

Señor  
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0016181**, solicitud de patente de invención a favor de **PROTEOSTASIS THERAPEUTICS, INC.** Título: **COMPUESTOS DERIVADOS DE (2-METIL-1-FENIL-1H-PIRROL O 1H-INDOL) SUSTITUIDO PROPAN-1-ONA INHIBIDORES DE USP14**

### **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 19425 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 28 de noviembre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

#### **1. Título**

En primer lugar, con relación al título de la solicitud, me permito manifestar que, siguiendo las amables sugerencias del Examinador, éste ha sido modificado de la siguiente manera:

**“COMPUESTOS DERIVADOS DE (2-METIL-1-FENIL-1H-PIRROL O 1H-INDOL)  
SUSTITUIDO PROPAN-1-ONA INHIBIDORES DE USP14”**

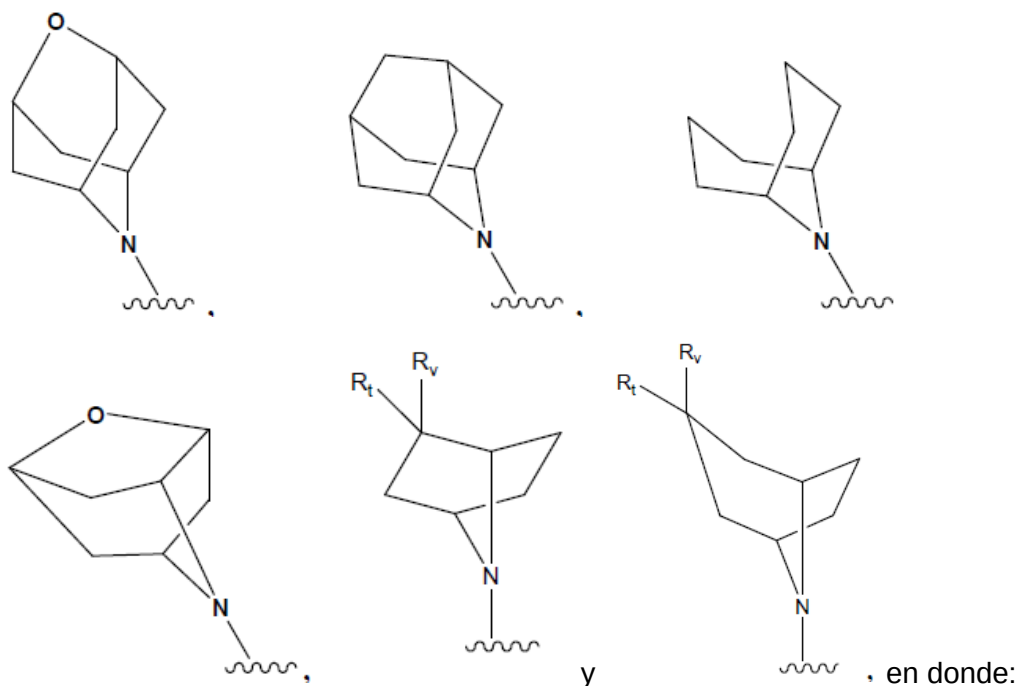
Por lo anterior, solicito el retiro de las objeciones al respecto, ya que el título modificado refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta.

#### **2. Capítulo Reivindicatorio**

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La referencia a “*profármaco*” ha sido eliminada de las reivindicaciones 1, 14, 15 y 29 (nueva reivindicaciones 28).
- Las reivindicaciones 24, 31-33 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y aquí adjunto. Por lo tanto, la enumeración y dependencia de las reivindicaciones han sido modificadas de conformidad con lo anterior.

- Las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 16, 26, 27, 30 (nueva reivindicación 29) han sido modificadas para aclarar los términos “arilo”, “heteroarilo” y “heterocíclico”. Ahora, se menciona “arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>”, “heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos de O, S, o N”, “heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N”. Estas modificaciones encuentran sustento en las páginas 101-102 de la descripción de la solicitud internacional PCT/US2019/039600 (WO 2020/006296).
- Las reivindicaciones 1, 10 han sido modificadas para eliminar la referencia a “independientemente” de las definiciones de R<sub>5</sub>, R<sub>3C</sub> respectivamente.
- La reivindicación 2 ha sido modificada para eliminar la referencia a los sustituyentes E, R<sub>3a</sub>, R<sub>3d</sub> y además se ha incluido la referencia al sustituyente R<sub>4</sub>. Esta modificación presenta sustento en las páginas 24-29 de la solicitud internacional.
- La reivindicación 15 ha sido modificada para establecer que Z se selecciona del grupo



R<sub>t</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, OR<sub>c2</sub>, y C(O)OR<sub>e2</sub>, en donde

Cada R<sub>c2</sub> y R<sub>e2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

y

R<sub>y</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

Esta modificación encuentra sustento en la antigua reivindicación 24 eliminada.

- La reivindicación 16 ha sido modificada para eliminar la referencia a E, Z, R<sub>5</sub> y además se ha incluido la referencia a R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub>. Esta modificación presenta soporte en la antigua reivindicación 15 y en la página 8, líneas 18-24 de la solicitud internacional.
- La reivindicación 29 (nueva reivindicación 28) ha sido modificada para modificar el preámbulo de la reivindicación a *“un compuesto que se selecciona de una lista de compuestos concretos”*.
- La reivindicación 30 (nueva reivindicación 29) ha sido modificada para especificar que la composición farmacéutica tiene actividad inhibidora de USP14, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 25-29 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

### **3. Excepción de patentabilidad**

i) El Examinador asegura que las reivindicaciones 31 a 33 no es patentable, toda vez que, se refieren a un método para tratar a un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

ii) En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 31 a 33 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

### **4. Claridad de las reivindicaciones**

i) El Examinador manifiesta que las reivindicaciones 1, 14, 15 y 29 los términos: “*solvato*” y “*profármaco*” no tienen sustento en la descripción. Se sugiere eliminarlos de dichas reivindicaciones.

En respuesta a lo anterior, en cuanto al término “*profármaco*” me permito manifestar que el mismo ha sido eliminado de las reivindicaciones, por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto al término “*solvato*”, me permito manifestar que el mismo se usa comúnmente en las reivindicaciones de ingredientes activos farmacéuticos. En consecuencia, el experto en la materia podría conocer fácilmente el alcance de las reivindicaciones que incluyen este término. Adicionalmente, dentro de la descripción de la solicitud, dicho término se encuentra múltiplemente mencionado, por lo que contrario a lo estipulado por el Examinador, dicho término si encuentra sustento en la descripción.

Por lo anterior, atentamente solicito retirar las objeciones a este respecto.

ii) El Examinador menciona que las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 24, 27 y 28, la expresión: "*opcionalmente*", precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Adicionalmente, el Examinador también señala que las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 24, 27, 30, no son concisas porque las definiciones de Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, "*heterocíclico opcionalmente sustituido*", "*arilo opcionalmente sustituido*", "*heteroarilo opcionalmente sustituido*", comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Con referencia a lo anterior, me permito manifestar que el término "*opcionalmente*" puede ser entendido por cualquier persona normalmente versada en la materia en el campo de la química farmacéutica. Es más, a partir de la descripción, dicho experto habría podido determinar fácilmente el significado de este término en el contexto de las reivindicaciones.

En particular, la reivindicación independiente 1 enumera explícitamente los sustituyentes opcionales para cada uno de los sustituyentes Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> dentro de las reivindicaciones. Por ejemplo, posterior a la definición de "R<sub>5</sub>" en la reivindicación 1 se puede corroborar lo anteriormente descrito. De manera similar, la reivindicación independiente 15 enumera explícitamente los sustituyentes opcionales para cada uno de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>3d</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub>. Por lo tanto, las definiciones de estos sustituyentes opcionales están contenidas dentro de las mismas reivindicaciones, proporcionando así suficiente claridad y concisión. Aún más, el experto en la materia puede conocer fácilmente el alcance de las reivindicaciones con referencia a la lista de sustituyentes opcionales.

Adicionalmente, en cuanto a la definición del término "*sustituido*" que de hecho se describe en la página 103, línea 23 de la Solicitud Internacional No. PCT/US2019/039600 (WO 2020/006296), éste se define como el "... *reemplazo independiente de uno, dos o tres, o más átomos de hidrógeno con sustituyentes...*". Así, dado que el término "*sustituido opcionalmente*" es claro para el experto en la materia en el contexto de las reivindicaciones y en vista de las definiciones en la memoria descriptiva, las objeciones por concisión deberían retirarse.

Por otro lado, y en cuanto a los términos "*heterocíclico*", "*arilo*", "*heteroarilo*", me permito manifestar que los mismos han sido modificados en las reivindicaciones para incluir el número de átomos en cada grupo. Además, también se menciona los heteroátomos en cada uno de los grupos "*heterocíclico*" y "*heteroarilo*". Lo anterior encuentra pleno sustento en la página 102, líneas 18-24 a la página 103, línea 10 de la Solicitud Internacional No. PCT/US2019/039600.

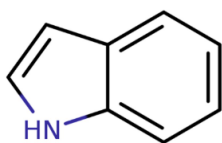
En consecuencia, considerando que las reivindicaciones están dirigidas a un alcance razonable en vista del importante descubrimiento y divulgación del Solicitante y además en vista de la gran cantidad de ejemplos divulgados en la descripción de la solicitud, en donde se describen casi 200 ejemplos de compuestos que se encuentran comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones actuales y además de proporcionar datos de inhibición que establecen la eficacia superior de estos compuestos, amablemente solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto, ya que las reivindicaciones muestran claramente materia sustentada en la descripción y además caracterizada aún más los grupos funcionales allí mencionados.

