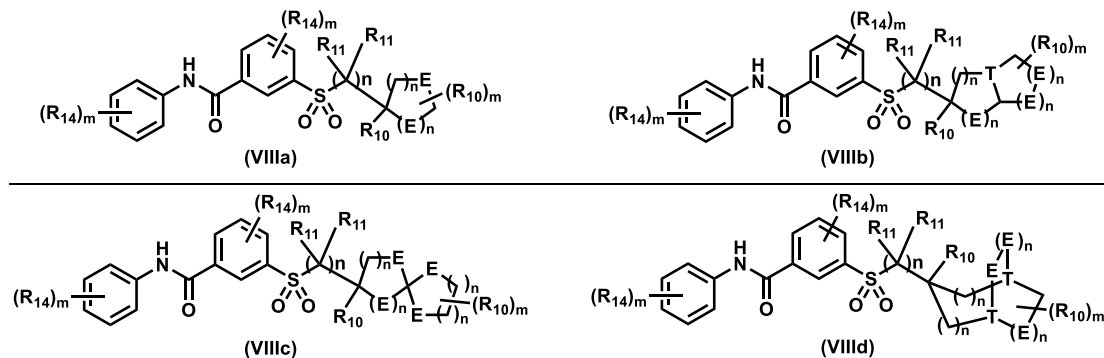
~~en donde m_3 es 0, 1, 2, o 3; R_{21} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C_4-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_4-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; R_{22} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, C_4-C_6 alquilo opcionalmente sustituido y C_4-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido; R_{23} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, C_4-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_4-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $C(R_{10})_2$, $N(R_{10})$, O, S, $S(O)$, y $S(O)_2$; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO_2 , C_4-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alqueno opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquino opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y L_1-R_1 ; en donde L_1 es O, S, NR_1 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)$, $OC(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)O$, $N(R_1)C(O)N(R_1)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_1)$, $N(R_1)S(O)_2$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_4-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alqueno opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquino opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

n en cada aparición es independientemente seleccionado de entre 0 y 1;

m_4 es 0, 1 o 2;

R_{30} es hidrogeno, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, fosfato, sulfamato o un grupo acilo derivado de un aminoácido.

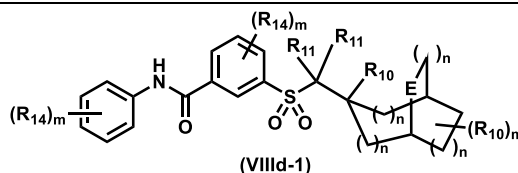
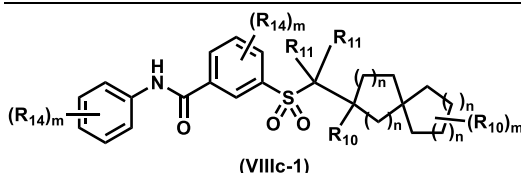
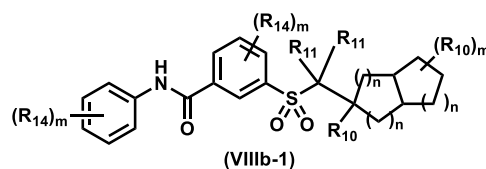
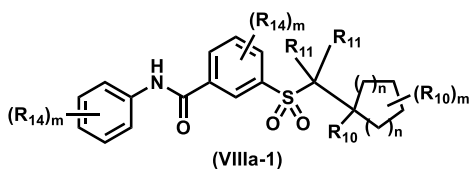
83. El compuesto de la reivindicación 42, representado por la Fórmula (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), o (VIII dild-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, hidroxi protegido, CN, amino, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, NH-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, N(C₁-C₆ alquilo)₂ opcionalmente sustituido, CO₂H, C(O)₂-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C(O)NH-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido y C(O)-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente de los grupos que consisten en hidroxi, hidroxi protegido, halógeno, CN, NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C(O)₂-C₁-C₆ alquilo, C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y C(O)-C₁-C₆ alquilo; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀)₂, N(R₁₀), O, S, S(O), y S(O)₂; R₁₀ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y

~~L_1-R_1 ; en donde L_1 es O, S, NR_1 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)$, $OC(O)N(R_1)$, $N(R_1)C(O)O$, $N(R_1)C(O)N(R_1)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_1)$, $N(R_1)S(O)_2$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

~~9. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIIIa-1), (VIIIb-1), (VIIIc-1), o (VIId-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:~~



~~en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; R_{11} en cada aparición se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, hidroxi protegido, CN, amino, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8 alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, $NH-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $N(C_1-C_6 \text{ alquilo})_2$ opcionalmente sustituido, CO_2H , $C(O)_2-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $C(O)NH-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, y $C(O)-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido; R_{14} en cada~~

~~aparición se selecciona independientemente de los grupos que consisten en hidroxil, hidroxil protegido, halógeno, CN, NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C(O)₂-C₁-C₆ alquilo, C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y C(O)-C₁-C₆ alquilo; E en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀)₂, N(R₁₀), O, S, S(O), y S(O)₂; R₁₀ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y L₁-R₁; en donde L₁ es O, S, NR₁, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₁), N(R₁)C(O), OC(O)N(R₁), N(R₁)C(O)O, N(R₁)C(O)N(R₁), S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R₁), N(R₁)S(O)₂; R₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternativamente, dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R₁₀ geminales juntos forman un exo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R₁₀ distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.~~

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3 donde

R₁₀ es un halógeno, hidroxilo o C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido; y

R₃₀ es hidrogeno o un grupo acilo derivado de un aminoácido.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde

R₂₁ en cada aparición es flúor

R₂₂ es flúor o cloro

R₂₃ es hidrogeno o flúor

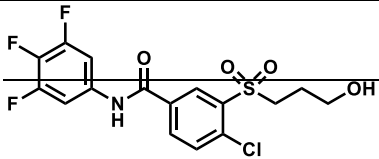
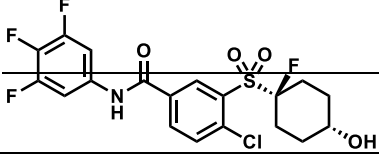
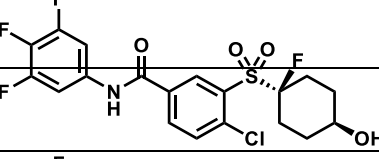
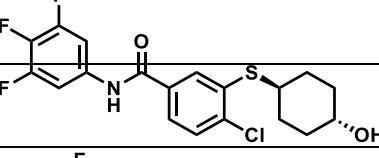
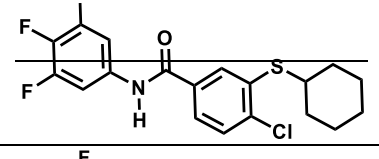
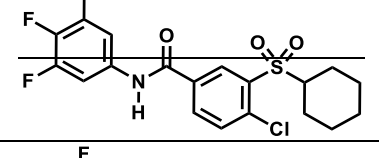
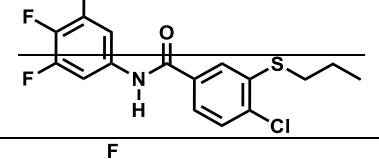
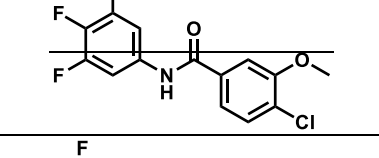
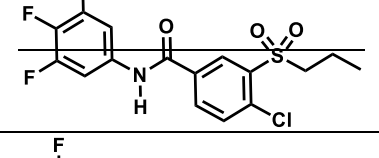
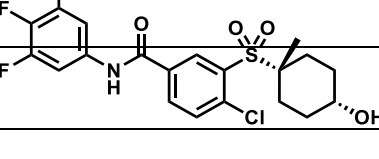
R₁₀ es un halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, fluorometilo, trifluorometilo o metoximetilo; y

R₃₀ es hidrogeno o un grupo acilo derivado de alanina o valina.

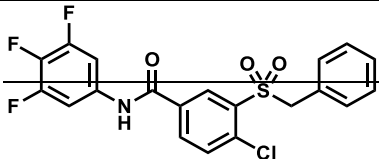
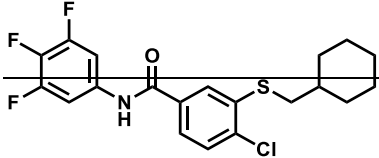
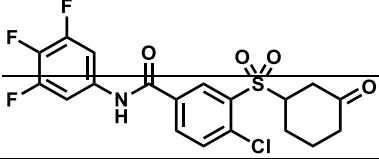
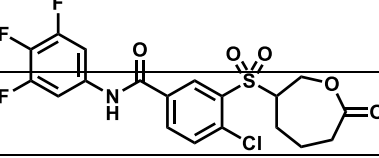
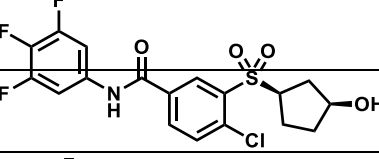
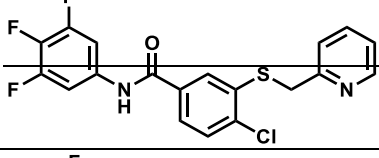
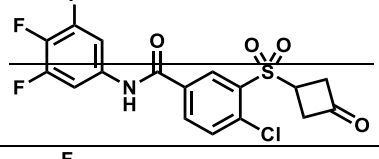
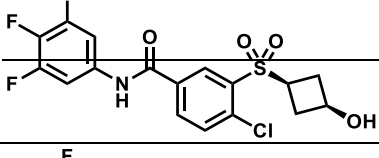
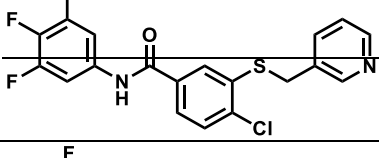
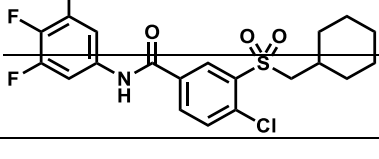
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 donde R₂₃ es flúor.

407. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos expuestos más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

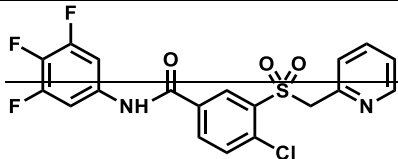
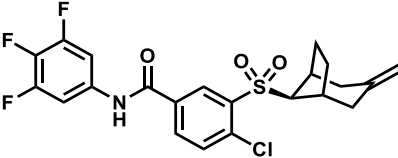
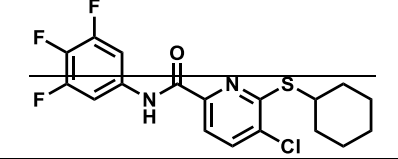
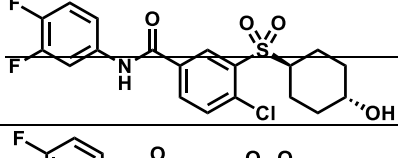
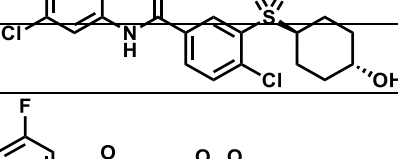
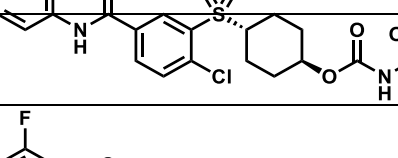
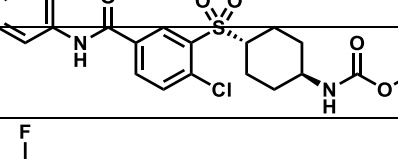
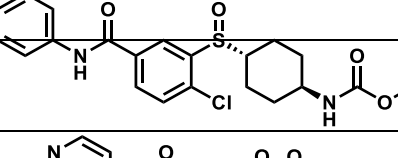
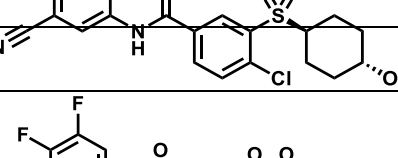
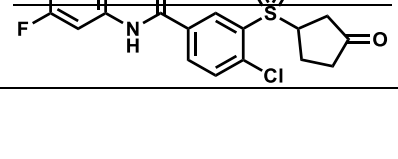
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

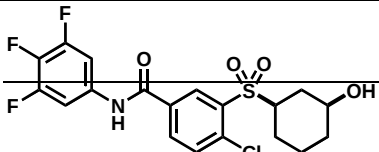
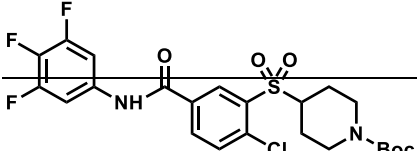
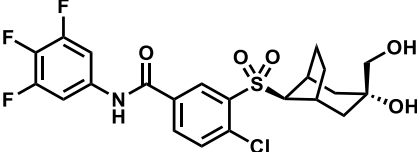
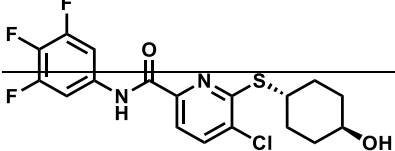
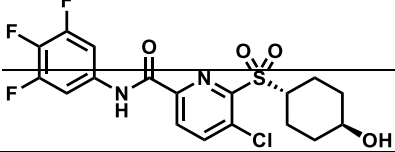
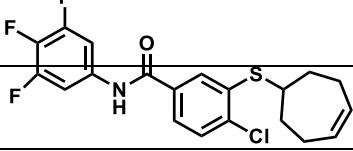
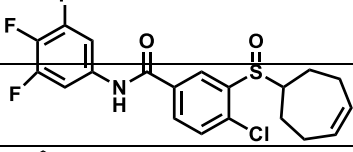
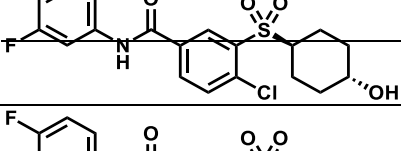
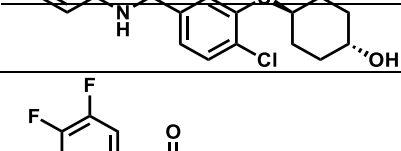
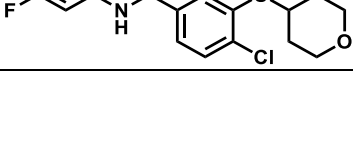
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

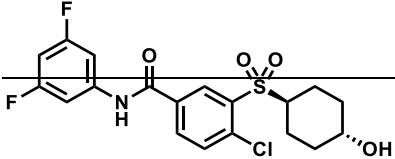
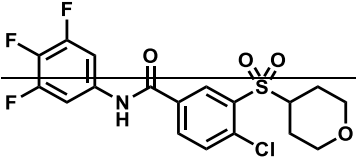
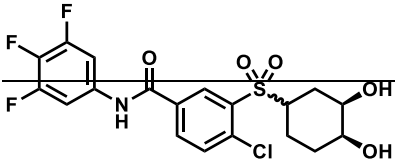
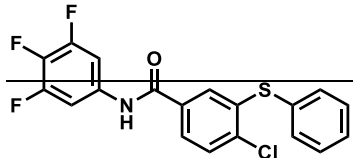
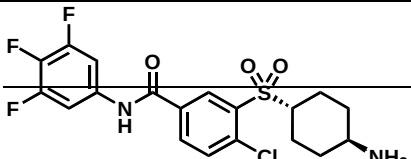
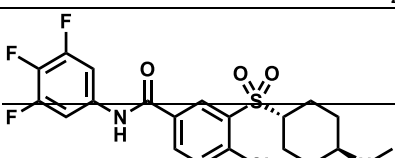
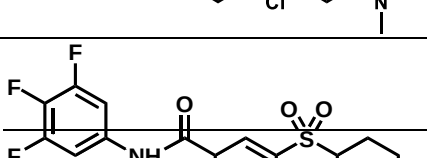
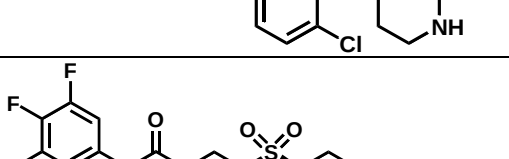
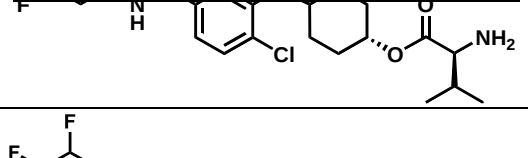
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

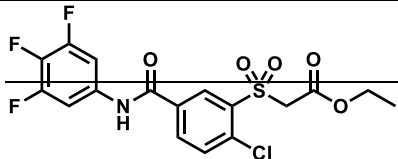
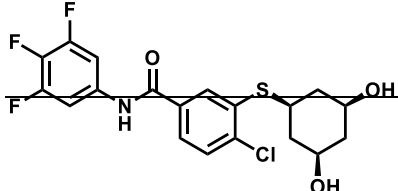
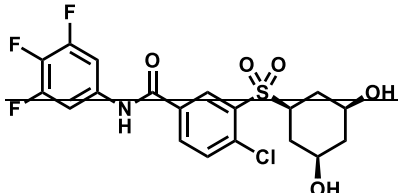
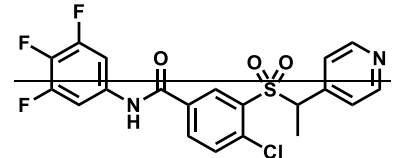
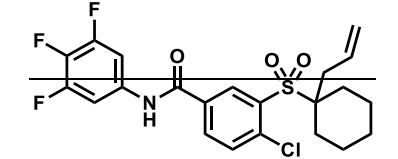
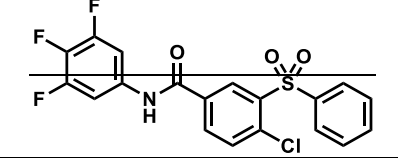
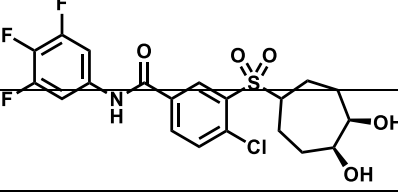
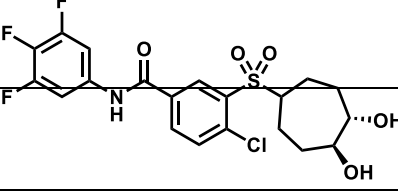
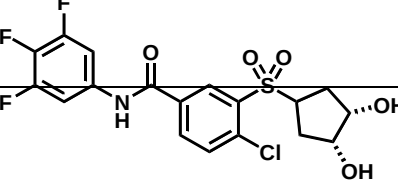
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