## 5. Novedad

i) El Examinador objeta la novedad de la reivindicación 1 y menciona que la materia allí consignada no es nueva en vista de las enseñanzas de D1. Adicionalmente, establece que D1 menciona compuestos específicos con relación al compuesto de fórmula (Ib) de la presente solicitud (Pág. 20-76, Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3); igualmente, menciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos (Reivindicación 79). Adicionalmente, establece que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 y reivindicación 30 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

ii) En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito manifestar que la presente solicitud se encuentra dirigida a compuestos inhibidores de USP14. USP14 es una enzima que está implicada en una amplia gama de enfermedades, incluido el cáncer. En consecuencia, el descubrimiento de nuevos inhibidores de USP14 proporciona la novedad suficiente para los compuestos reivindicados, ya que exactamente los mismos compuestos, no habían sido previamente enseñados por documentos del arte anterior.

Particularmente, D1 es citado por el Examinador, basándose en el hecho que los compuestos allí revelados comprenden los compuestos de Fórmula (Ib) de la reivindicación 1, sin embargo, los compuestos de fórmula (I) de D1 tienen por estructuras centrales un



grupo 1H-indol, en donde en su estructura se define un **grupo Z** definido como **NRbRb, arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido**, mientras que la reivindicación 1 modificada establece que el grupo Z comprende "*un N-heterocíclico puenteado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido*". Dicho N-heterocíclico puenteado se define en la página 103, líneas 11-22 de la Solicitud Internacional No. PCT/US2019/039600 (WO 2020/006296), en donde la definición **requiere que el sistema de anillo heterocíclico comprenda al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y al menos un puente**. Así las cosas, la referencia D1 **no revela ni sugiere** el grupo Z requerido por las reivindicaciones de la presente solicitud. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-13 y 30 son nuevas con respecto a la Referencia D1.

Además, el Examinador afirma que el anillo de heterociclo con puente se sugiere por la mera divulgación de que Z puede ser un "*heterociclo*". Sin embargo, la referencia D1 no proporciona a los expertos en la materia ninguna orientación hacia el anillo de heterociclo con puente relativamente estrecho requerido por las reivindicaciones. Los heterociclos incluyen anillos fusionados, anillos espiro y anillos con puente, y no hay descripción en la referencia D1 que hubiera dirigido a la persona con conocimientos generales específicamente hacia los anillos con puente, particularmente porque ninguno de los compuestos de los ejemplos en la referencia D1 incluye un grupo Z policíclico, y mucho menos el grupo puenteado requerido por las reivindicaciones. Es más, la estructura del grupo Z en la página 18 y los ejemplos de la Tabla 1 a partir de la página 20 de la referencia D1 no establece en ninguna parte dicha condición. No obstante, el Examinador ha denegado la novedad de la materia reclamada basándose en un razonamiento retrospectivo ya que la referencia D1 no revela ningún anillo puenteado para la posición Z y, de hecho, la única descripción de heterociclos en la posición Z de la referencia D1 **son anillos**

**monocíclicos.** Por esta razón, me permito señalar que las reivindicaciones 1-14 y 30 son novedosas en vista de la Referencia D1.

Por otro parte, es de igual forma relevante mencionar que esta solicitud divulga datos de inhibición de USP14 para compuestos definidos por las reivindicaciones 1-14, a partir de la página 188, Ejemplo 5A, Tabla 4. Particularmente, los compuestos de la categoría "III" demostraron una IC<sub>50</sub> inferior a 0,05 micromolar, los compuestos de categoría "II" demostraron una IC<sub>50</sub> entre 0,05 y 0,1 micromolar, los compuestos de categoría "I" demostraron una IC<sub>50</sub> superior a 0,1 micromolar, y en comparación a esto, los datos de la referencia D1, que se muestran en la página 260, Ejemplo 17, Tabla 3, no evidencian resultados como los aquí mencionados. A continuación, se muestra lo anterior:

| Categoría | Compuestos de las reivindicaciones 1-13 | D1                            |
|-----------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| I         | > 0.1 µM (6 compuestos)                 | > 5 µM (41 compuestos)        |
| II        | 0.05 µM a 0.1 µM (7 compuestos)         | 0.5 µM a 5 µM (26 compuestos) |
| III       | < 0.05 µM (19 compuestos)               | <0.5 µM (110 compuestos)      |

En este sentido, de lo anteriormente expuesto, los compuestos de la Referencia D1 se definen por al menos un orden de magnitud menos de inhibición que los compuestos reivindicados. Por ejemplo, los compuestos de categoría II de las reivindicaciones 1-14 demostraron una mejora de hasta 100 veces en la inhibición en comparación con los compuestos de categoría II de la Referencia D1 (0,05 µM en comparación con 5 µM). Además, la mayoría de los compuestos reivindicados tenían actividad a < 0,05 µM (19 compuestos). Por lo tanto, un experto apreciaría que los datos comparativos divulgados en la presente solicitud y en la referencia D1 establezcan que los compuestos reivindicados son inhibidores significativamente mejorados en comparación con los compuestos de referencia D1, y por lo tanto son completamente nuevos, ya que ni estructuralmente ni tampoco en cuanto un efecto técnico atribuible, son mínimamente comparables.

Así las cosas, en D1, la información de configuración estructural y de grupos funcionales revelada en sus compuestos de **ninguna manera puede ser comparable con la revelada por la presente solicitud, ya que junto a las modificaciones hechas, los grupos funcionales allí descritos, especialmente aquellos con elementos como heteroátomos, o definición de condiciones como anillos puenteados con cierto número de miembros en su estructura y además de los efectos novedosos que estos presentan, es claro que dichos compuestos no se encuentran divulgados por dicha anterioridad.**

Así las cosas, los compuestos divulgados por D1 **poseen deficiencias en características únicas e imprescindibles para definir su invención, tal y como se encuentra reclamada en la presente solicitud.** Por lo que el documento **D1 no anticiparía de ninguna manera el alcance reivindicado de la presente invención.**

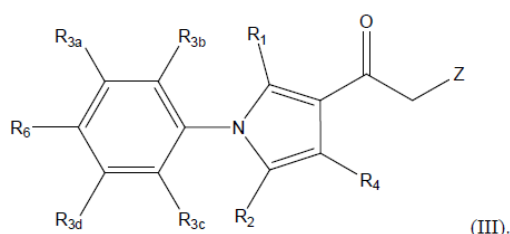
En consecuencia, me permito manifestar que, en cuanto al requerimiento de novedad, la Guía de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada **no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica**.<sup>1</sup> En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de los compuestos de esta solicitud, con todos sus sustituyentes, no habían sido revelados en su totalidad por el arte previo citado por el Señor Examinador.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud, la consideración de las modificaciones hechas a las reivindicaciones y por lo tanto la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

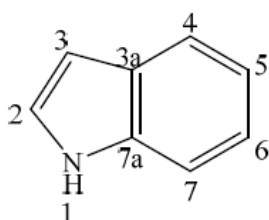
## 6. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente invención, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 19425.

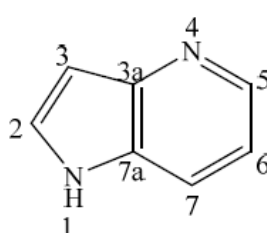
ii) Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 15 y sus reivindicaciones dependientes, de forma respetuosa me permito llamar la atención de ese Despacho, en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado, en donde la reivindicación 15 define, por ejemplo, el grupo Z de forma más concreta, al igual que los diferentes sustituyentes de los compuestos de fórmula (III) allí mencionados, con la siguiente fórmula:



Particularmente, los compuestos de las reivindicaciones modificadas 15-23 y 25-29 incluyen un anillo central de pirrol unido a un anillo fenilo. Ahora bien, por el contrario, la referencia D1 **no incluye ningún compuesto que tenga esta estructura**. En cambio, la referencia D1 solo describe compuestos que tienen un anillo central de 1H-indol (compuestos de fórmula (III) y (V)) o un núcleo de 1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuestos de fórmula (IV)). Estas estructuras centrales se muestran a continuación:



1H-indol



1H-pirrol[3,2-b]piridina

<sup>1</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

Así, es claro que la referencia D1 no describe ni sugiere nada que hubiera proporcionado al experto en la materia alguna razón para modificar las estructuras centrales para llegar a cualquier compuesto que se encuentre dentro del alcance de la Fórmula (III) de las reivindicaciones 15-23 y 25-29 de esta solicitud. Además, la reivindicación 15 modificada requiere que el grupo Z se seleccione de grupos N-heterocíclicos puenteados específicos, mientras que la referencia D1 no describe ni sugiere los grupos N-heterocíclicos en la definición de su grupo “Z” con puentes específicos requeridos como los mencionados en las reivindicaciones 15-23 y 25-29. Por lo tanto, la reivindicación 15 y sus reivindicaciones dependientes no pueden ser fácilmente obtenidas tomando como referencia a D1.

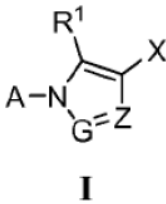
Por otro lado, además, los datos divulgados por la descripción de la solicitud y en la referencia D1 permiten una comparación directa entre los compuestos reivindicados y los compuestos divulgados en la referencia D1, en donde es más que claro la superioridad de los compuestos reivindicados de la presente solicitud, lo que respalda el efecto técnico inventivo de las reivindicaciones.

Particularmente, esta solicitud divulga datos de inhibición de USP14 para compuestos que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones 15-29, a partir de la página 398, Ejemplo 57B Tabla 5, de los cuales se puede establecer lo siguiente en comparación con aquellos revelados por D1:

| Categoría | Compuestos de las reivindicaciones 15-23 y 25-28 | D1  |
|-----------|--------------------------------------------------|-----|
| I         | > 0.1 µM (28 compuestos)                         | N/A |
| II        | 0.05 µM to 0.1 µM (67 compuestos)                | N/A |
| III       | < 0.05 µM (50 compuestos)                        | N/A |

Es evidente que la referencia D1 no describe ni sugiere ningún compuesto que sea comparable en estructura a los compuestos de las reivindicaciones 15-23 y 25-29, por esto la columna de D1 de la tabla anteriormente expuesta, no contiene ninguna entrada de datos para la referencia D1. De hecho, los compuestos de las reivindicaciones 15-29 tienen una actividad comparable a los compuestos de las reivindicaciones 1-14 y, por tanto, son claramente superiores en comparación con los compuestos de la referencia D1.

iii) Ahora bien, en cuanto a D2, me permito manifestar que los compuestos allí divulgados son estructuralmente diferentes a los compuestos aquí mencionados. Particularmente, D2 se enfoca en compuestos de fórmula (I) a continuación:



en donde para obtener los compuestos de las presentes reivindicaciones, X debe ser carbonilo-Y en donde Y debe ser CH<sub>2</sub>-N heterociclilo específicamente. En este punto, el heterociclilo que el experto debería considerar, se define en la página 19 de la referencia D2, el cual incluye anillos monocíclicos, bicíclicos (que pueden estar fusionados o espirocíclicos) y tricíclicos. Así, es claro que la referencia **D2 no revela ni sugiere los anillos puenteados del grupo Z requeridos por las reivindicaciones de esta solicitud.** En este sentido, me permito manifestar que la referencia D2 no proporciona al experto en la materia **ninguna guía para incorporar el efecto técnico provocado por los heterociclos puenteados requeridos por las reivindicaciones.** De hecho, los heterociclos incluyen anillos fusionados, anillos espiro y anillos con puente, y no hay ninguna descripción en la referencia D2 que hubiera guiado al experto en la materia específicamente hacia los anillos puenteados, particularmente porque ninguno de los Ejemplos en la referencia D2 incluye un grupo policíclico Z, y mucho menos el grupo puente específico requerido por las reivindicaciones modificadas, por ejemplo, en la reivindicación 15 de la presente solicitud (referirse a los grupos Y revelados en la página 42 de la referencia D2, en donde todos los grupos Y **son anillos monocíclicos no puenteados**).

Así las cosas, la referencia D2 simplemente no habría proporcionado al experto en la materia ninguna guía hacia los grupos Z enumerados en las reivindicaciones de esta solicitud. En vista de ello, el Examinador ha basado la falta de nivel inventivo en un razonamiento retrospectivo ya que la referencia D2 no revela ningún anillo con puente para la posición Z y, de hecho, la única revelación de heterociclos en la posición Z **son anillos monocíclicos.**

Además, los datos divulgados en la descripción de esta invención y en la referencia D2 permiten comparar directamente los compuestos reivindicados y los compuestos divulgados en dicha referencia. Particularmente, la comparación de datos establece la superioridad de los compuestos reivindicados, lo que respalda el efecto técnico inventivo de las reivindicaciones.

En este punto, nuevamente me permito llamar la atención de ese Despacho, en el hecho que la presente solicitud divulga datos de inhibición de USP14 en donde se demuestran avances superiores a aquellos enseñados por los documentos del arte anterior citado. Es más, por ejemplo, la referencia D2 describe la inhibición de IC<sub>50</sub> de los datos de USP14 en la Tabla de la Figura 31, en donde los pocos compuestos con datos demostraron valores de IC<sub>50</sub> de 4, 5,5, 1,7, 3,9, 1,1, 1,9, 0,7, 9,7, 0,6, 1, 0,8, 0,8, 3,2, y 0,9 micromolar, mientras que la presente invención revela lo siguiente:

| Categoría | Compuestos de las reivindicaciones 1-14 | D2            |
|-----------|-----------------------------------------|---------------|
| I         | > 0.1 µM (6 compuestos)                 | 14 compuestos |
| II        | 0.05 µM to 0.1 µM (7 compuestos)        | 0             |
| III       | < 0.05 µM (19 compuestos)               | 0             |

| Categoría | Compuestos de las reivindicaciones 15-23 y 25-28 | D2            |
|-----------|--------------------------------------------------|---------------|
| I         | > 0.1 µM (28 compuestos)                         | 14 compuestos |
| II        | 0.05 µM a 0.1 µM (67 compuestos)                 |               |
| III       | < 0.05 µM (50 compuestos)                        |               |

Así las cosas, en la primera tabla se muestra el número de cada uno de los compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones 1-14 que se encuentran dentro de cada categoría, mientras que la segunda tabla muestra el número de cada uno de los compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones 15-23 y 25-29 que se encuentran dentro de cada categoría, en donde a modo de comparación, se clasifican los 14 compuestos para los que se proporcionan datos en la referencia D2.

Como se interpreta fácilmente de las tablas anteriores, **los compuestos de la referencia D2 son claramente inferiores en comparación con los compuestos de las reivindicaciones de esta solicitud.** A diferencia de los compuestos reivindicados, ninguno de los compuestos de referencia D2 logra la inhibición IC<sub>50</sub> de USP14 por debajo de una concentración de 0,6 micromolar. En consecuencia, los datos comparativos divulgados en la presente solicitud y en la referencia D2 indican que los compuestos reivindicados por esta solicitud **son inhibidores significativamente mejorados en comparación con los compuestos de D2,** estableciendo así un efecto técnico suficiente para sustentar el nivel inventivo de los compuestos divulgados por la presente solicitud. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

iv) Considerando lo anterior, en este punto me permito resaltar la Guía de la SIC establece que en la etapa de evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia “*consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*”. Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, nada en las enseñanzas de D1 o D2 podrían derivar en la materia tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial de respuesta. Por lo tanto, D2 no puede remediar la deficiencia de D1.

Es más, aceptar el estándar de nivel inventivo del Señor Examinador y de la SIC, donde supuestamente la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir compuestos con un pirrol sin fusionarse con un fenilo de D2 en los compuestos de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 15, **pasando por alto todo lo anteriormente mencionado: propiedades, características y efectos de los compuestos reivindicados**, equivaldría a destruir el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman en las mejoras específicas a lo que se ya conoce. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable.

En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

#### **Anexos**

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

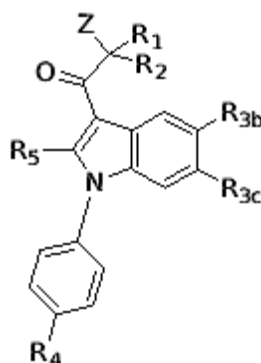
Atentamente,

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

T.P. No. 57.492 del C.S.J.  
C.C. 80.410.337 de Usaquén  
Calle 70 A No. 4 – 41

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (Ib):



(Ib);

o una sal, solvato o clatrato de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

Z es un N-heterocíclico puenteado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido;

cada uno de  $R_{3b}$  y  $R_{3c}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido, halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos de O, S, o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido, halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,

$S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

$R_5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido, halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

en donde los sustituyentes de  $Z$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_4-C_{10}$ , halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada  $R_c$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada  $R_d$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico

de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; o dos grupos geminales R<sub>d</sub> se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos de O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde los sustituyentes de Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OR<sub>c</sub>, CN, S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es halo.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sub>4</sub> es Cl.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R<sub>5</sub> es metilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3b</sub> es hidrógeno.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  
cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es Cl;  
R<sub>5</sub> es metilo; y  
R<sub>3b</sub> es hidrógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente

sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, halo, N<sub>3</sub>, OR<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>, C(O)OR<sub>c</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, C(O)R<sub>c</sub>, C(O)C(O)R<sub>c</sub>, C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>, N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>), NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>, S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>, OC(O)OR<sub>c</sub>, (C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>, OC(O)R<sub>c</sub>, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, en donde

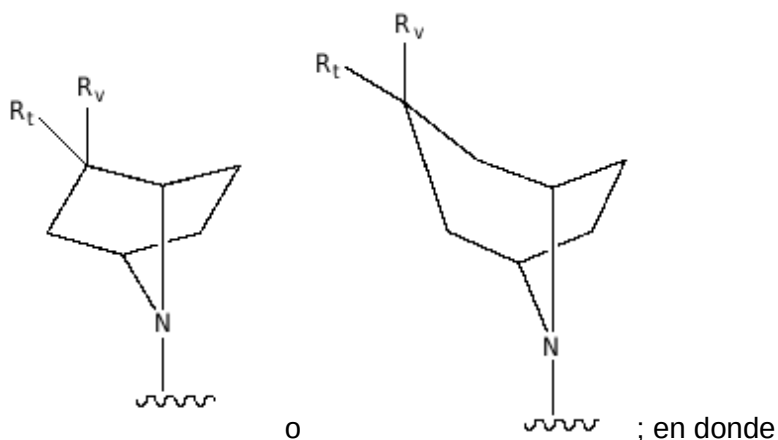
cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; o dos grupos geminales R<sub>d</sub> se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3c</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con CN; S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> y n es 2; heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; o y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es:



en donde  $R_t$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido, halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; en donde

cada  $R_c$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada  $R_d$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; o dos grupos