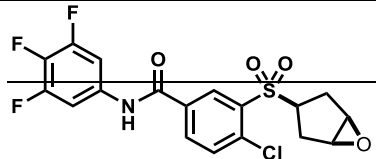
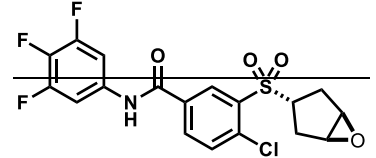
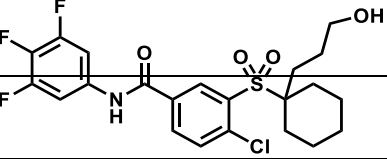
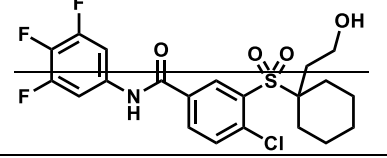
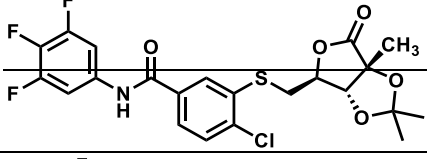
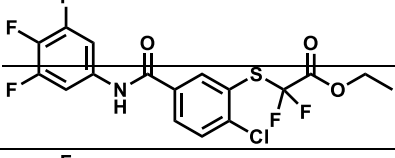
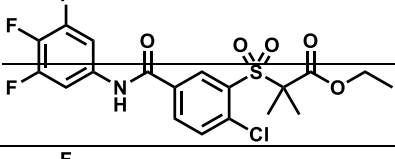
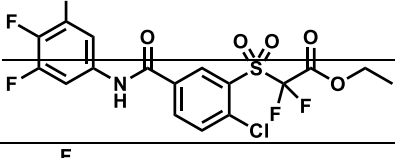
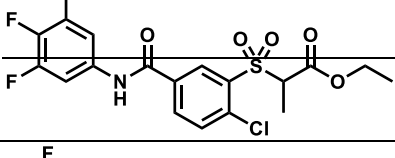
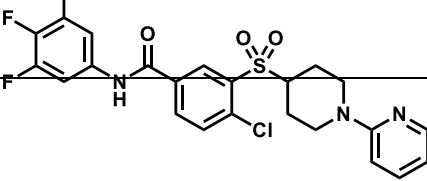
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

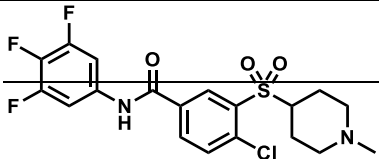
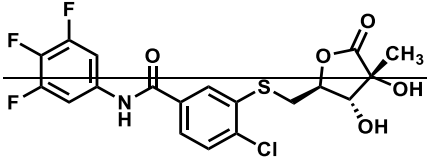
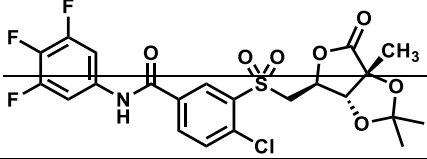
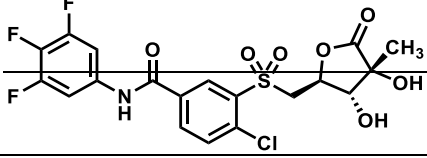
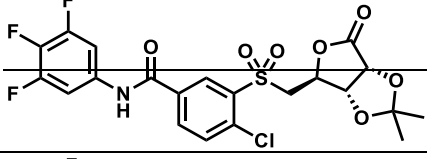
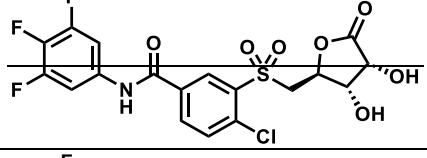
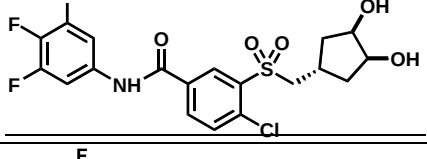
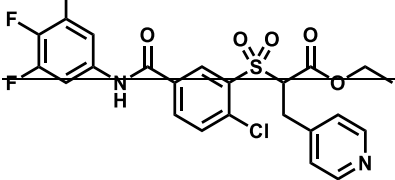
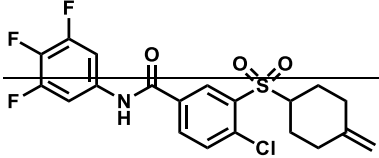
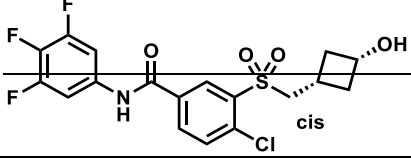
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

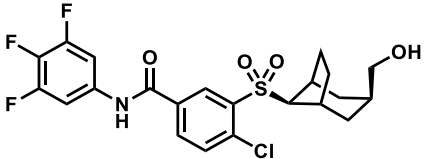
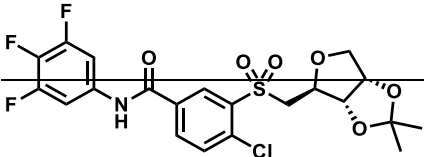
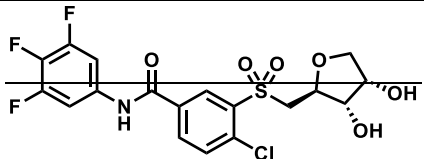
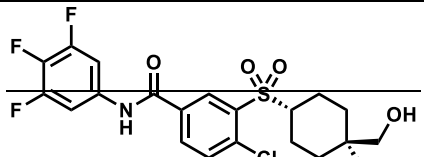
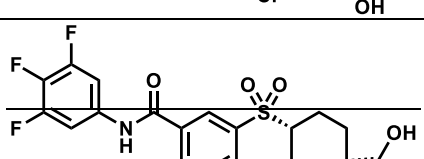
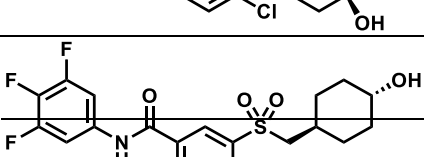
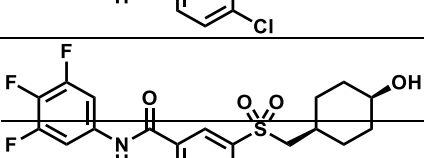
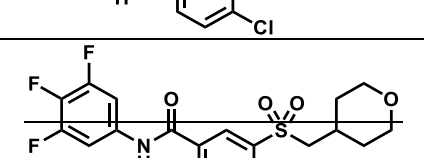
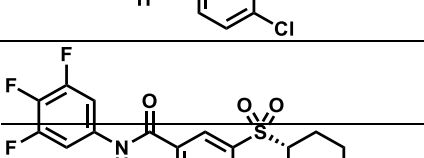
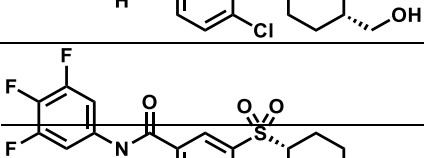
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

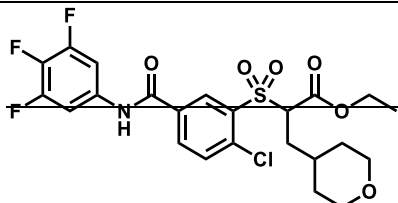
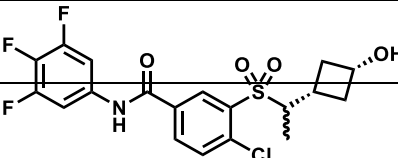
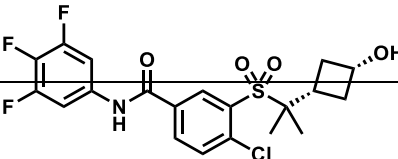
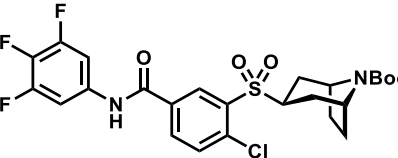
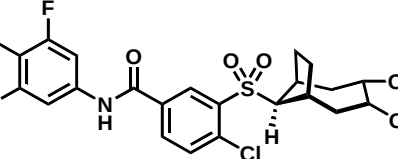
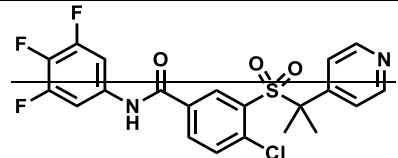
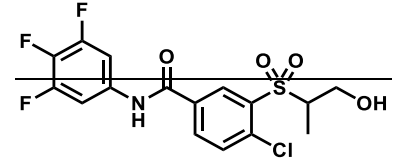
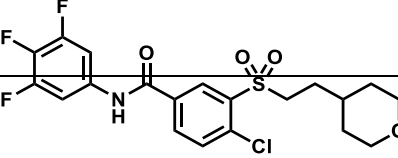
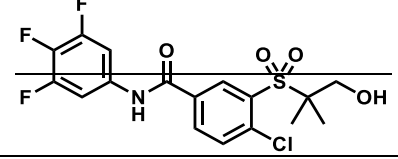
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

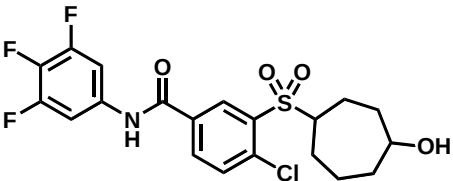
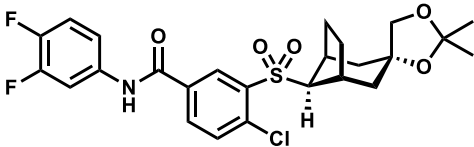
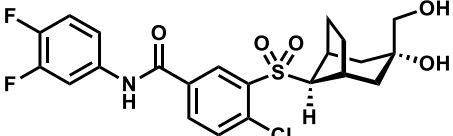
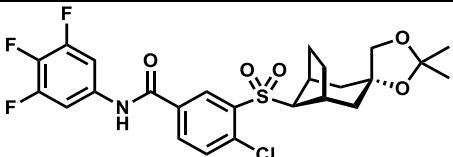
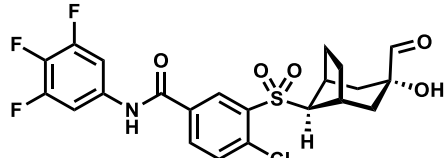
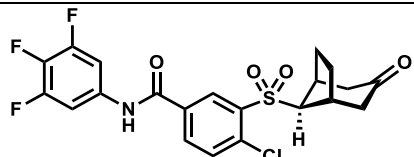
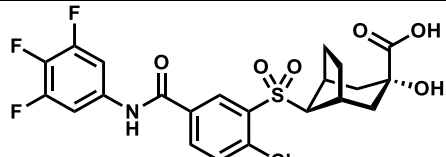
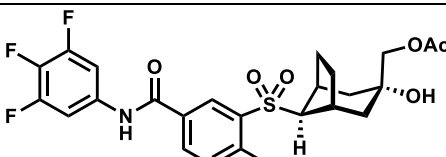
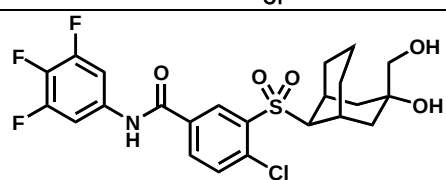
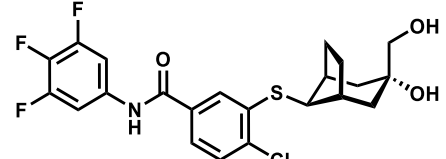
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

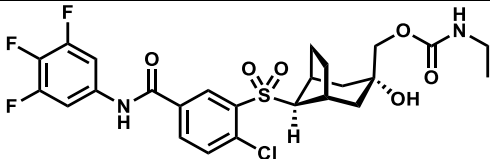
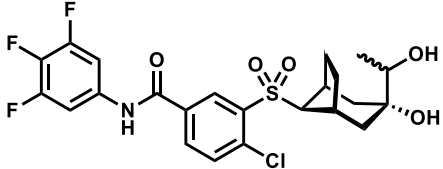
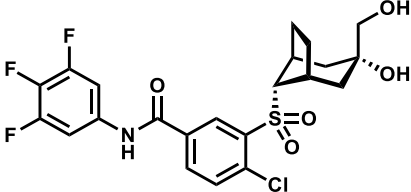
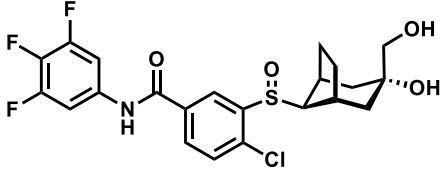
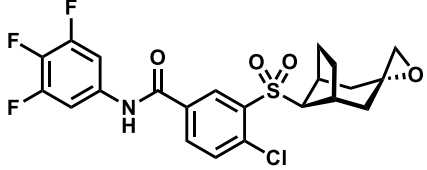
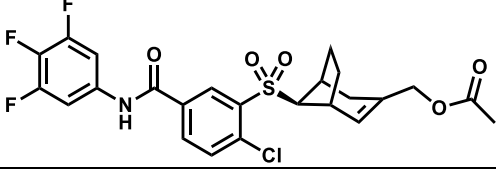
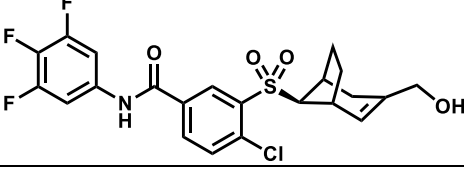
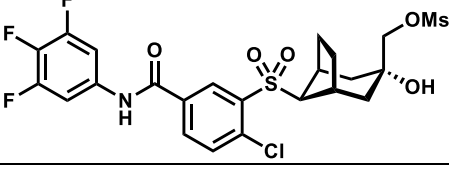
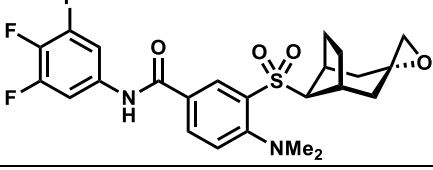
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

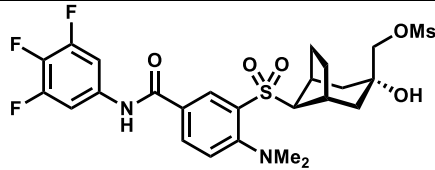
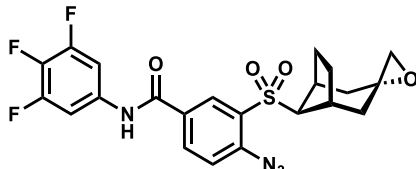
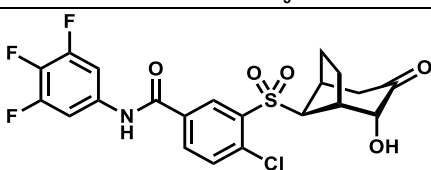
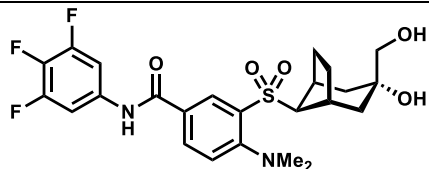
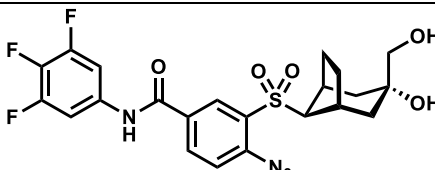
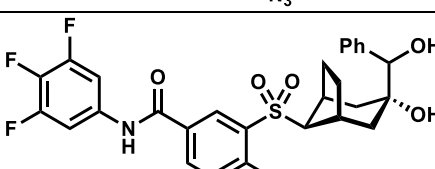
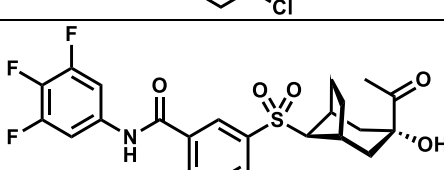
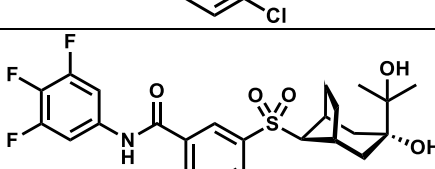
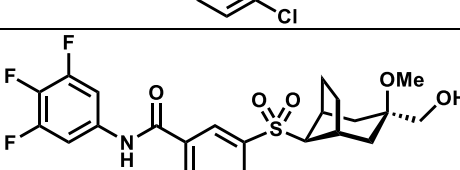
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