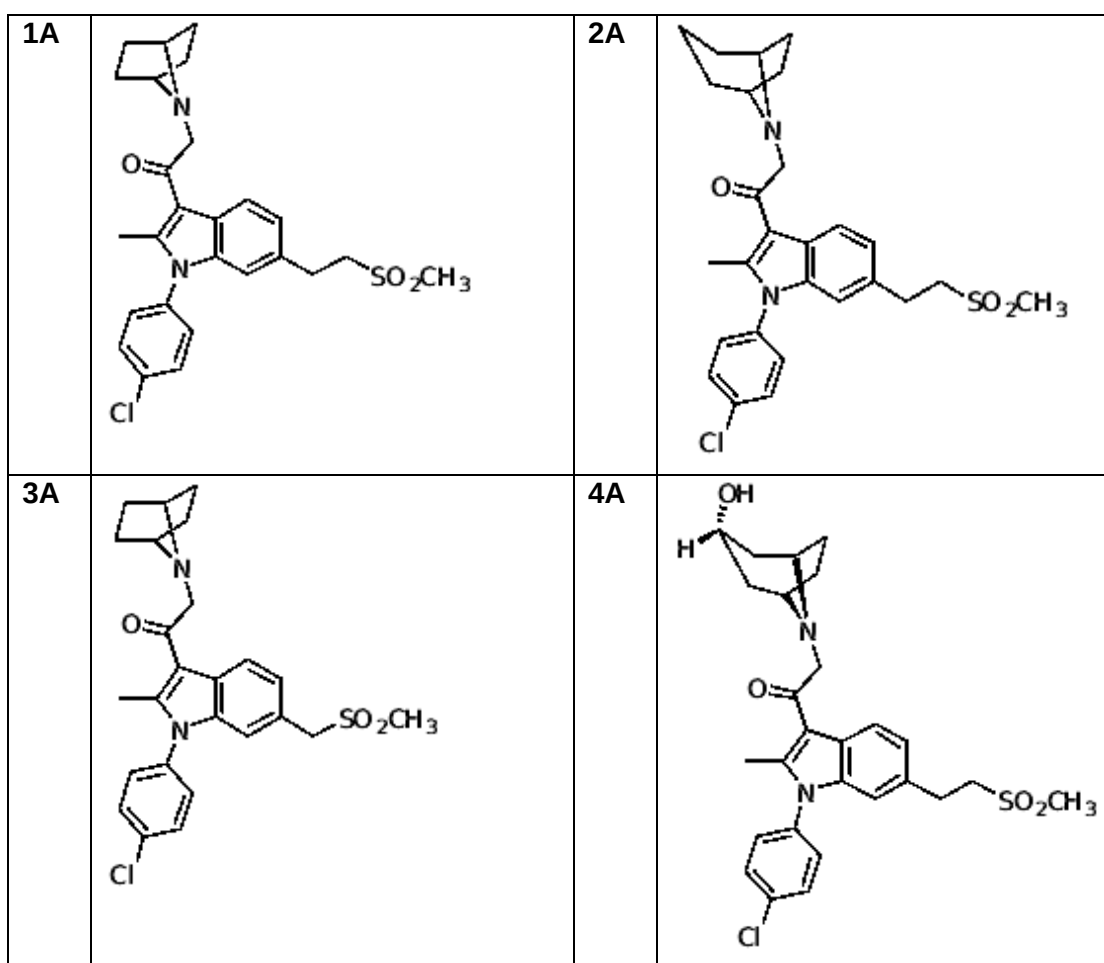
geminales  $R_d$  se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

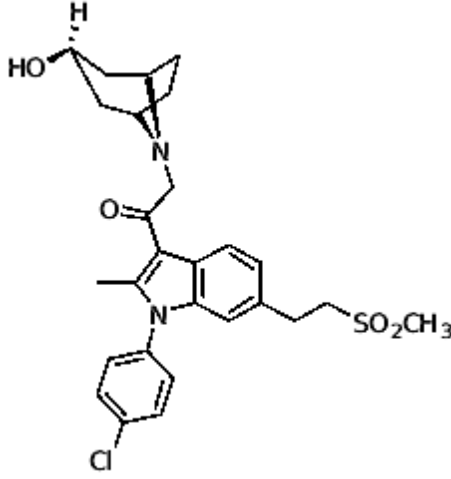
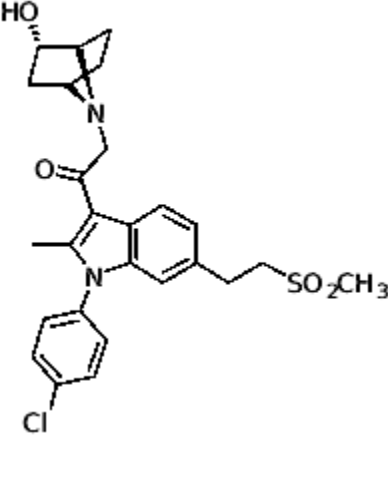
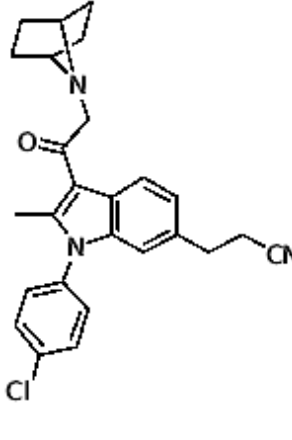
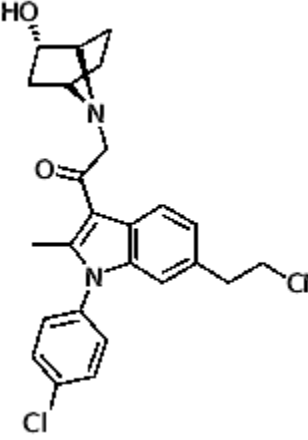
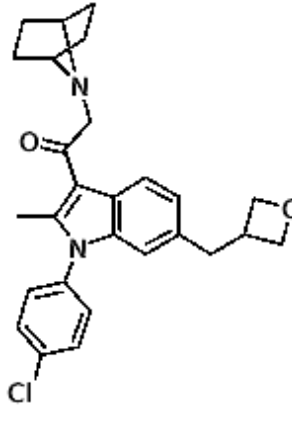
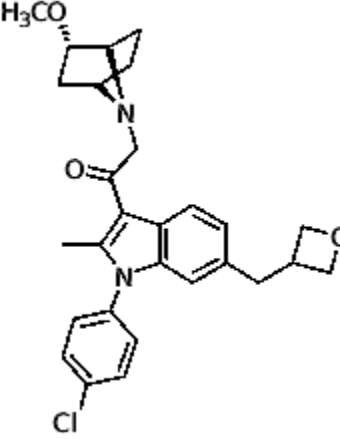
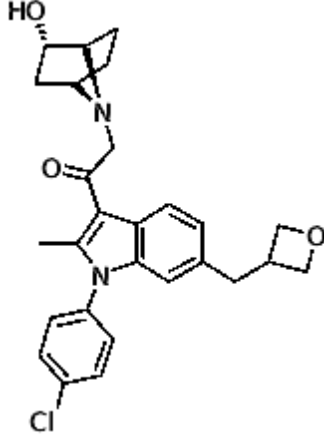
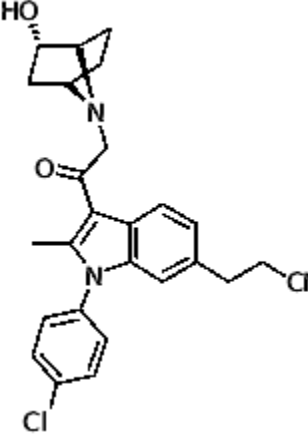
cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

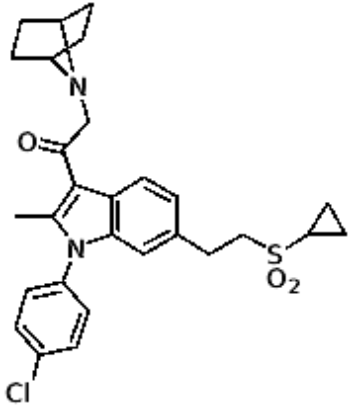
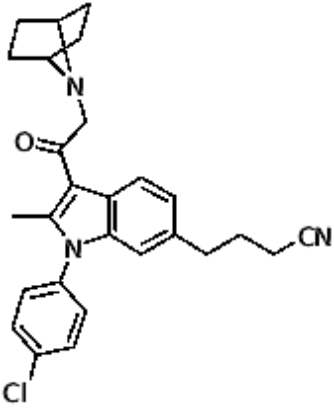
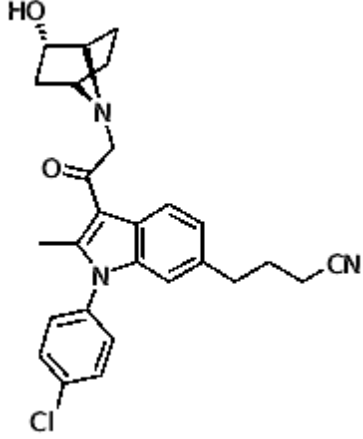
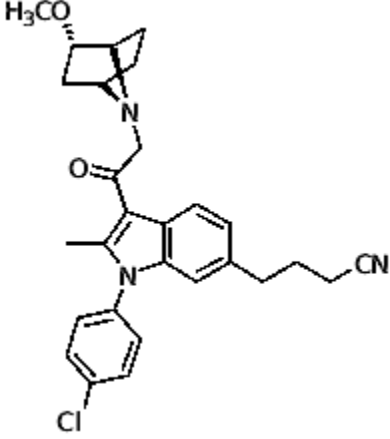
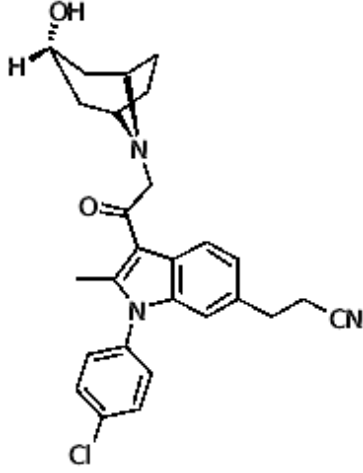
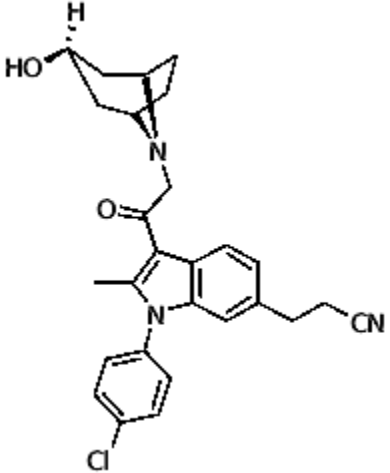
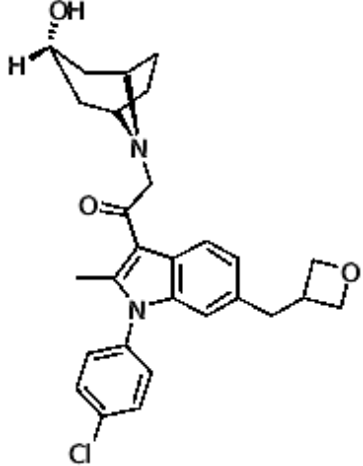
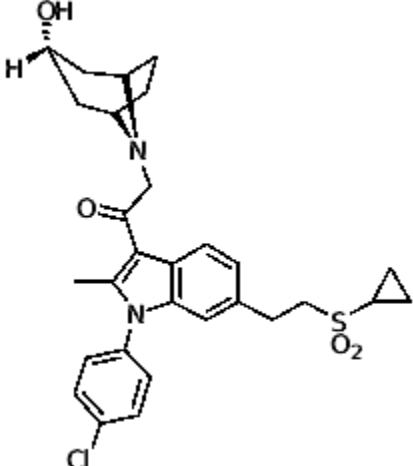
$R_v$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido.

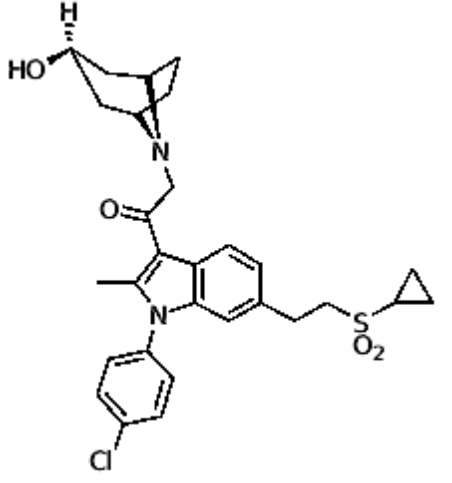
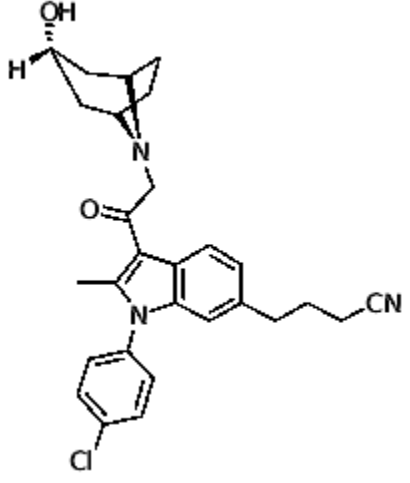
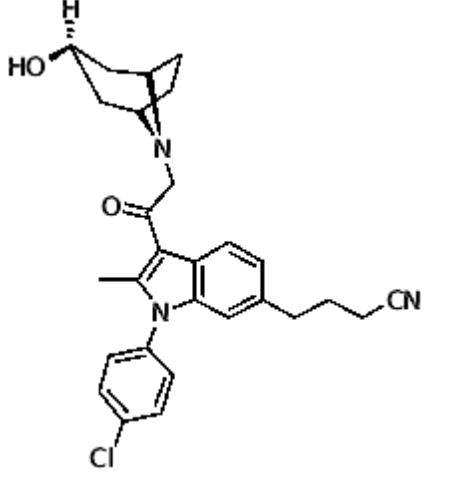
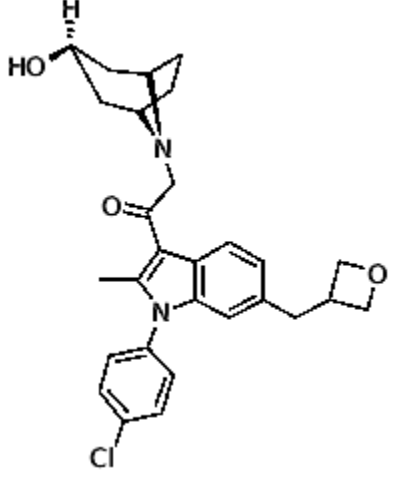
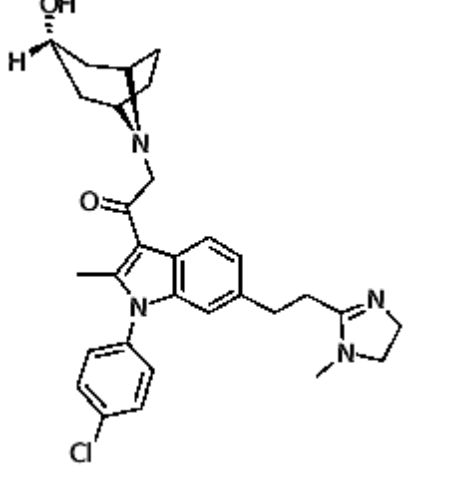
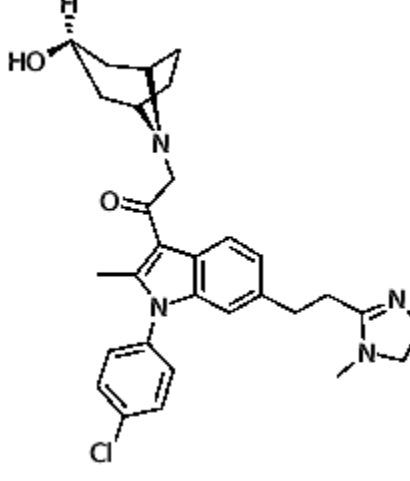
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde  $R_t$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  y  $OR_c$ , en donde  $R_c$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ ; y  $R_v$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ .

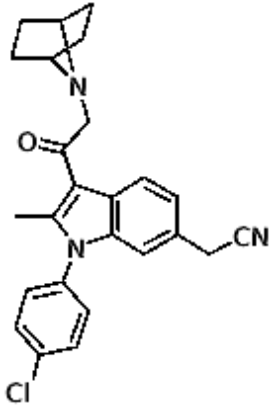
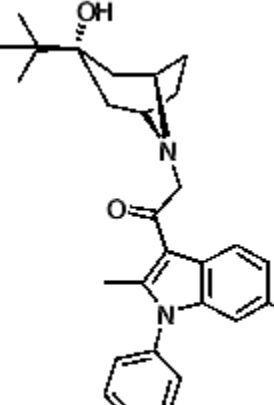
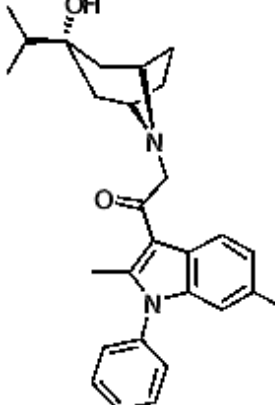
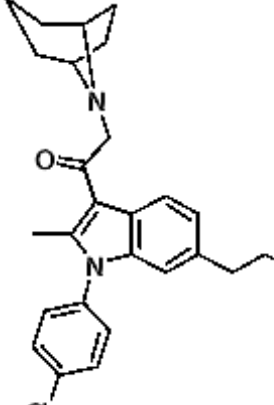
14. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5A  |    | 6A  |    |
| 8A  |   | 10A |   |
| 11A |  | 12A |  |
| 13A |  | 15A |  |

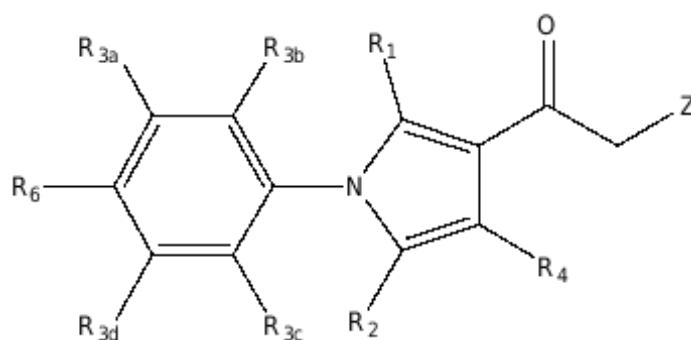
|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 16A |    | 17A |    |
| 18A |   | 19A |   |
| 20A |  | 21A |  |
| 22A |  | 23A |  |

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 24A |    | 25A |    |
| 26A |   | 27A |   |
| 28A |  | 29A |  |

|     |                                                                                    |     |                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 30A |   | 31A |   |
| 32A |  | 33A |  |

o una sal, solvato, o clatrato de este farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de Fórmula (III):



(III);

o una sal, solvato o clatrato de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido y halo;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente