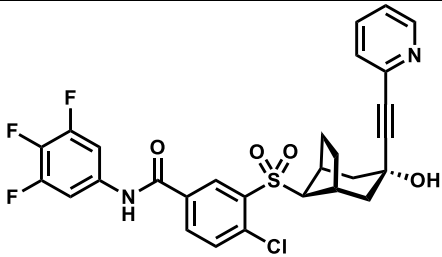
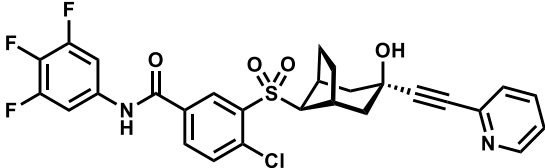
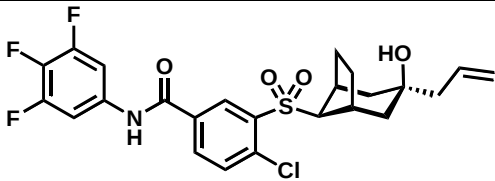
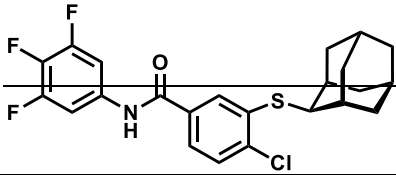
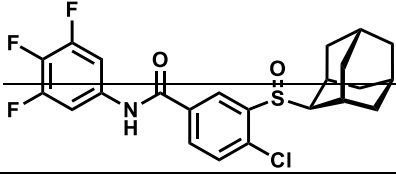
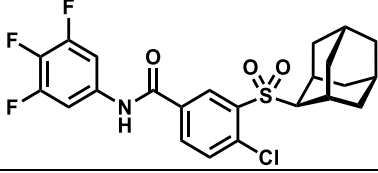
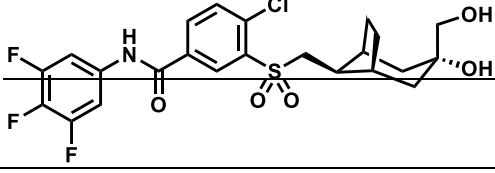
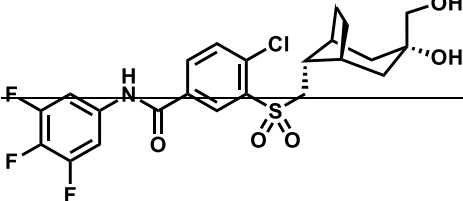
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

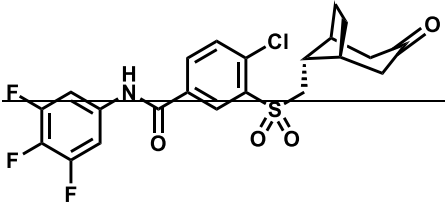
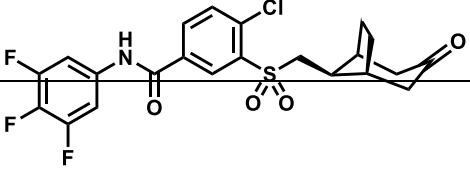
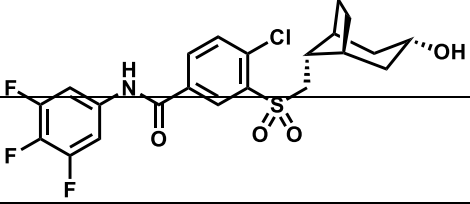
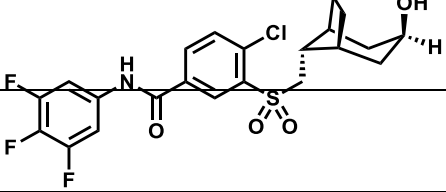
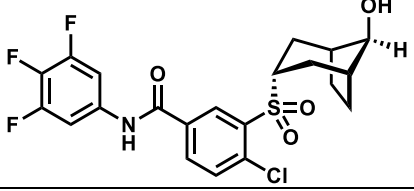
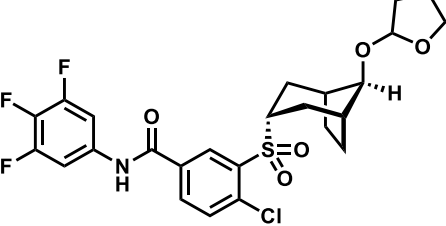
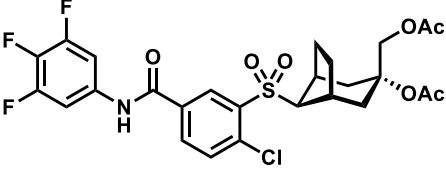
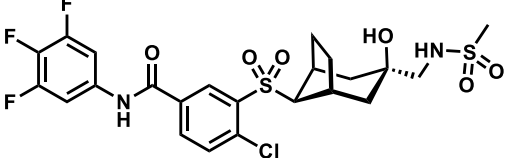
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

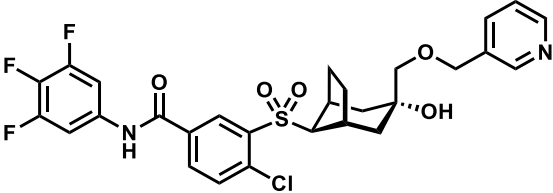
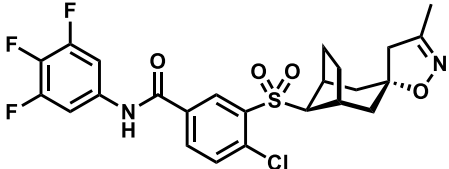
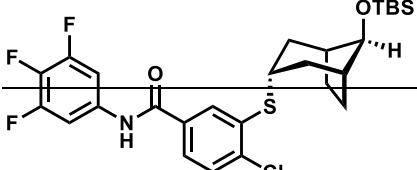
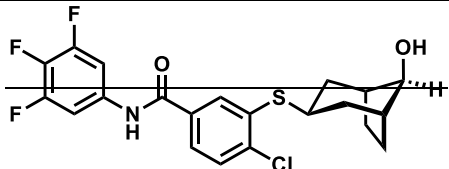
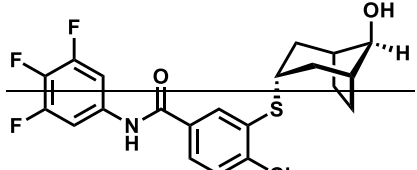
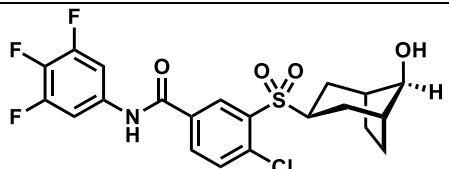
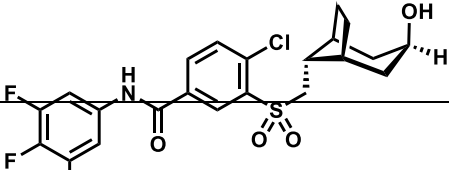
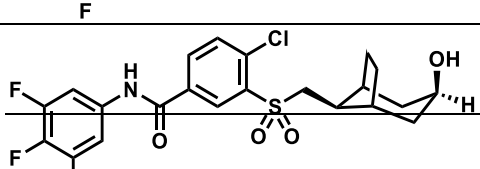
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

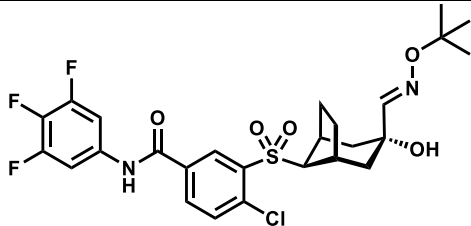
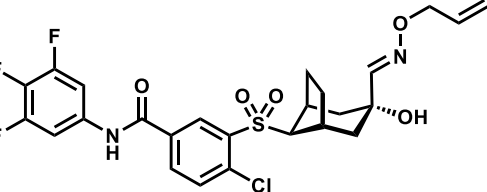
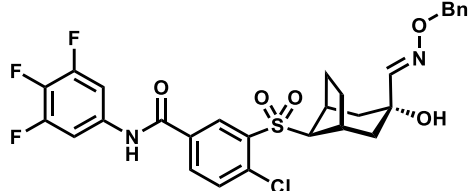
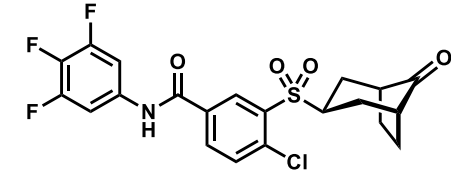
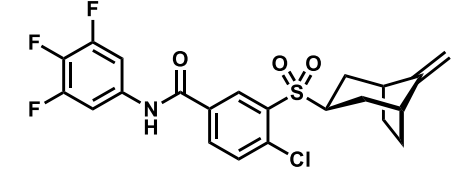
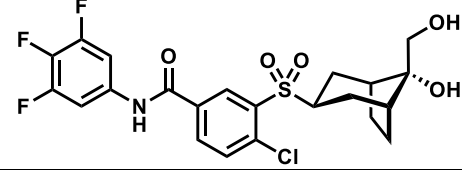
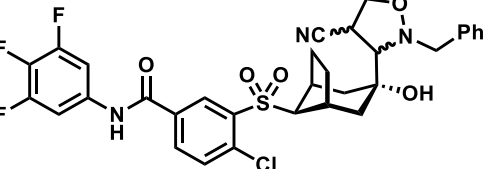
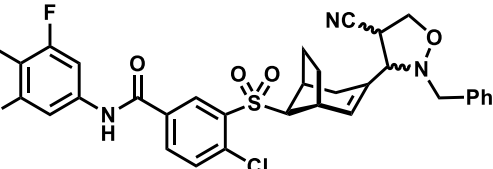
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

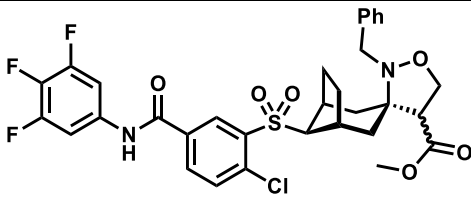
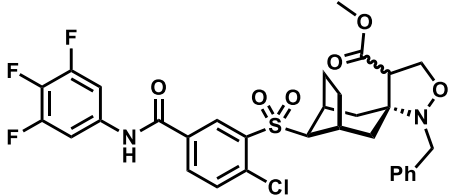
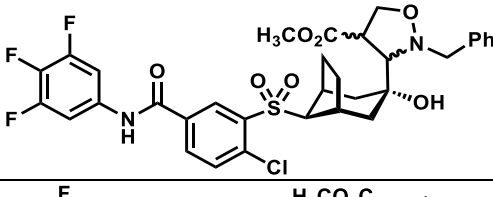
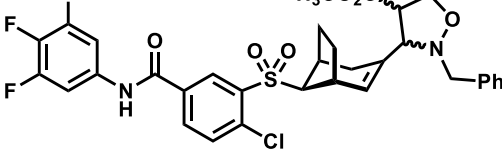
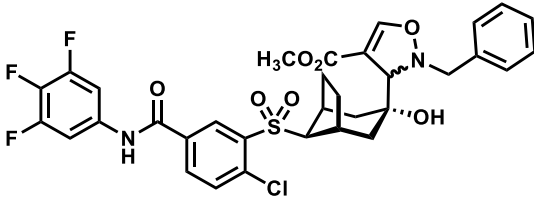
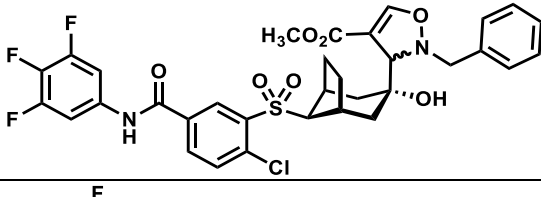
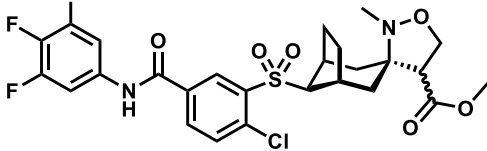
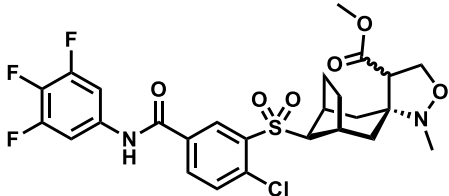
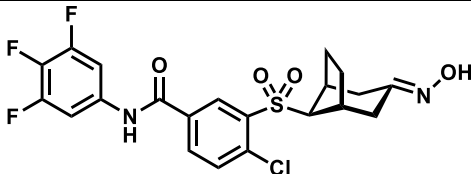
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

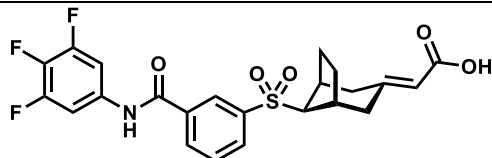
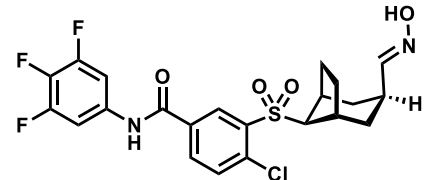
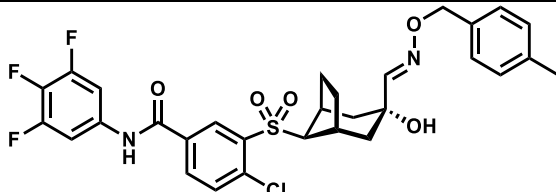
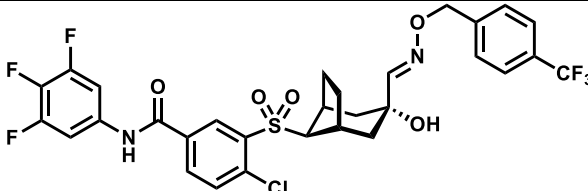
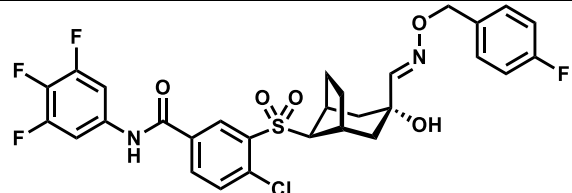
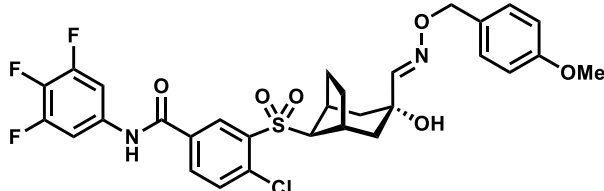
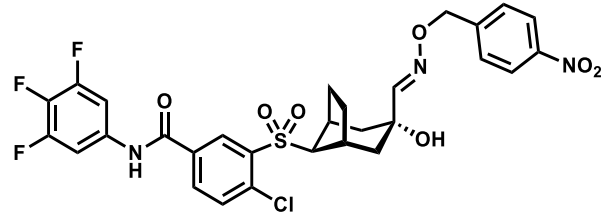
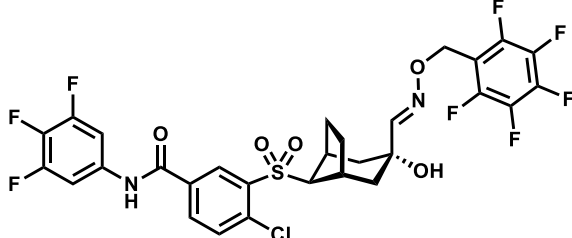
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

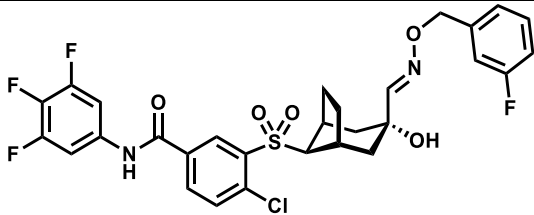
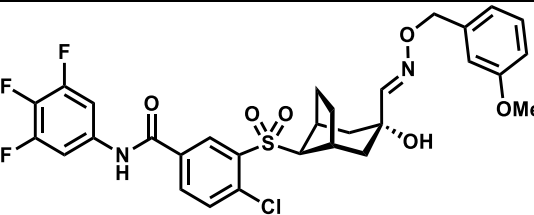
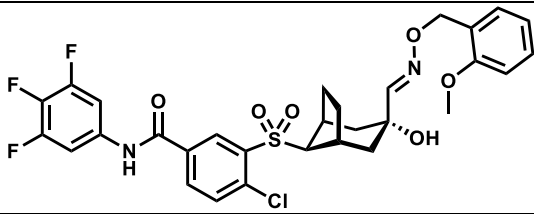
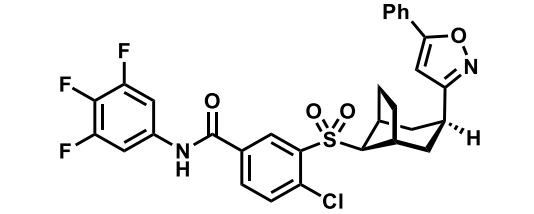
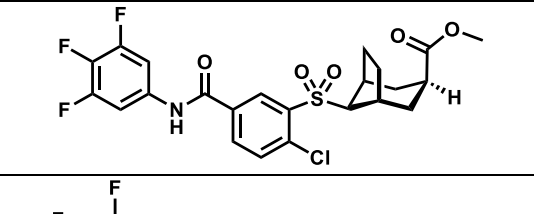
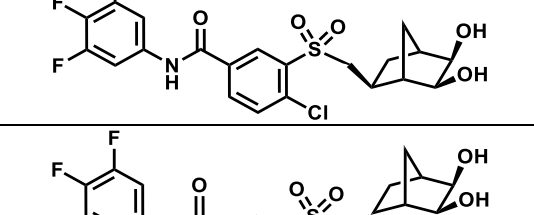
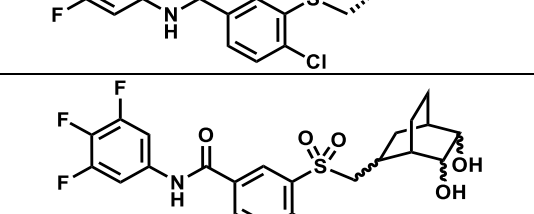
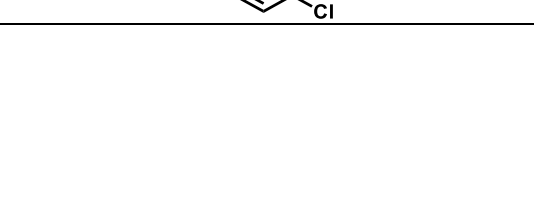
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