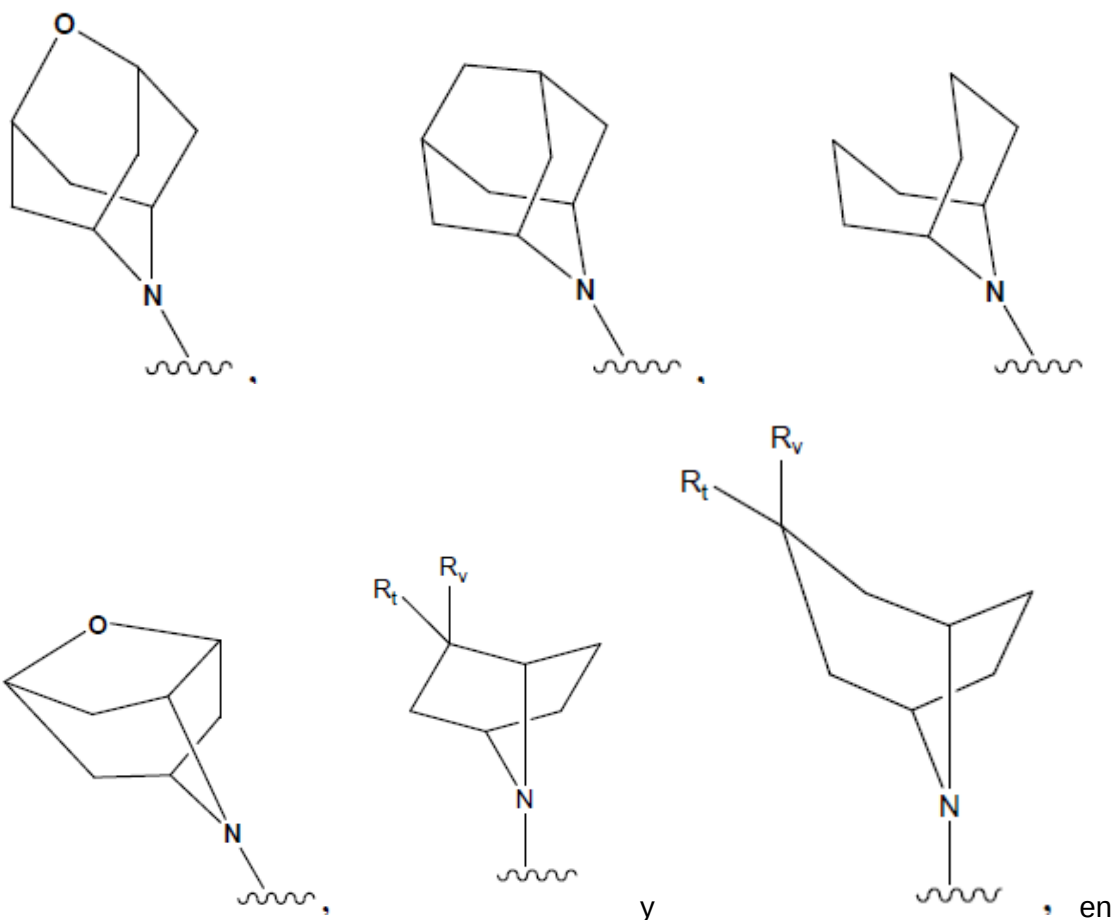
sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

$R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  y  $R_{3d}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, CN y halo;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, halo y CN;

$R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, CN y halo; y

Z se selecciona del grupo que consiste en



$R_t$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido,  $OR_{c2}$ , y  $C(O)OR_{e2}$ , en donde

Cada  $R_{c2}$  y  $R_{e2}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

$R_y$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$ ,  $R_{3d}$ ,  $R_4$  y  $R_6$  opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_4-C_{10}$ , halo,  $N_3$ ,  $OR_c$ ,  $NR_dR_d$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)C(O)R_c$ ,  $C(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dC(O)R_c$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $N(R_d)(COOR_c)$ ,  $NR_dC(O)C(O)R_c$ ,  $NR_dC(O)NR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ ,  $NR_dS(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nR_c$ ,  $S(O)_nNR_dR_d$ ,  $OC(O)OR_c$ ,  $(C=NR_d)R_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $Si(R_c)_3$ , heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada  $R_c$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada  $R_d$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4-C_{10}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; o dos grupos geminales  $R_d$  se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más

heteroátomos O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde los sustituyentes de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$ ,  $R_{3d}$ ,  $R_4$ , y  $R_6$  opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halo,  $OR_c$ , CN,  $S(O)_nR_c$ ,  $Si(R_c)_3$ , heterociclilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N.

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ .

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_1$  es metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  y  $R_{3d}$  es cada uno hidrógeno.

20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro y CN.

21. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_6$  es CN o halo.

22. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_6$  es Cl.

23. El compuesto de la reivindicación 15, en donde

$R_1$  es metilo;

$R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  y  $R_{3d}$  es cada uno hidrógeno;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro y CN; y

$R_6$  es CN o cloro.

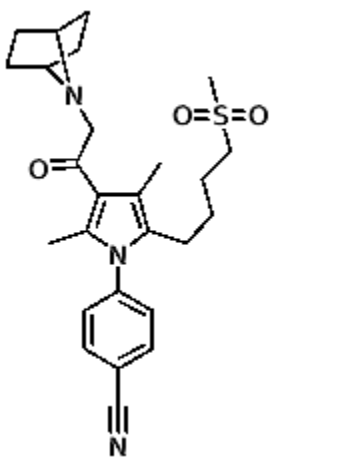
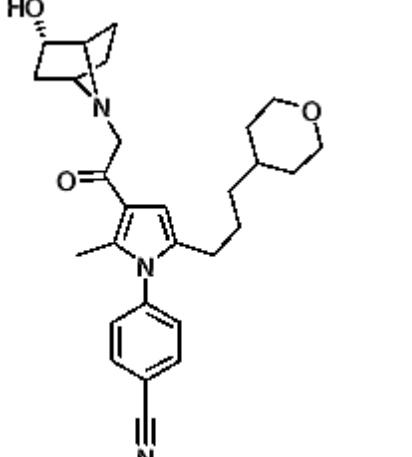
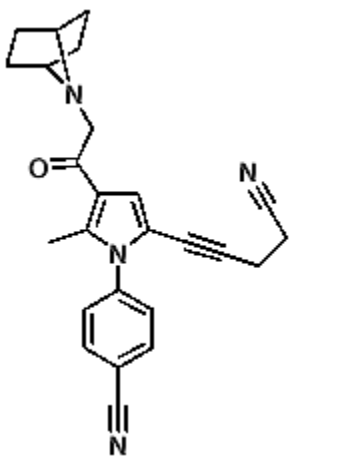
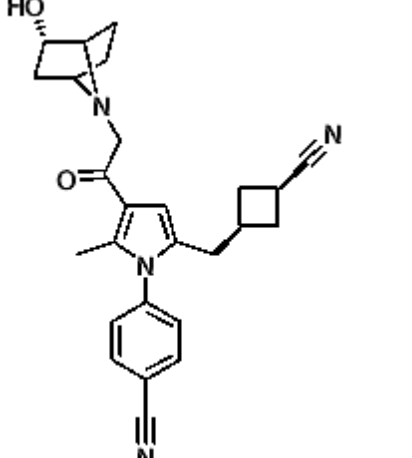
24. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_t$  es hidroxilo y  $R_v$  se selecciona de hidrógeno.

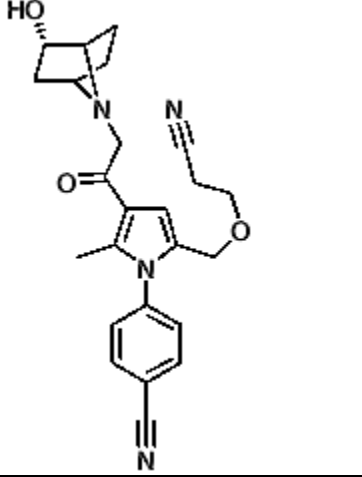
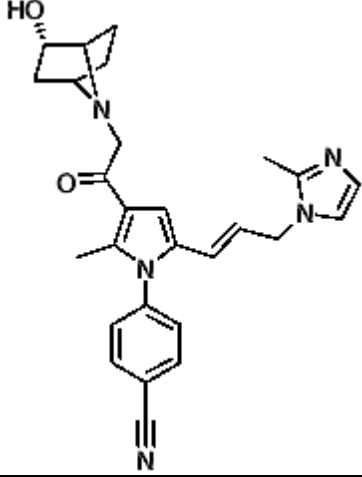
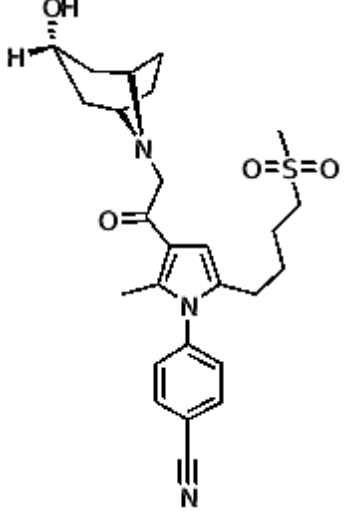
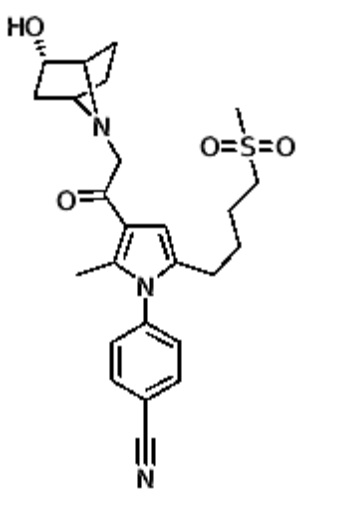
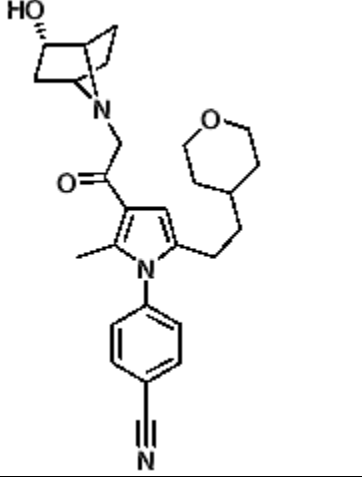
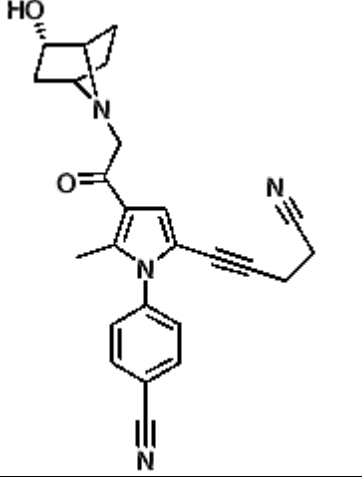
25. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_t$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metanol, metilo, trifluorometilo, O- $CF_3$  y metoxi.