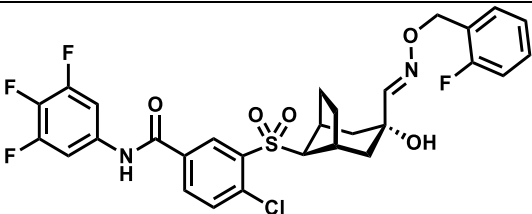
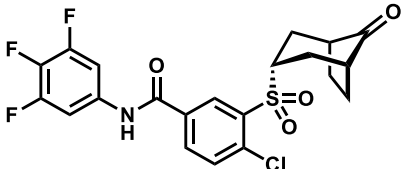
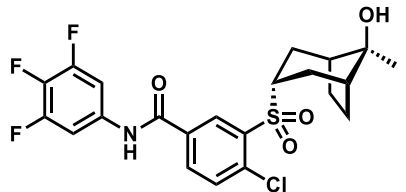
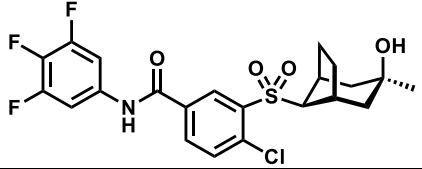
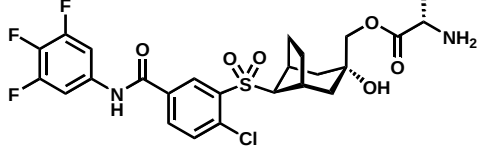
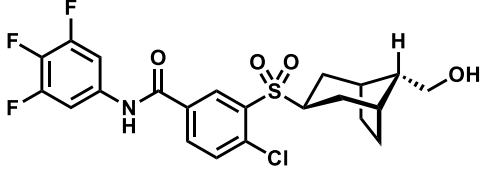
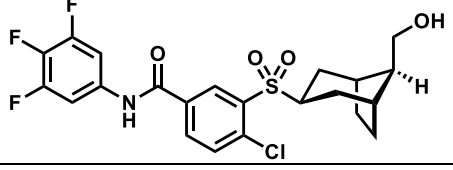
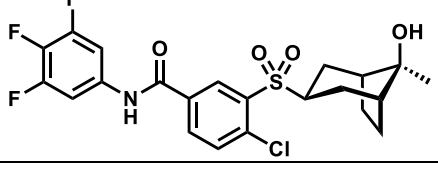
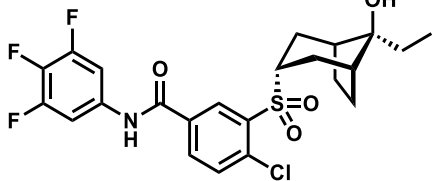
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

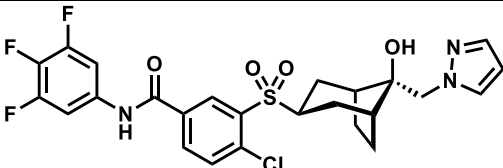
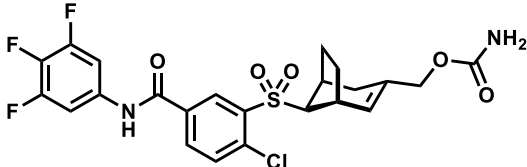
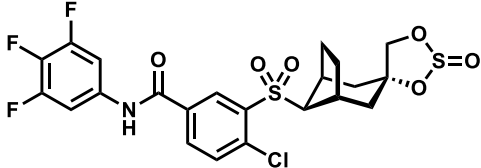
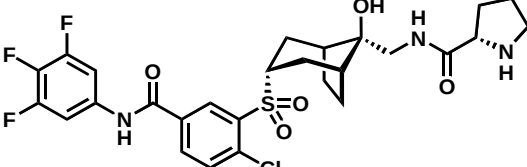
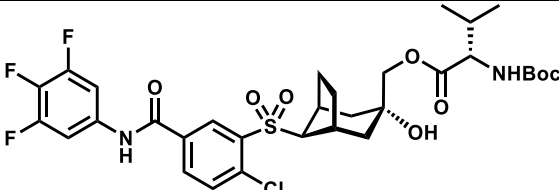
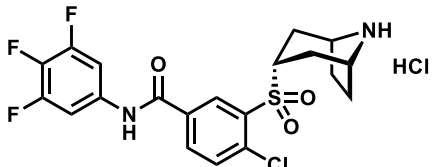
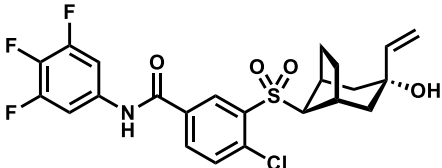
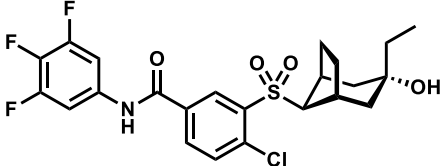
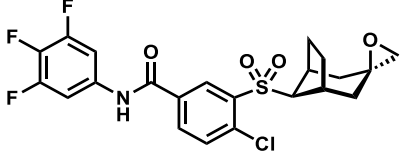
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

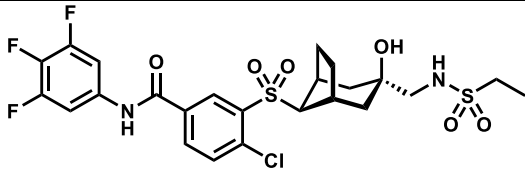
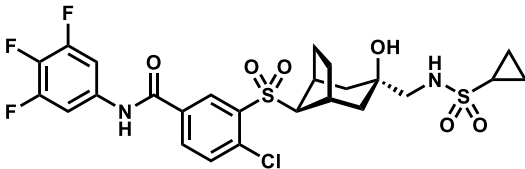
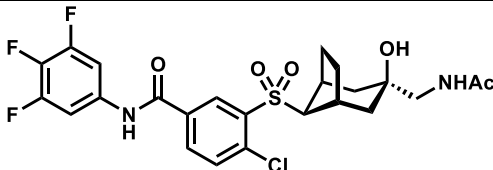
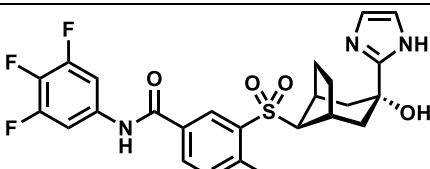
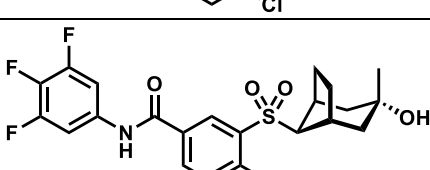
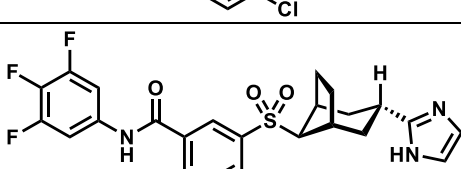
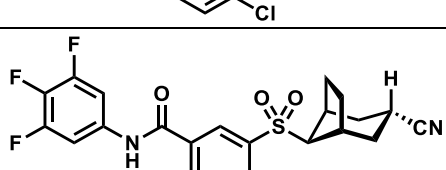
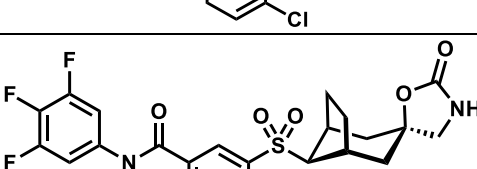
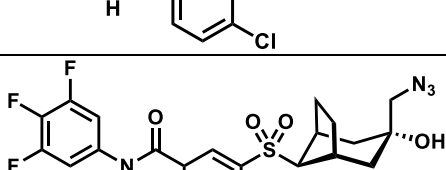
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	

244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

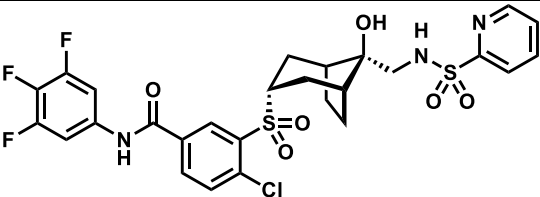
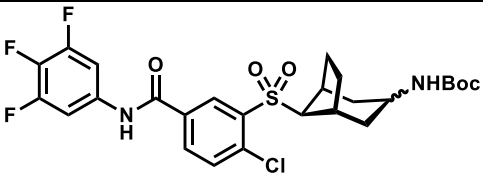
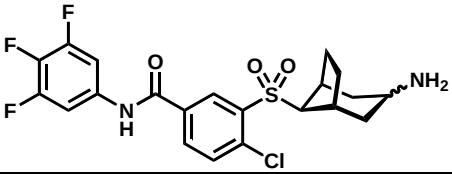
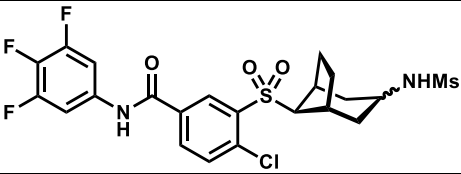
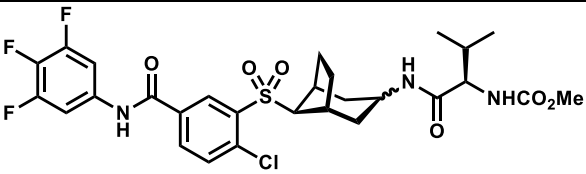
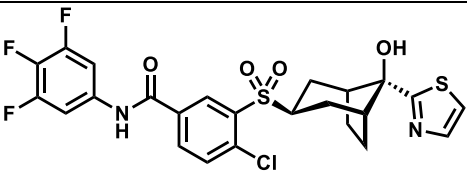
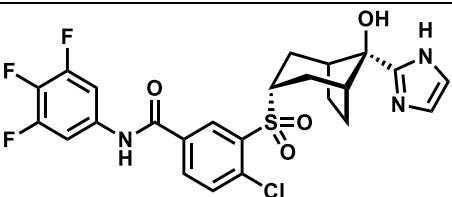
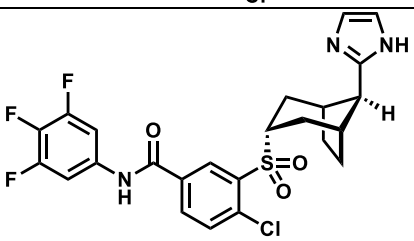
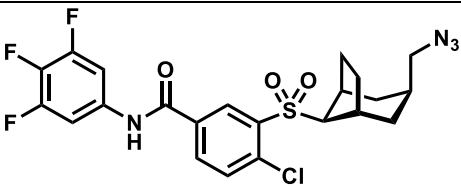
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

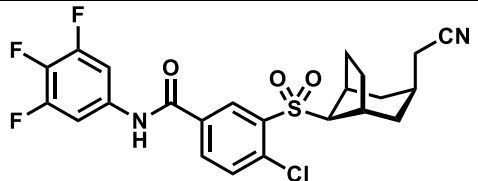
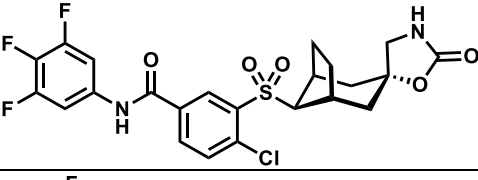
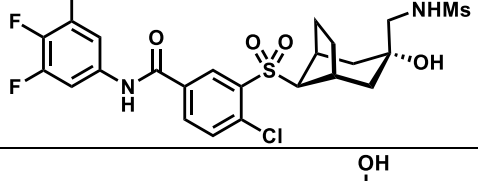
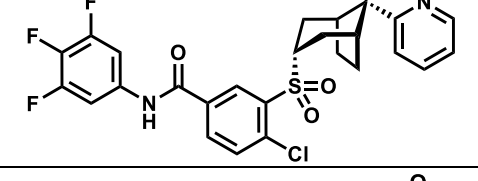
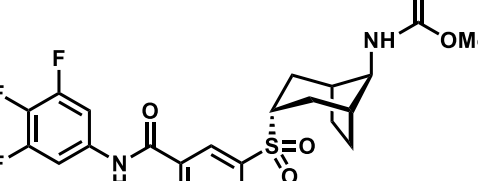
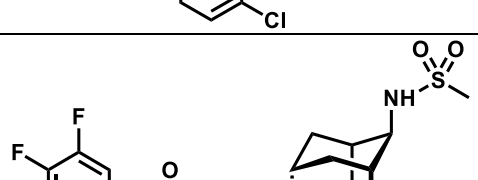
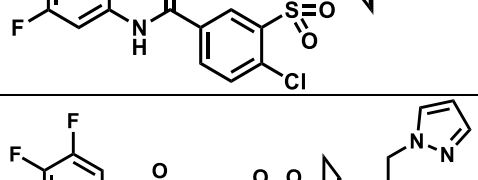
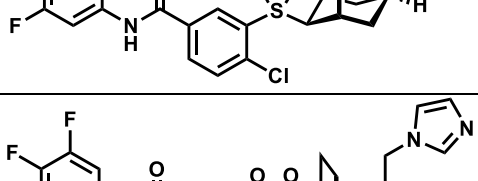
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

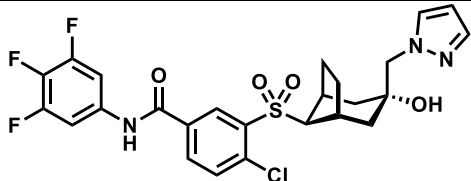
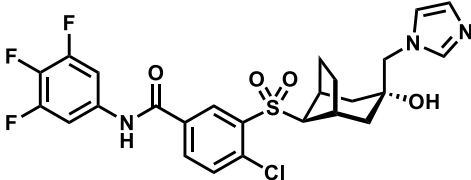
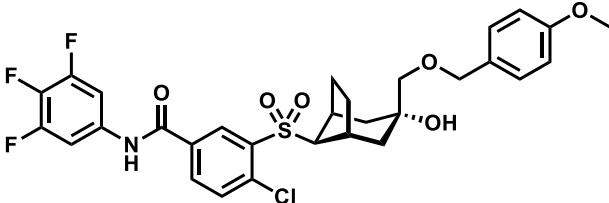
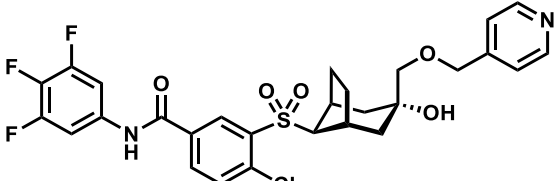
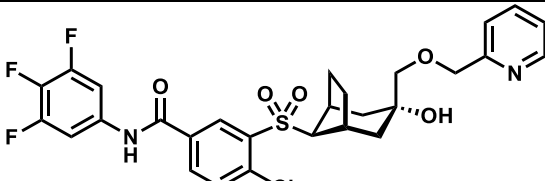
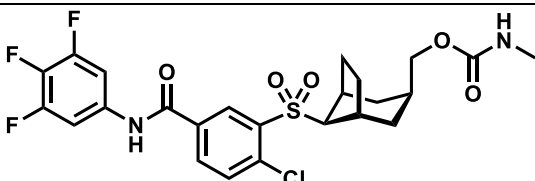
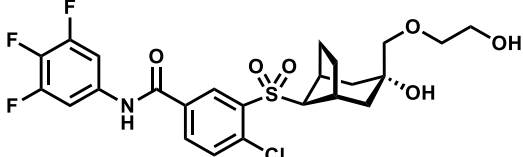
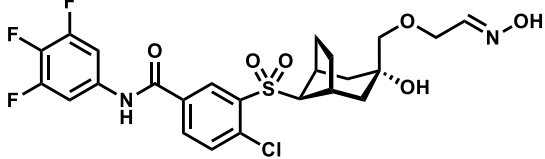
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

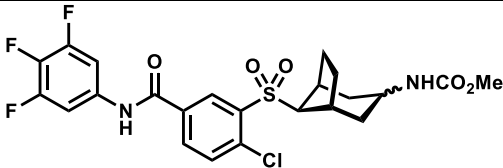
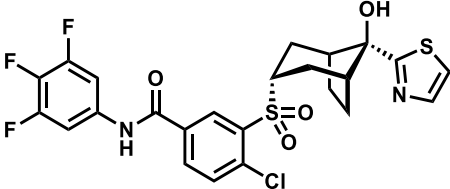
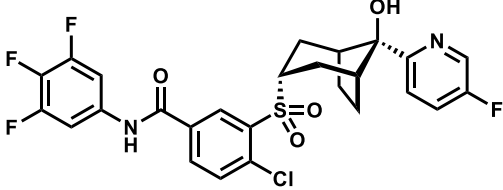
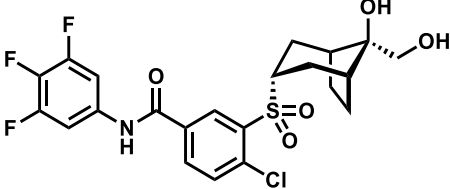
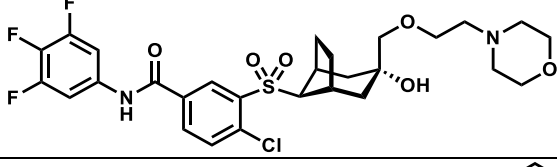
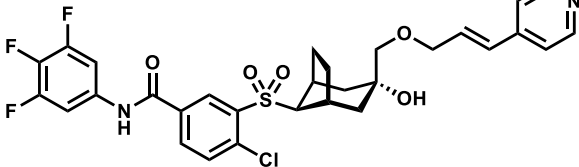
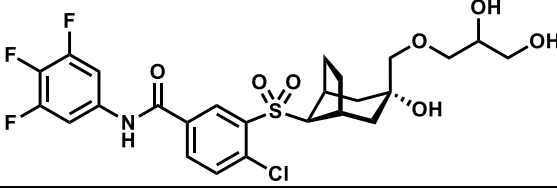
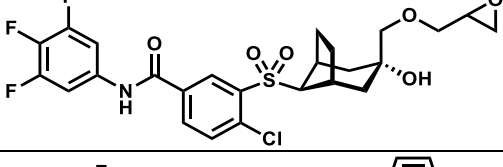
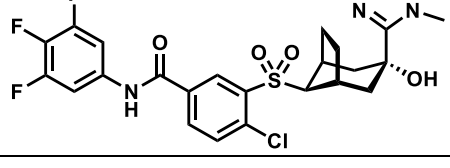
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