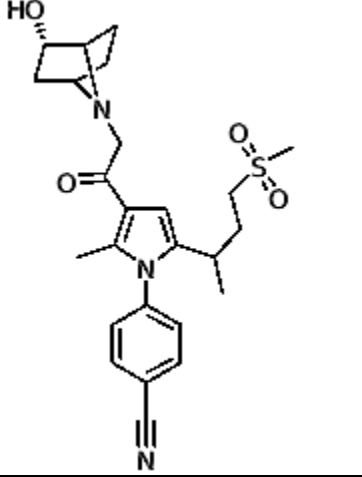
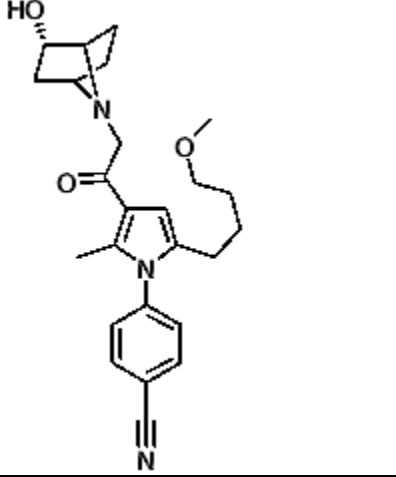
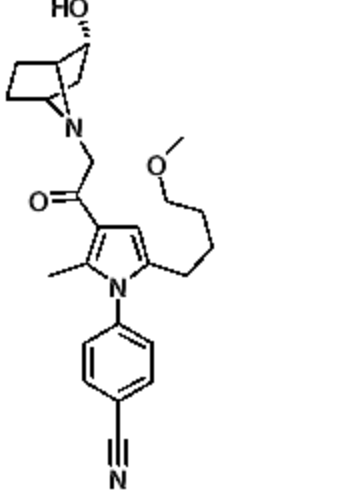
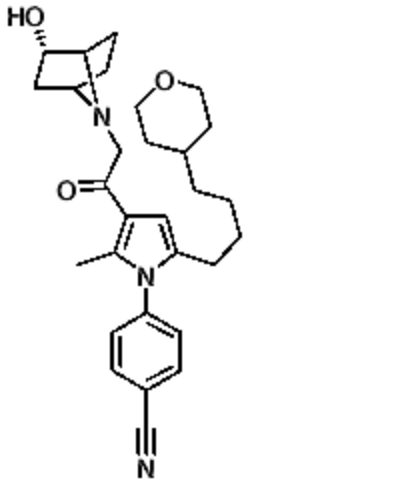
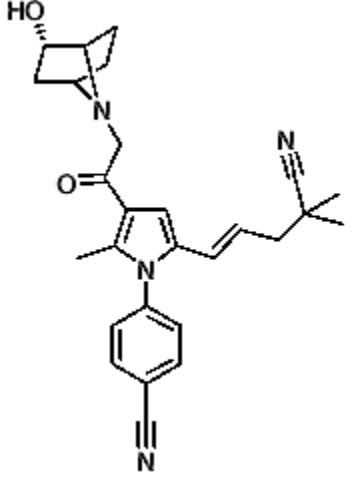
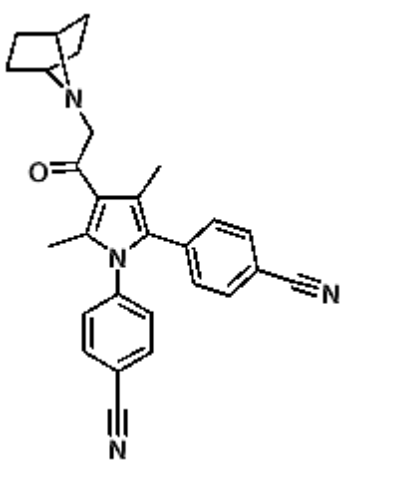
26. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo  $C_4$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, halo y CN.

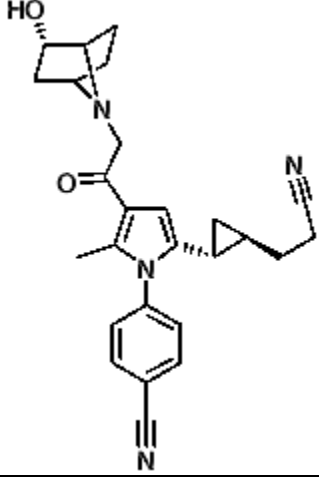
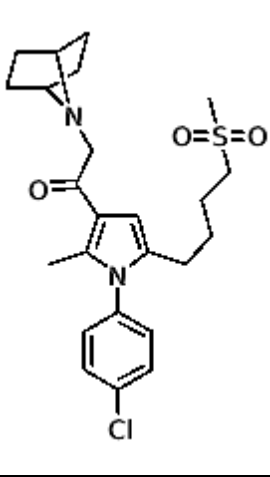
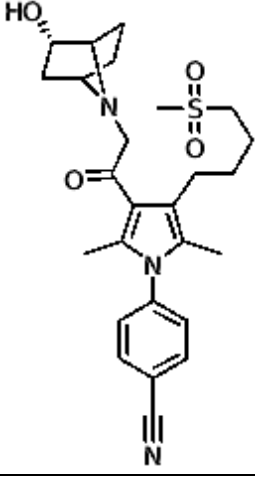
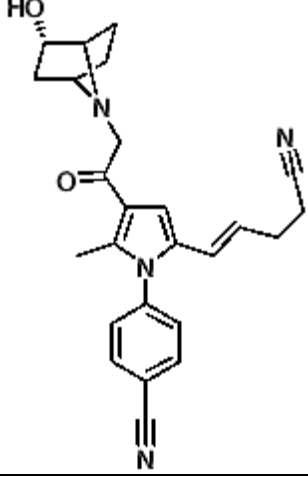
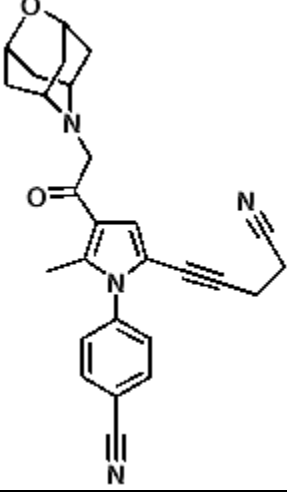
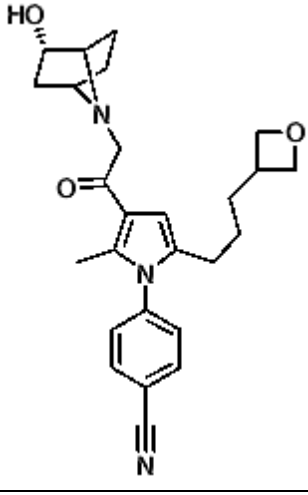
27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde los sustituyentes de  $R_2$  opcionalmente sustituido se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halo,  $OR_c$ , CN,  $S(O)_nR_c$ ,  $Si(R_c)_3$ , heterociclilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N.