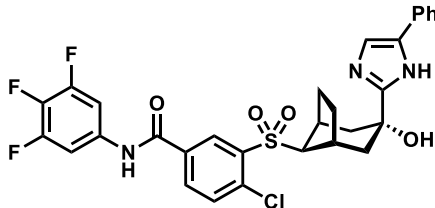
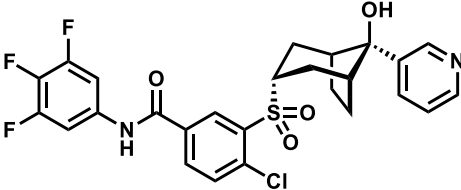
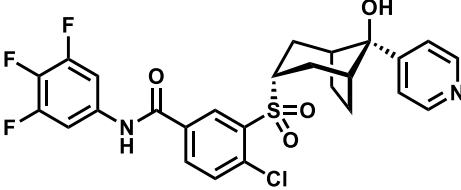
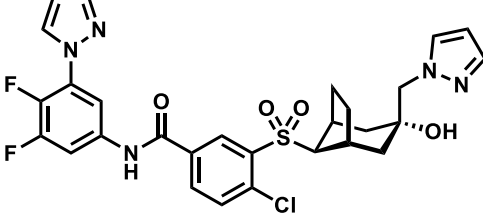
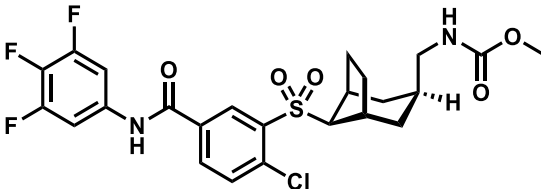
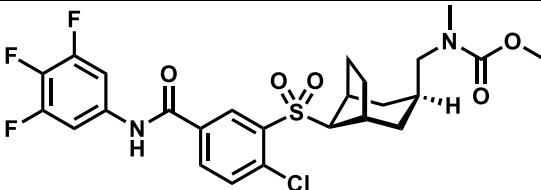
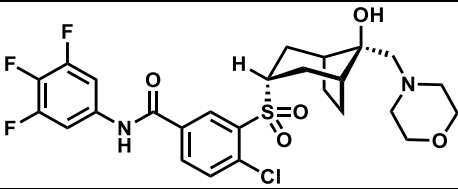
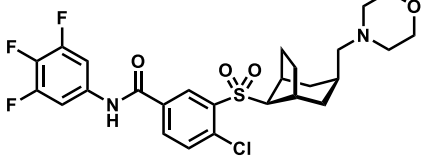
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	

305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	

313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	

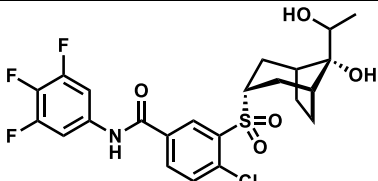
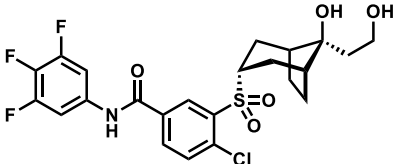
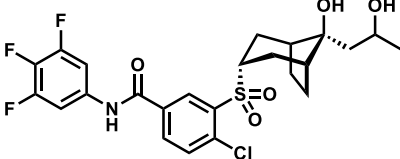
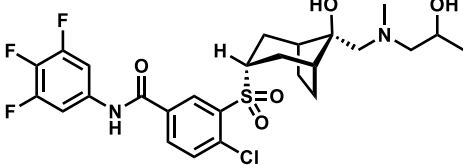
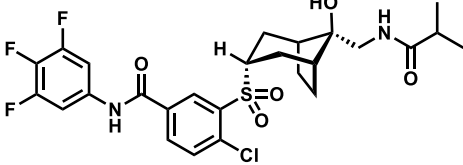
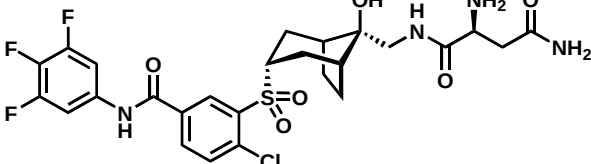
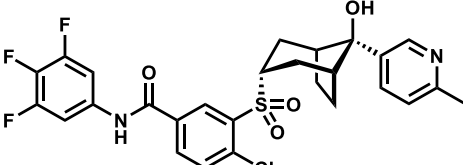
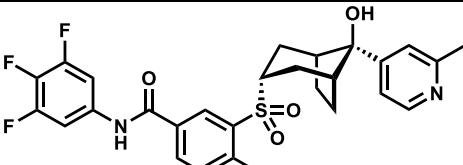
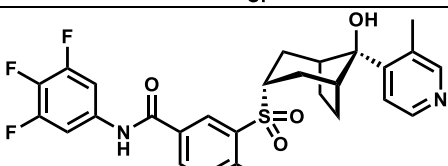
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	

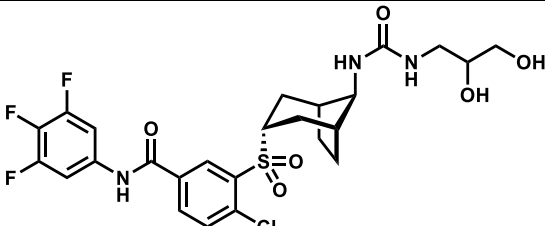
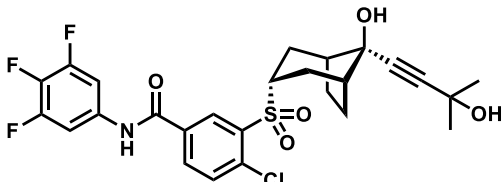
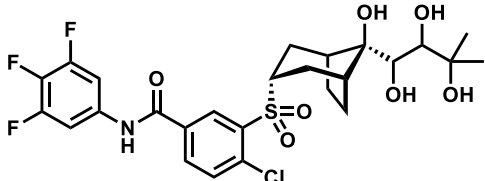
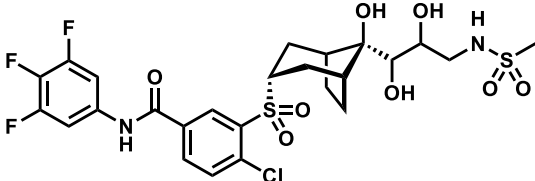
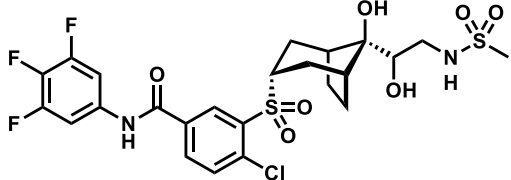
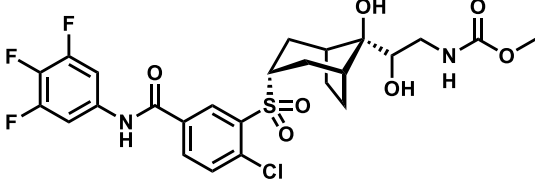
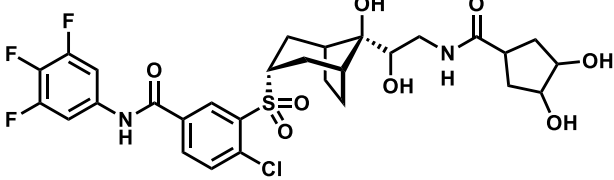
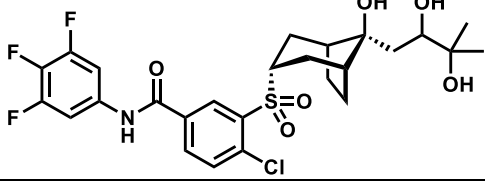
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	

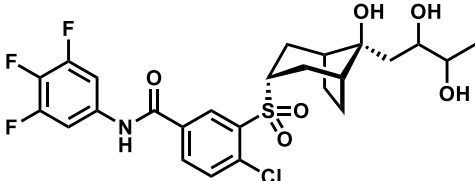
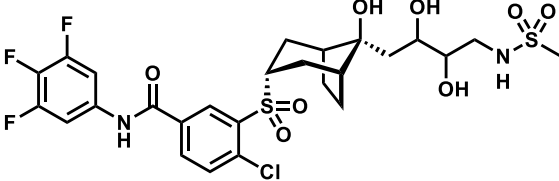
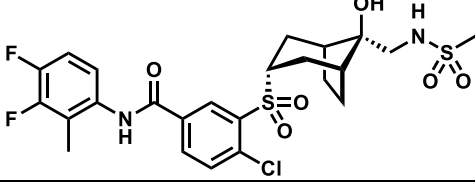
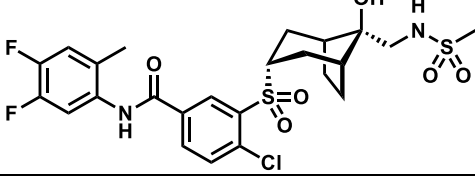
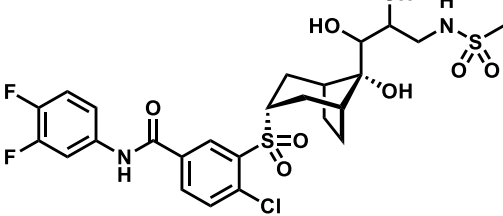
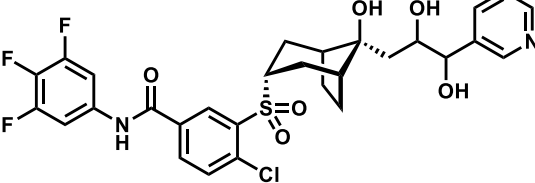
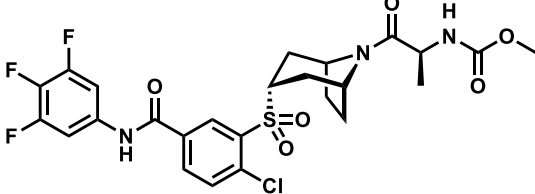
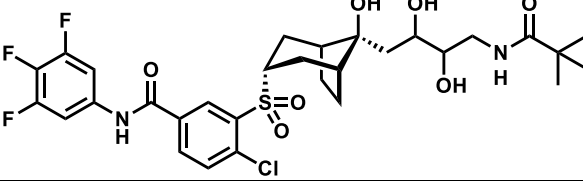
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	

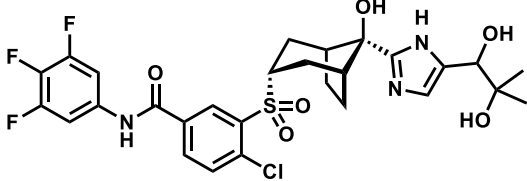
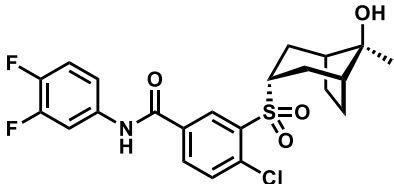
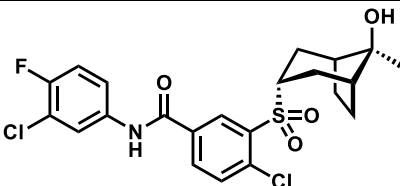
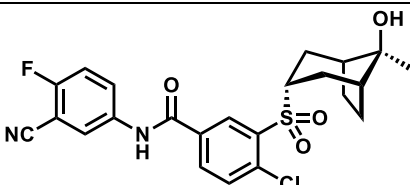
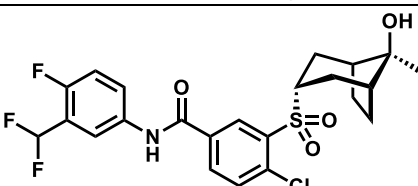
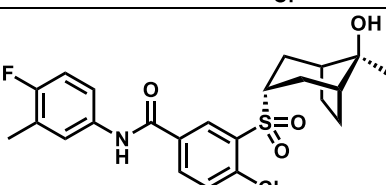
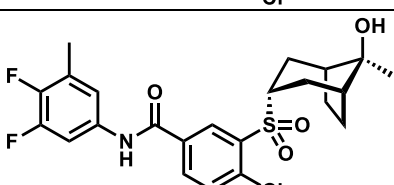
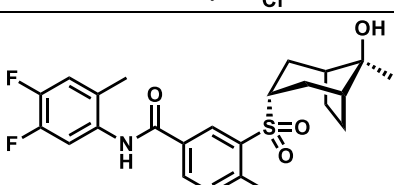
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	

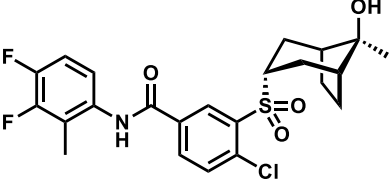
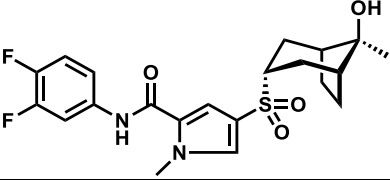
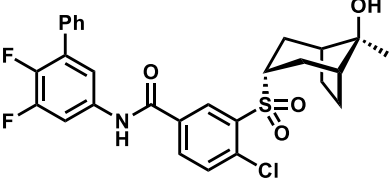
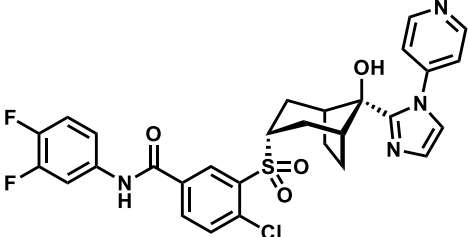
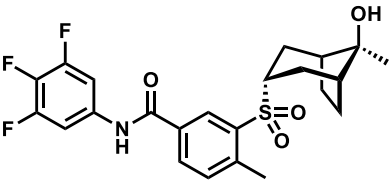
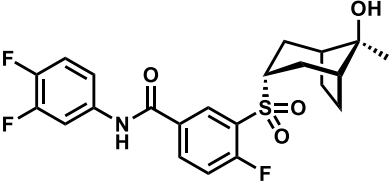
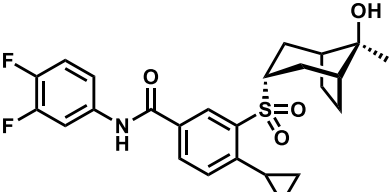
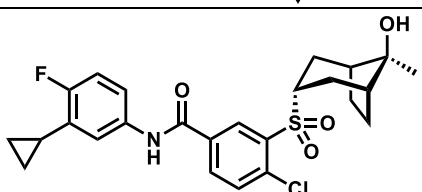
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	

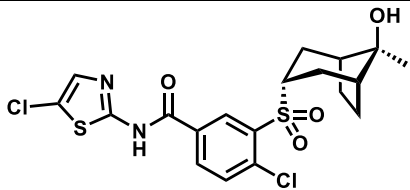
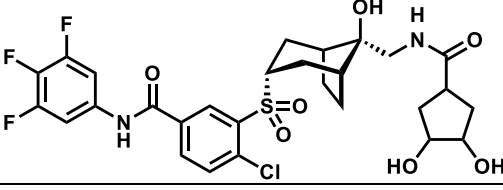
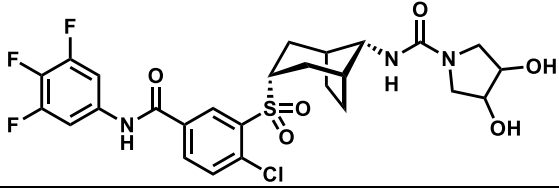
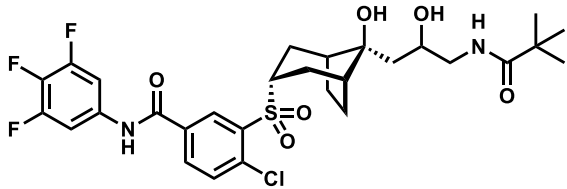
371	
372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	

380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	

396	
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	

404	
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	

412	
413	
414	
415	

118. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una combinación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, en combinación a 7 y con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para tratar o prevenir una infección por HBV en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o a combinación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

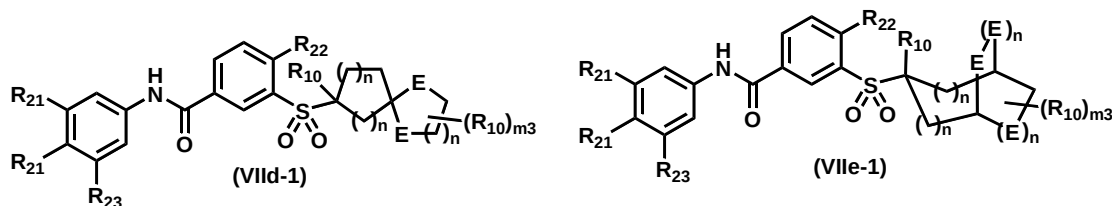
13. El método de la reivindicación 12, que comprende además administrar al sujeto al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la polimerasa del HBV, interferón, inhibidores de entrada viral, inhibidores de maduración viral, moduladores o inhibidores de la proteína del núcleo o ensamblaje de la cápsida, inhibidores de la transcriptasa inversa, agonistas de TLR, inductores del sensor del ARN viral celular, vacunas terapéuticas, ARN de interferencia (ARNi) o ARN de interferencia pequeño (siARN) y combinaciones de estos.

~~14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto y el al menos un agente terapéutico adicional se formulan conjuntamente.~~

~~15. El método de la reivindicación 13, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se administra a una dosis y/o frecuencia inferior a aquella que es terapéuticamente eficaz cuando dicho agente se administra solo.~~

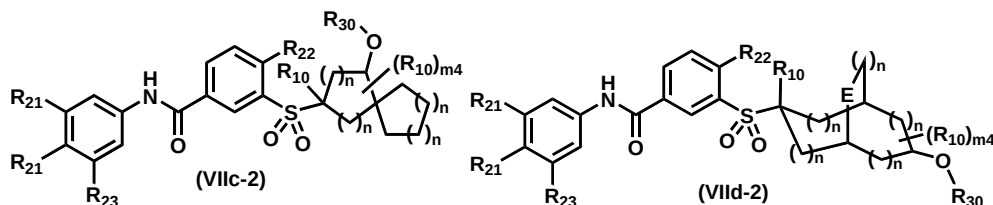
Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. Un compuesto representado por la Fórmula (VIId-1) o (VIlle-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



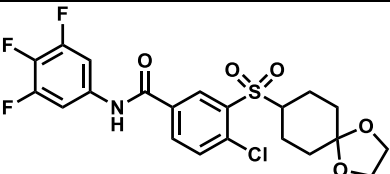
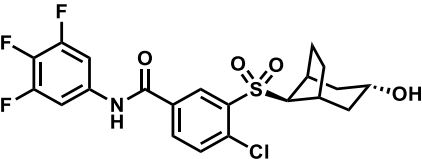
en donde m_3 es 0, 1, 2 o 3; R_{21} en cada aparición es un halógeno; R_{22} es halógeno; R_{23} es hidrógeno o halógeno; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $-C(R_{10})_2$, $-O$ - y $-N(R_{10})$ -; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alqueno opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquino opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $-L_1-R_1$; en donde L_1 es $-O$ -, $-S$ -, $-NR_1$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R_1)$ -, $-N(R_1)C(O)$ -, $-OC(O)N(R_1)$ -, $-N(R_1)C(O)O$ -, $-N(R_1)C(O)N(R_1)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)_2N(R_1)$ -, $-N(R_1)S(O)_2$ -; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-C_1-C_6$ alquilo; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; o dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional.

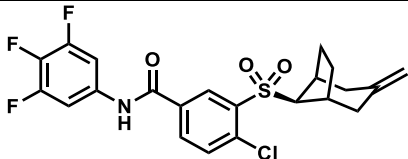
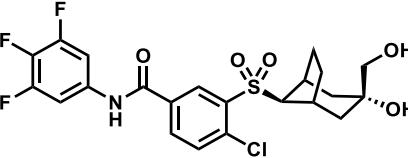
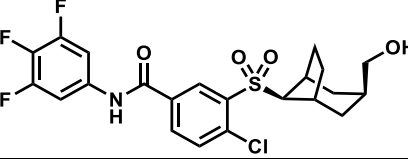
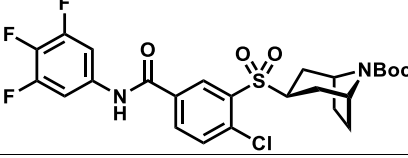
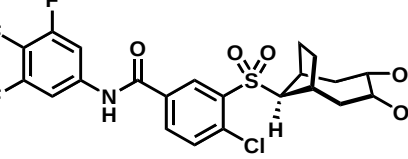
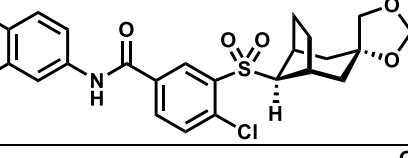
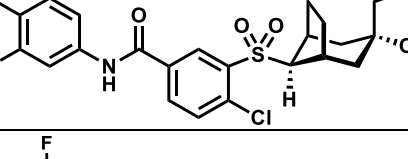
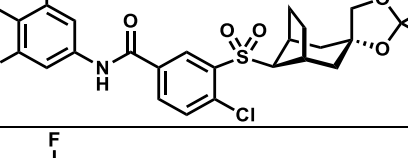
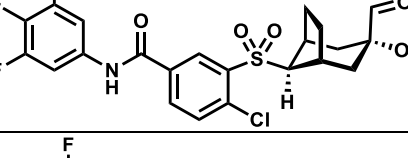
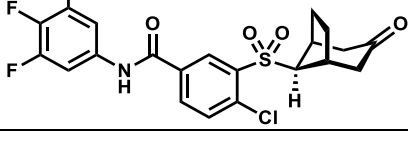
2. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIId-2) o (VIlle-2)

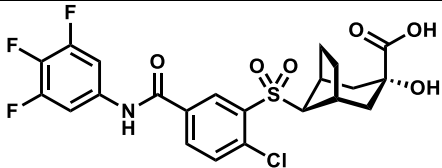
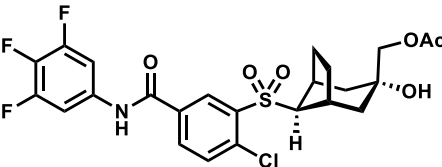
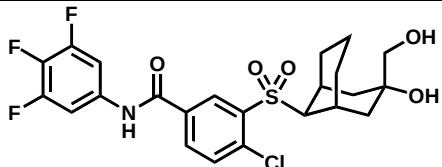
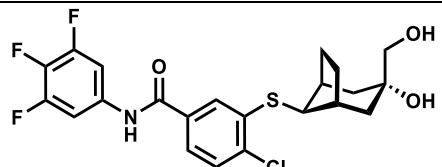
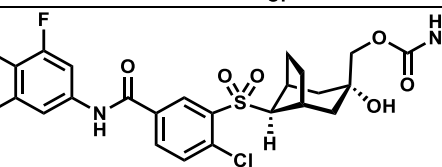
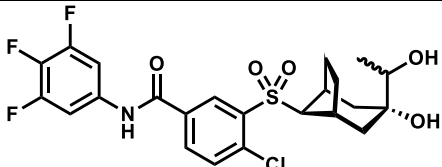
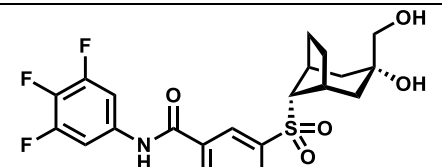
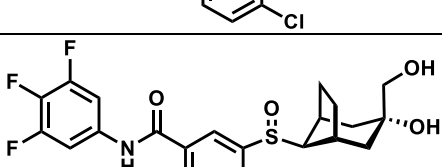
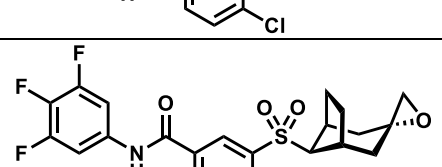


o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde:

- n en cada aparición es independientemente seleccionado de entre 0 y 1;
m₄ es 0, 1 o 2;
R₃₀ es hidrogeno, -C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, fosfato, sulfamato o un grupo acilo derivado de un aminoácido.
3. El compuesto de la reivindicación 2, representado por la Fórmula (Vild-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3 donde
R₁₀ es un halógeno, hidroxilo o C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido; y
R₃₀ es hidrogeno o un grupo acilo derivado de un aminoácido.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde
R₂₁ en cada aparición es flúor
R₂₂ es flúor o cloro
R₂₃ es hidrogeno o flúor
R₁₀ es un halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, fluorometilo, trifluorometilo o metoximetilo; y
R₃₀ es hidrogeno o un grupo acilo derivado de alanina o valina.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 donde R₂₃ es flúor.
7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos expuestos más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

Compuesto	Estructura
1	
44	

49	
60	
106	
119	
120	
126	
127	
128	
129	
130	

131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

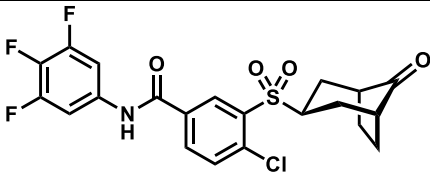
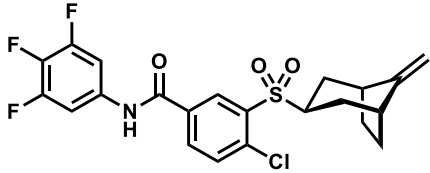
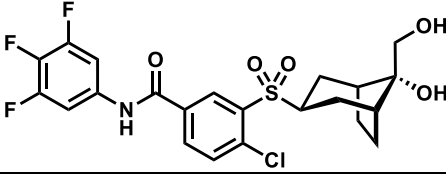
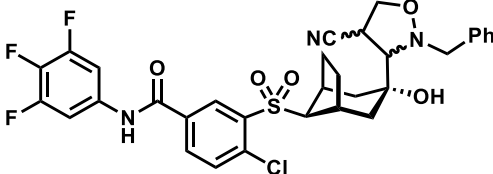
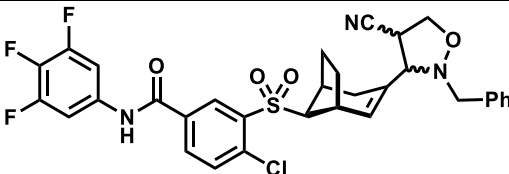
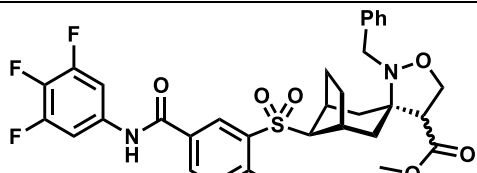
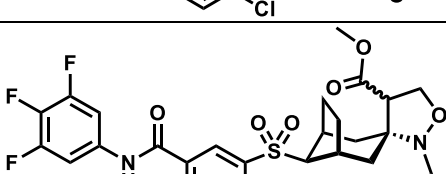
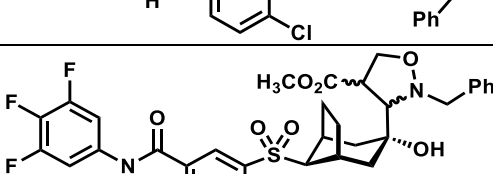
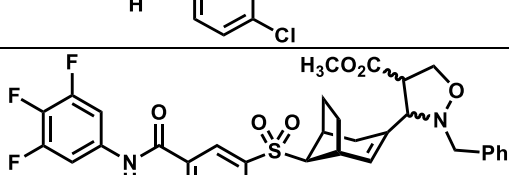
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

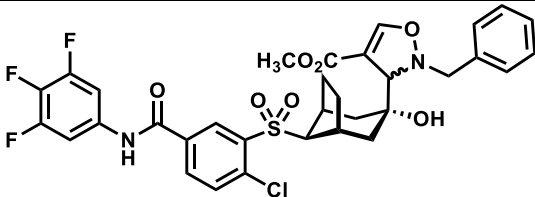
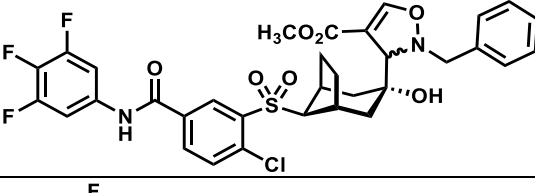
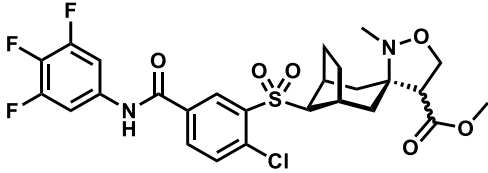
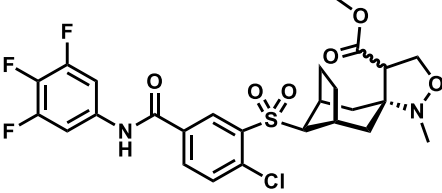
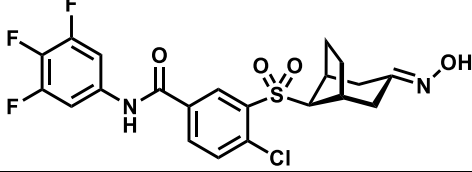
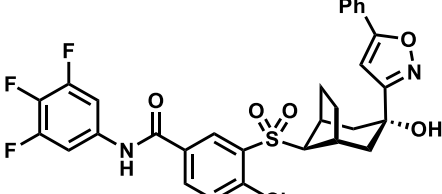
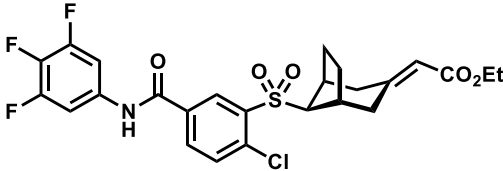
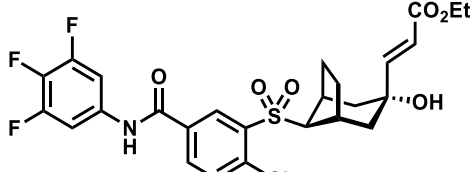
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
167	
168	

169	
170	
171	
172	
173	
176	
183	
184	

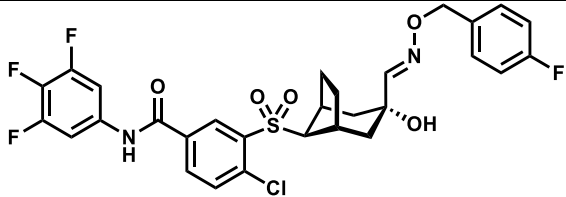
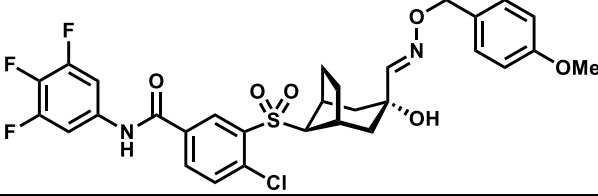
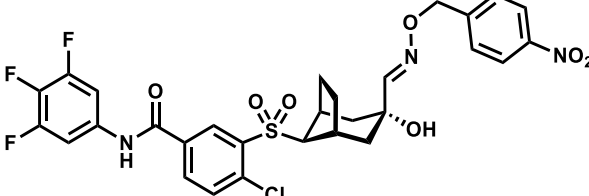
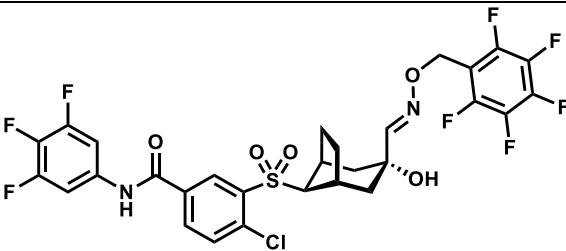
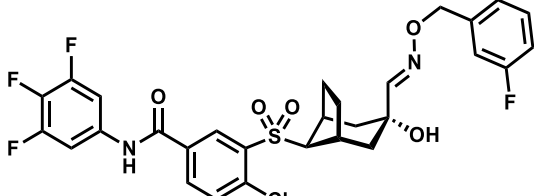
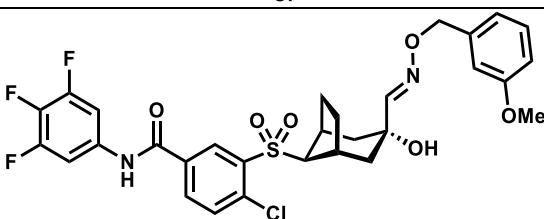
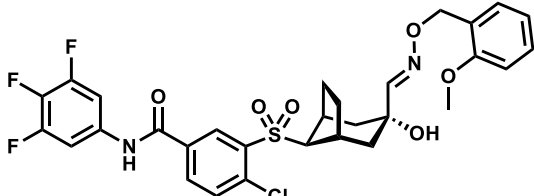
185	
186	
187	
188	
192	
195	
196	
197	

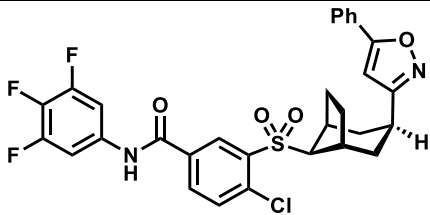
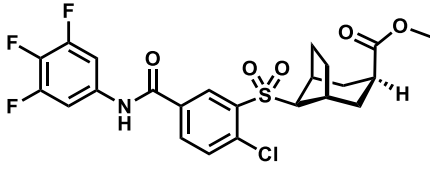
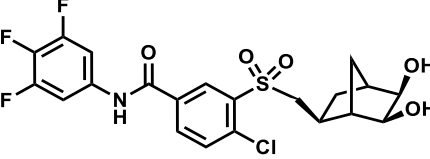
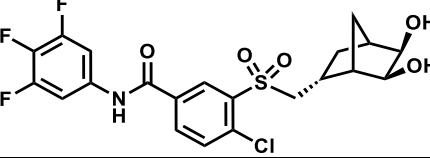
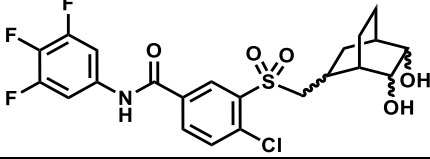
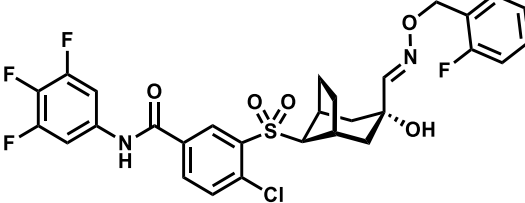
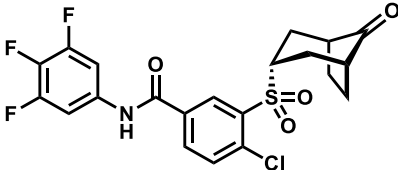
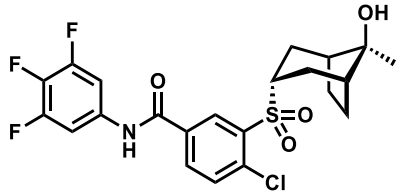
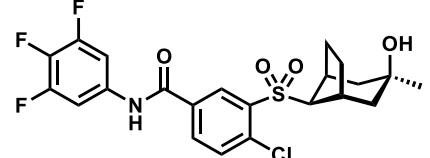
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	

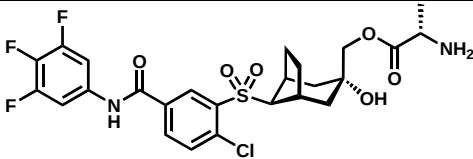
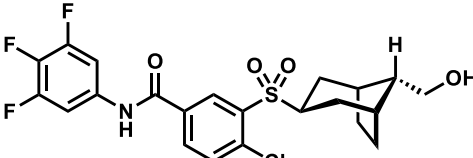
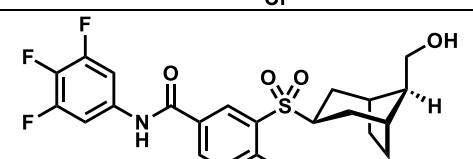
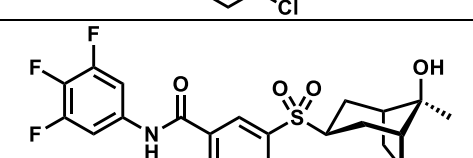
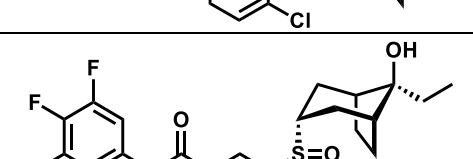
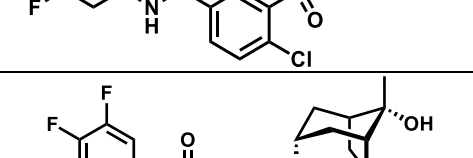
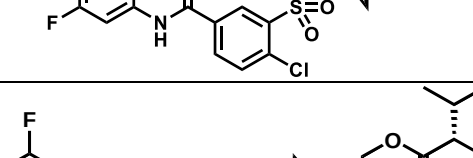
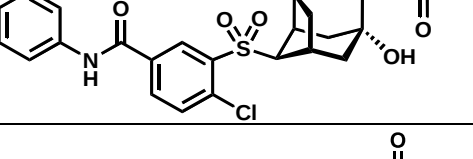
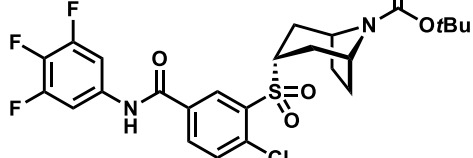
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

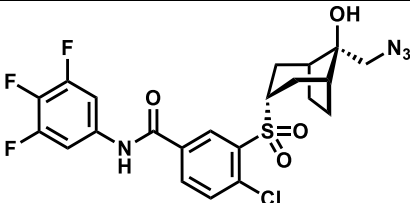
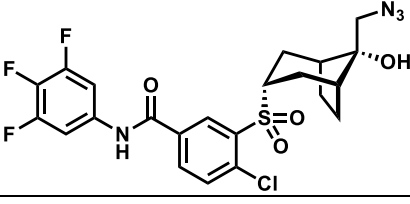
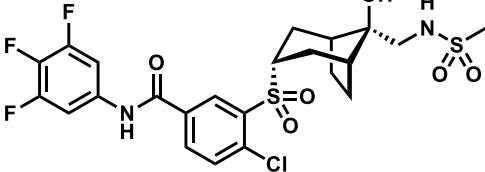
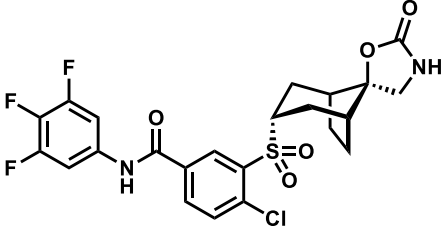
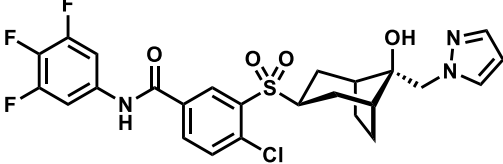
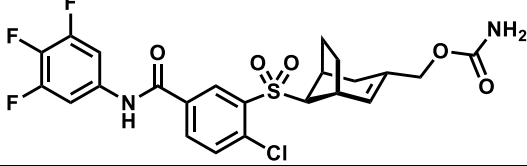
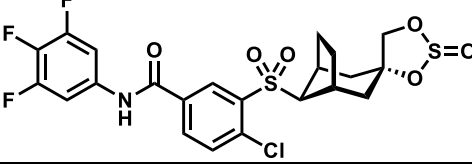
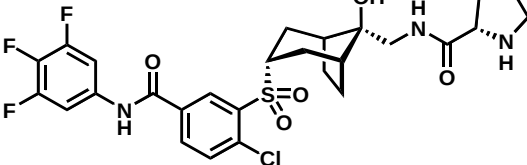
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

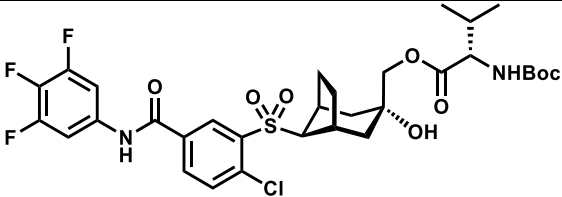
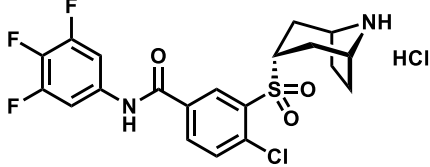
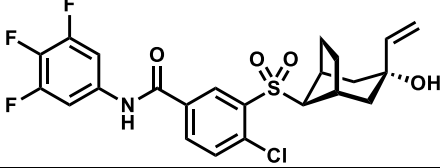
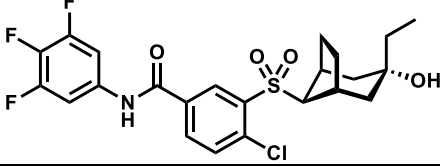
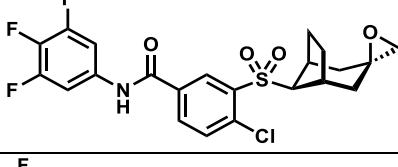
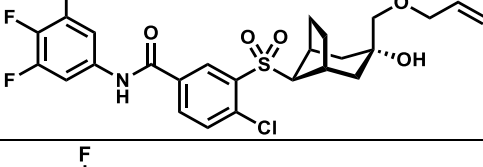
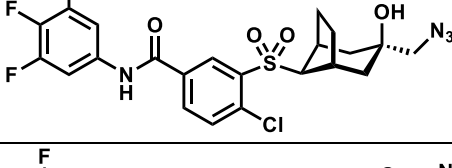
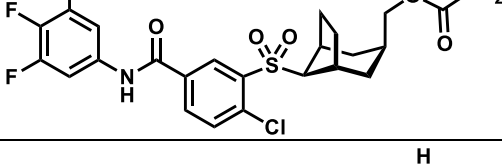
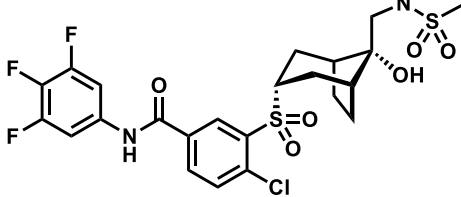
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	

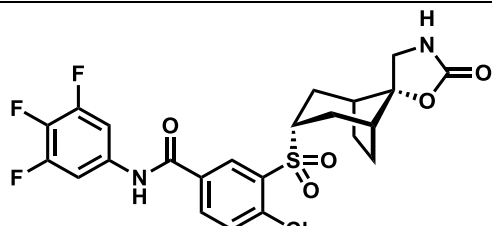
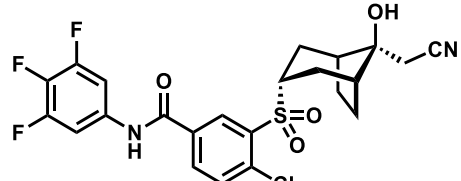
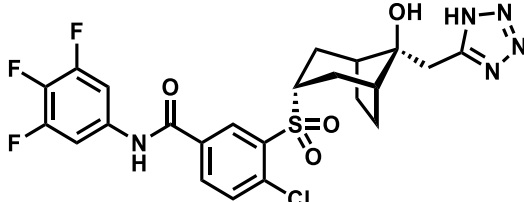
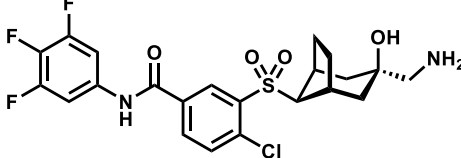
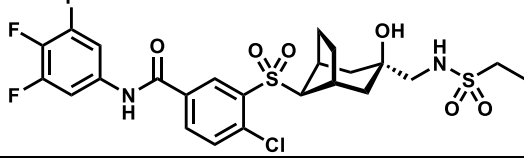
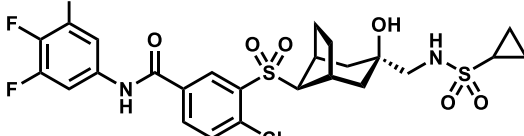
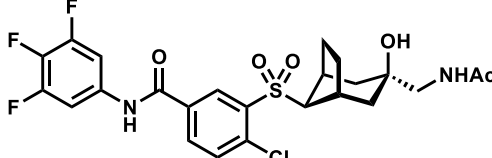
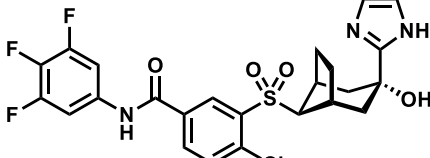
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	

239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

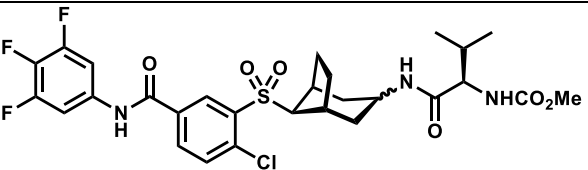
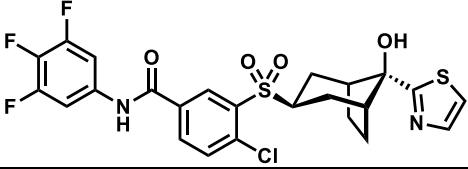
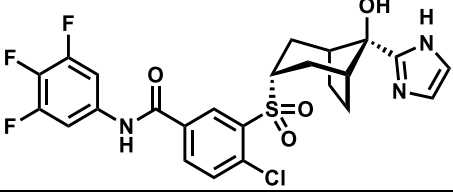
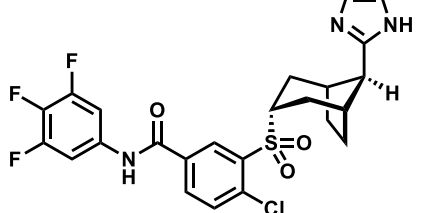
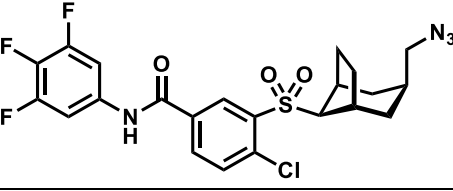
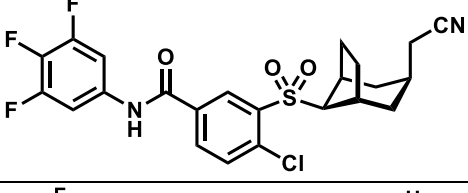
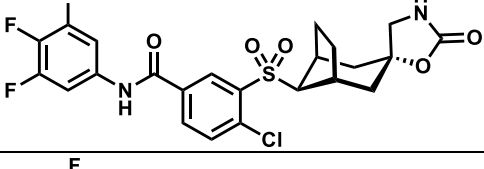
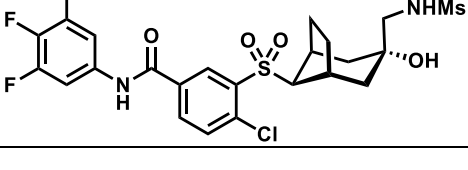
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

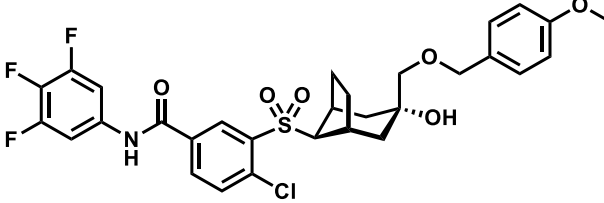
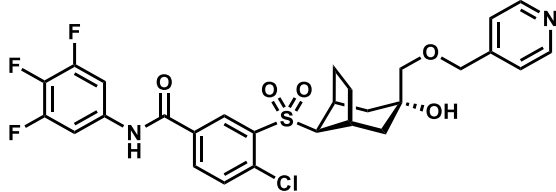
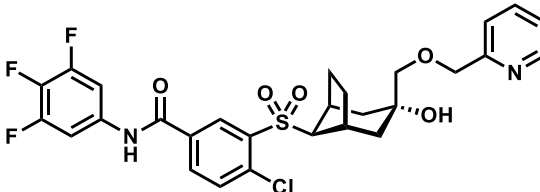
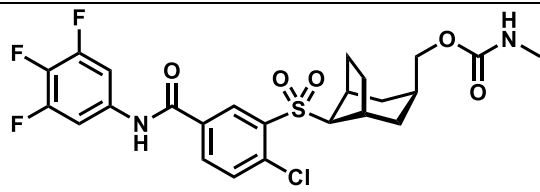
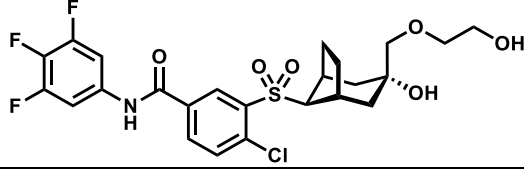
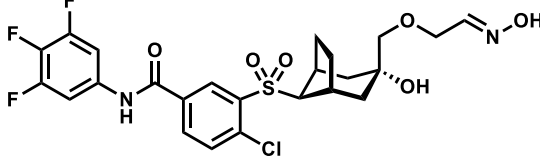
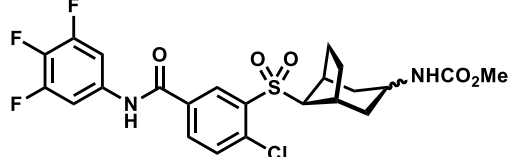
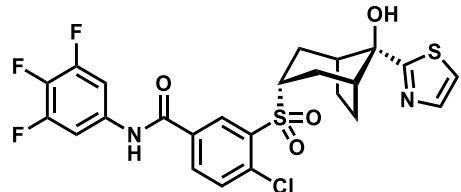
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

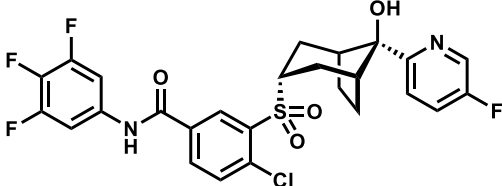
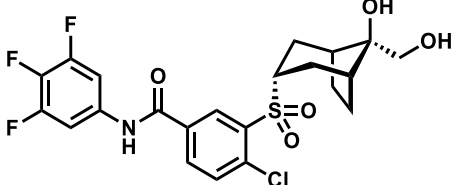
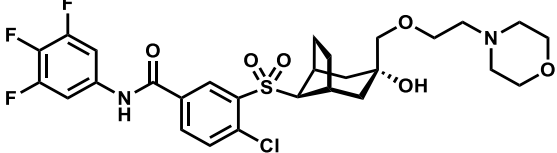
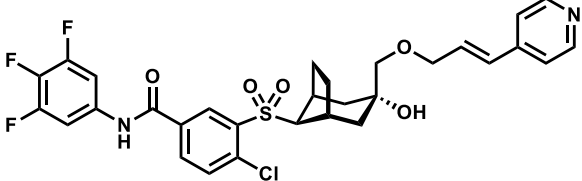
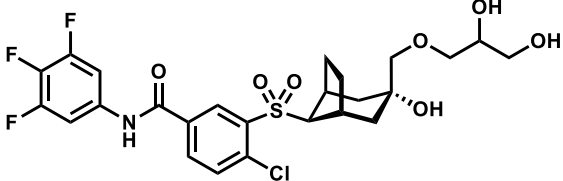
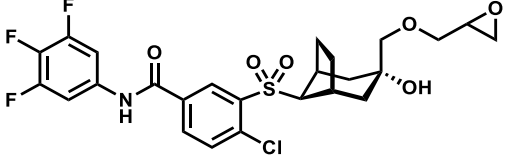
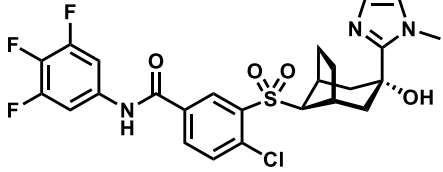
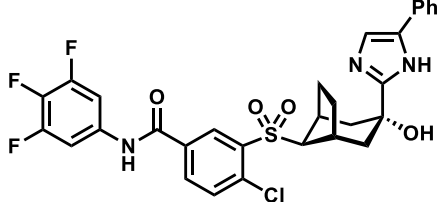
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

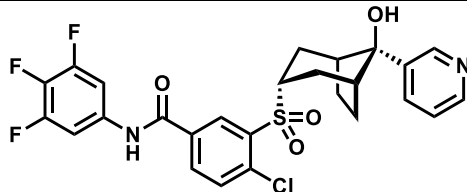
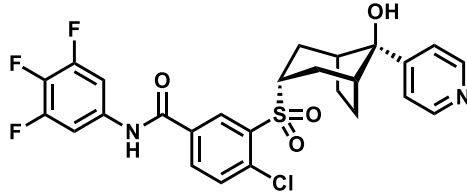
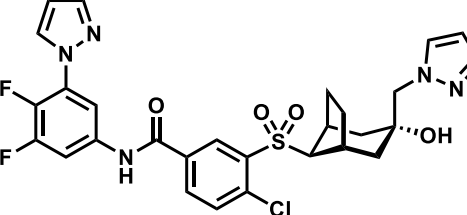
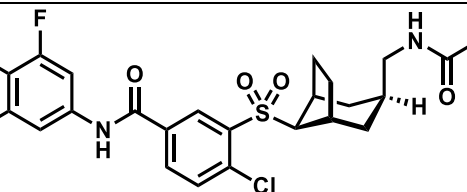
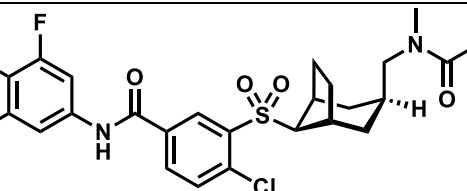
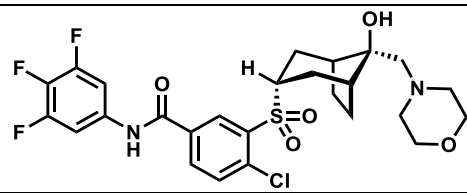
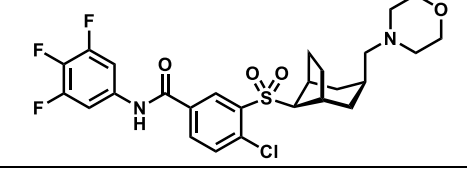
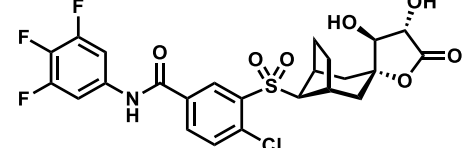
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	

300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	

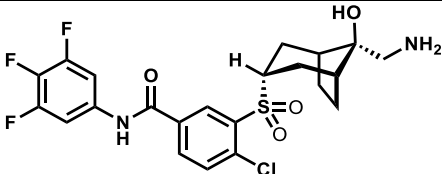
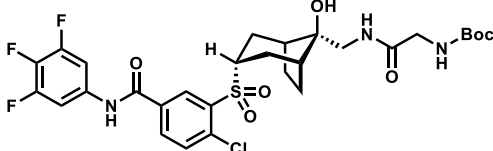
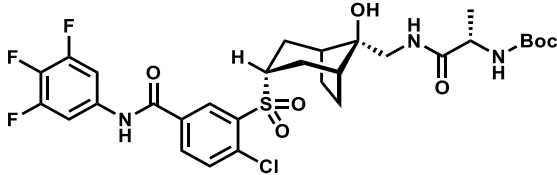
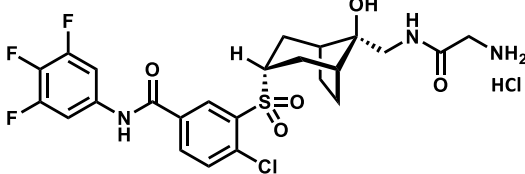
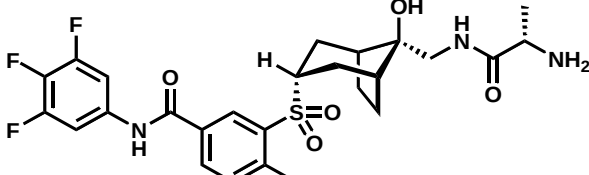
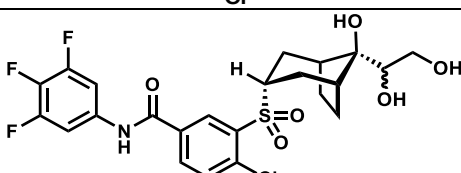
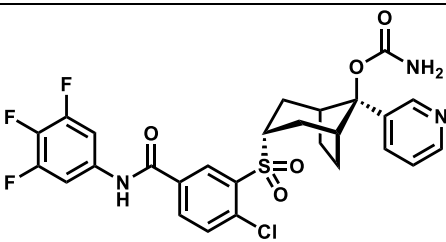
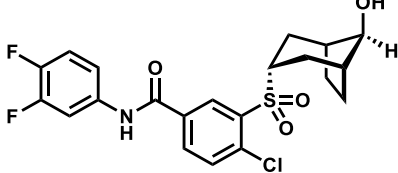
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

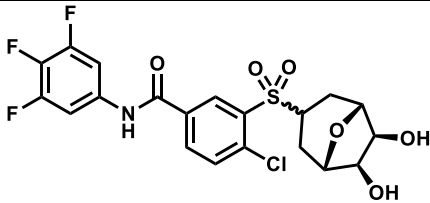
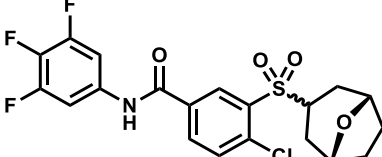
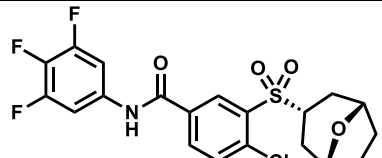
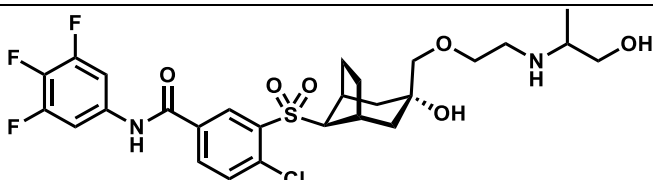
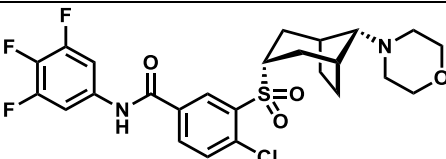
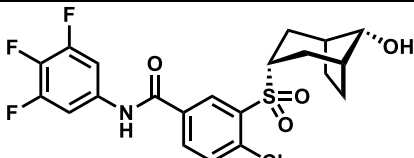
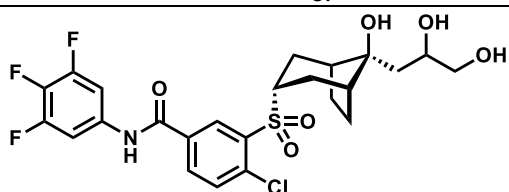
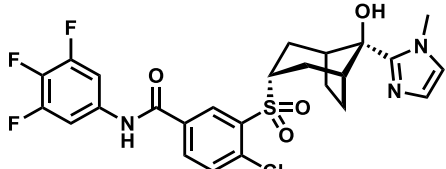
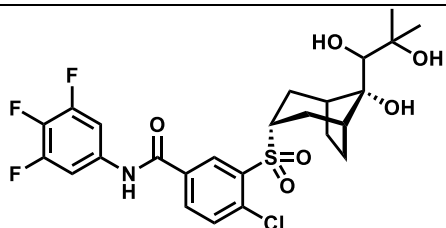
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	
322	

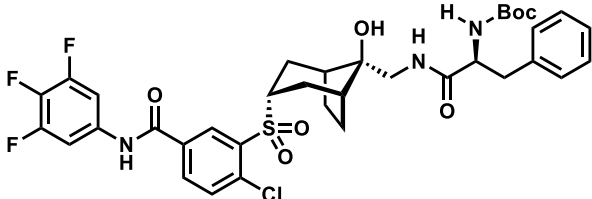
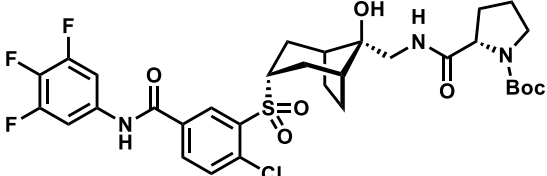
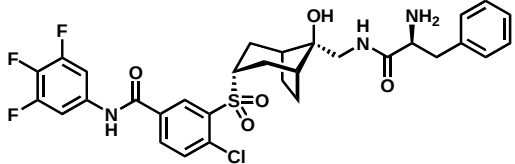
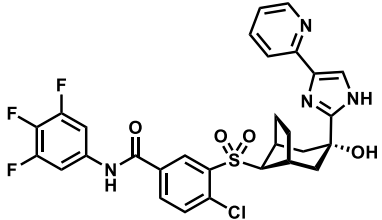
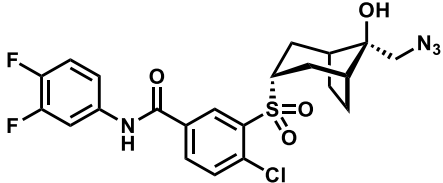
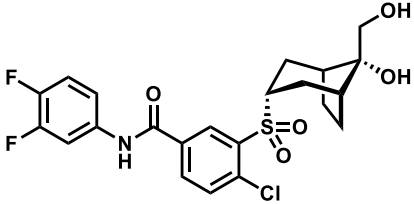
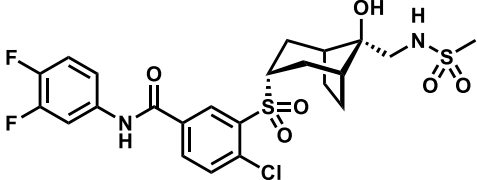
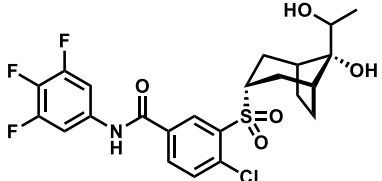
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	

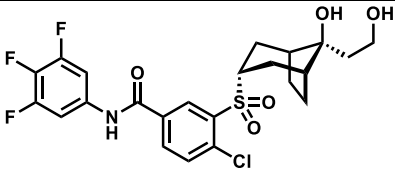
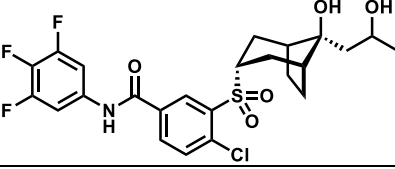
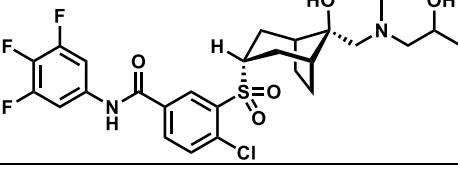
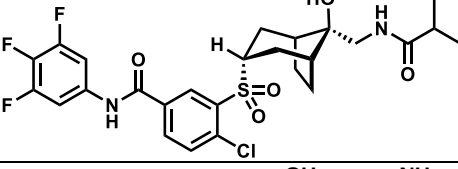
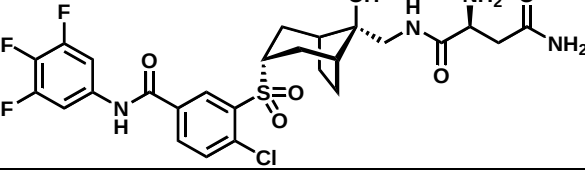
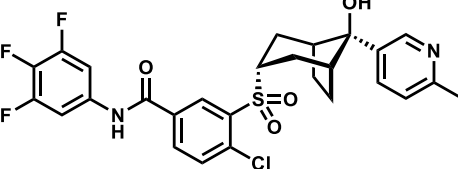
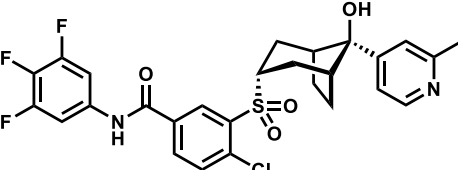
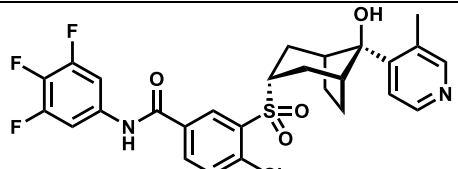
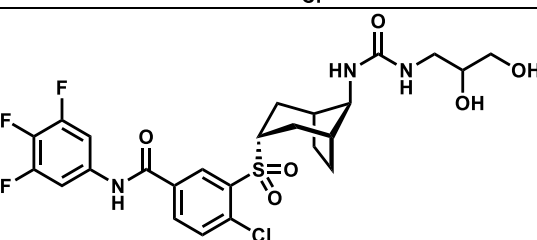
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	
338	

339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	

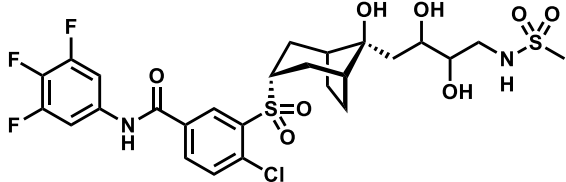
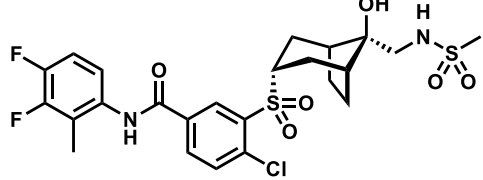
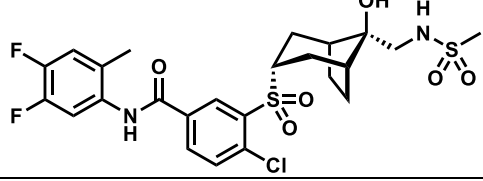
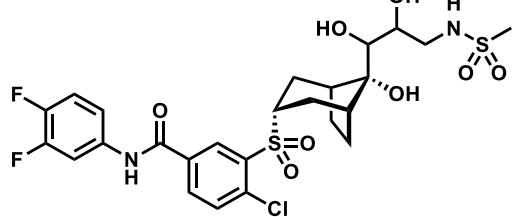
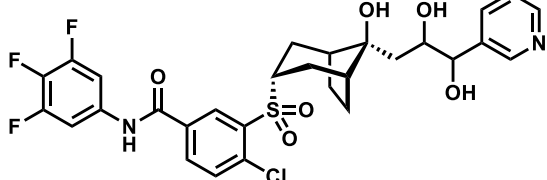
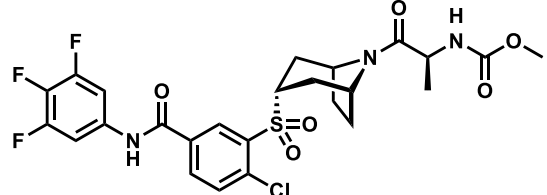
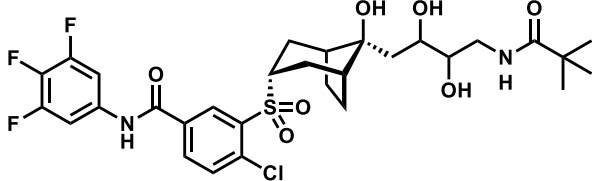
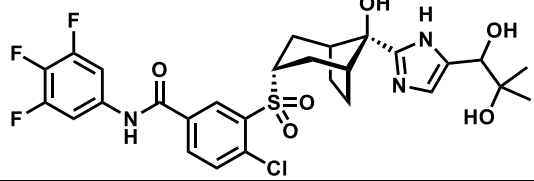
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	

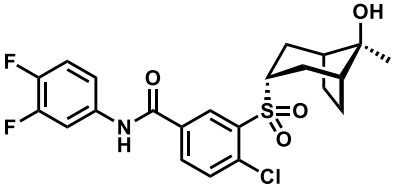
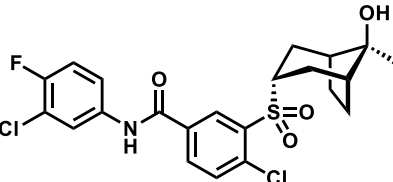
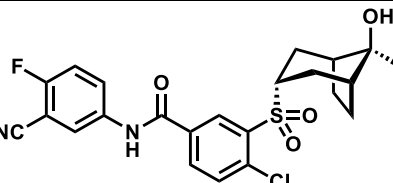
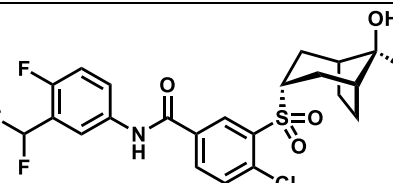
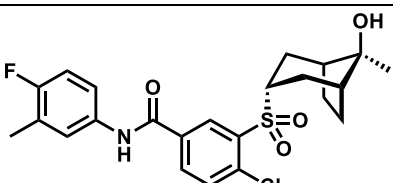
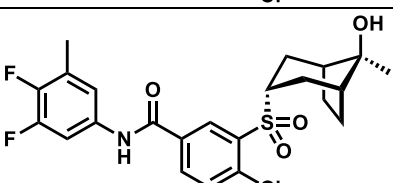
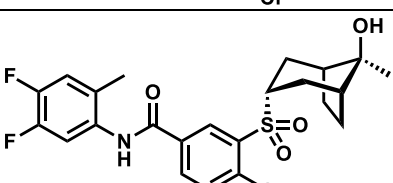
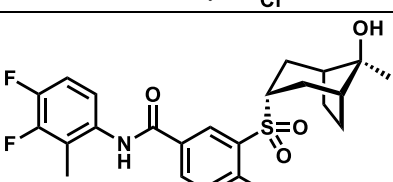
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	

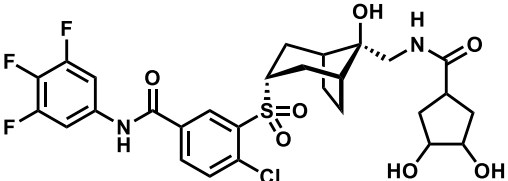
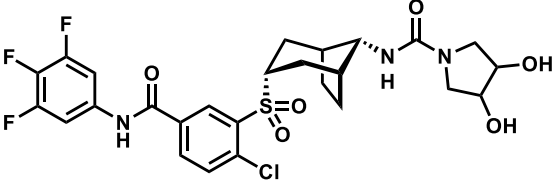
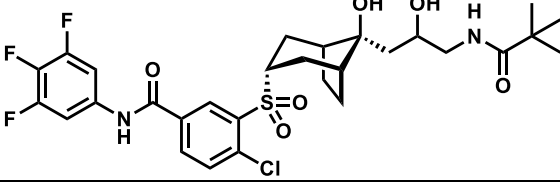
372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	

381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	
412	

413	
414	
415	

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.