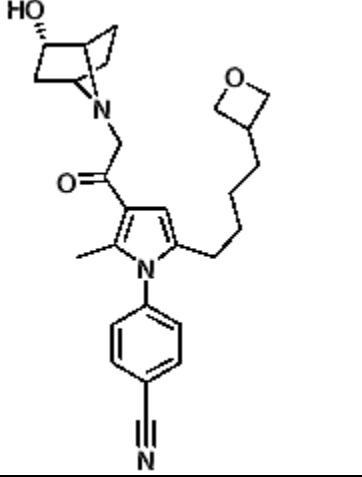
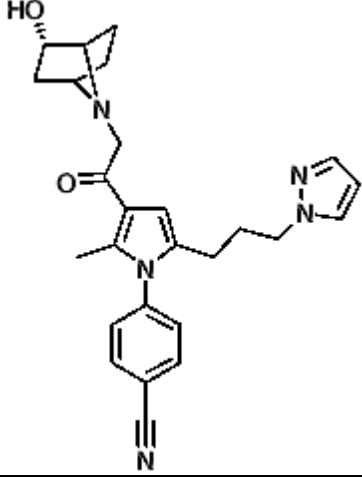
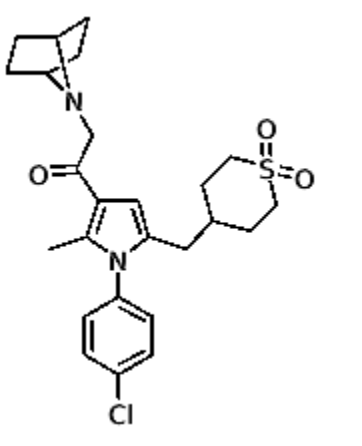
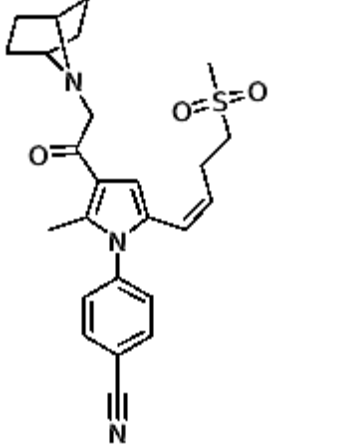
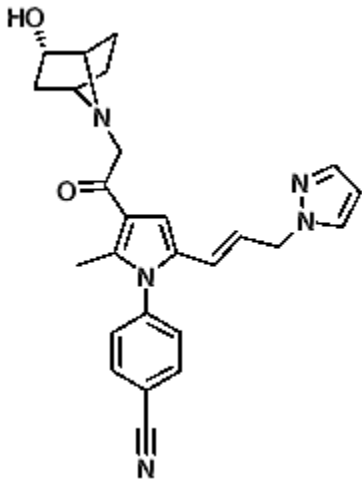
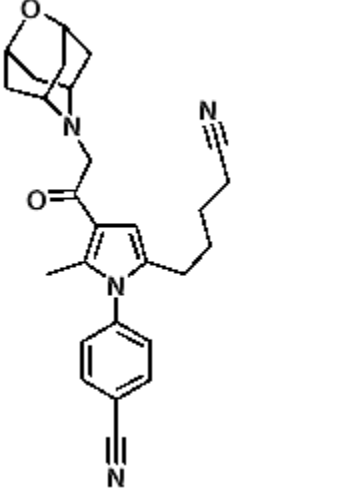
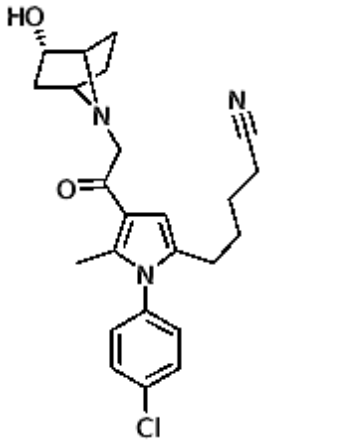
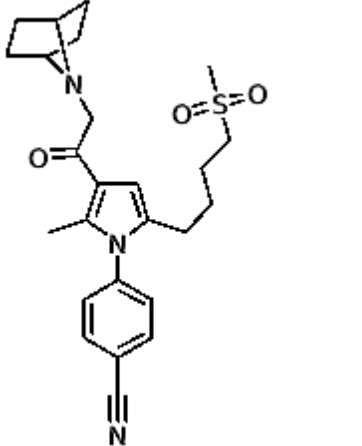
28. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

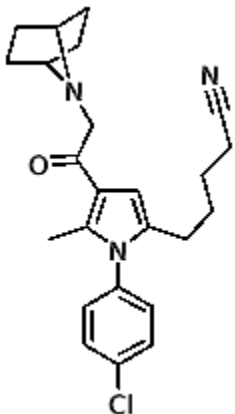
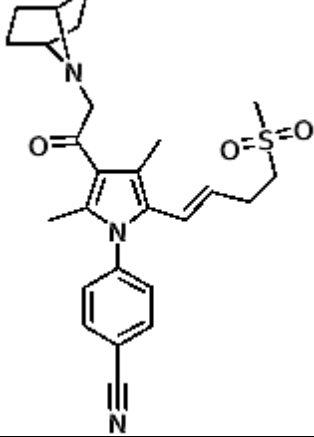
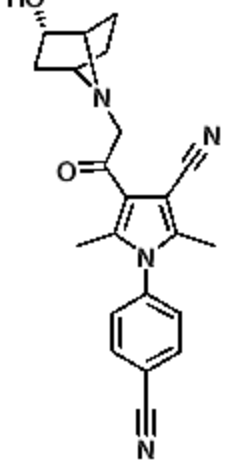
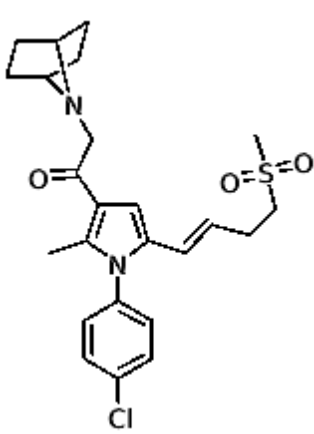
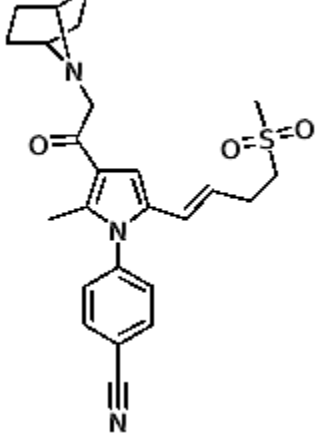
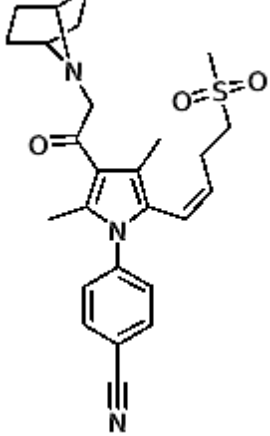
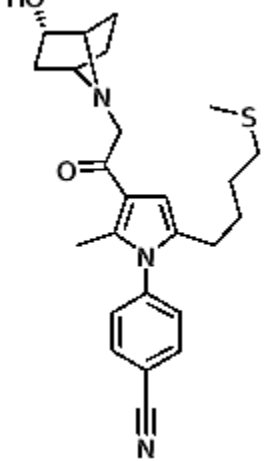
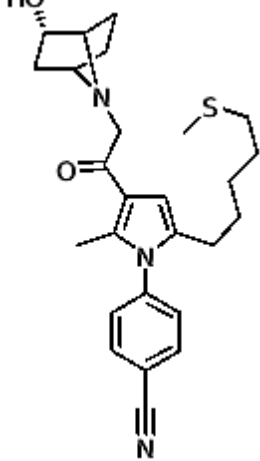
|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1B |   | 2B |   |
| 3B |  | 4B |  |

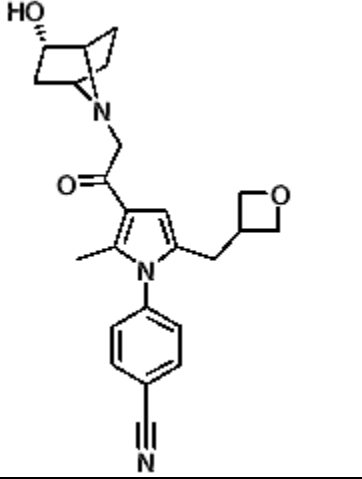
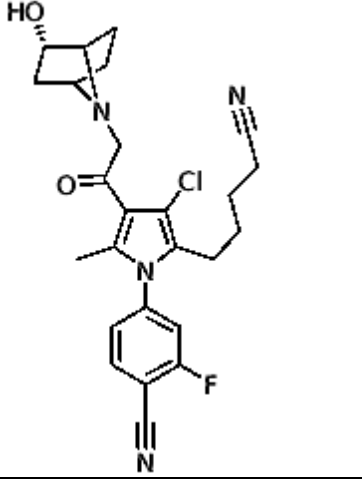
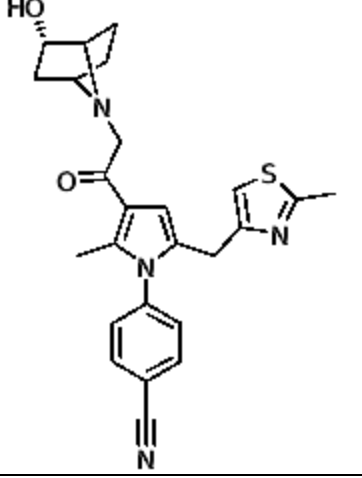
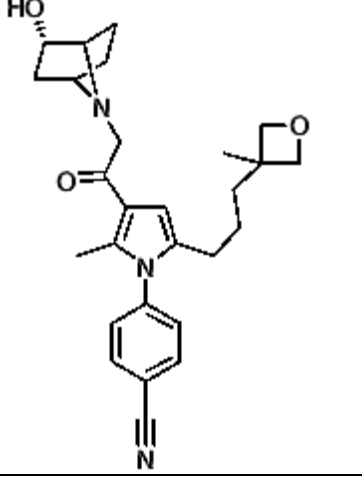
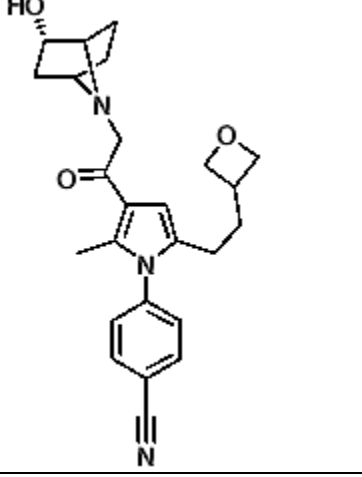
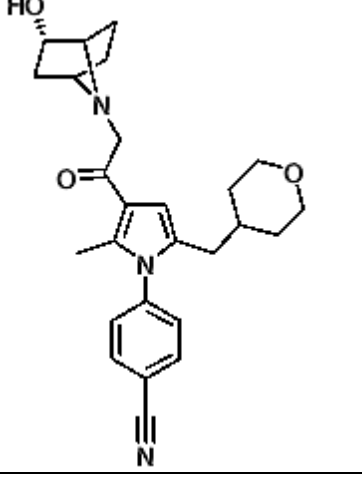
|    |                                                                                     |     |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5B |    | 6B  |    |
| 7B |   | 8B  |   |
| 9B |  | 10B |  |

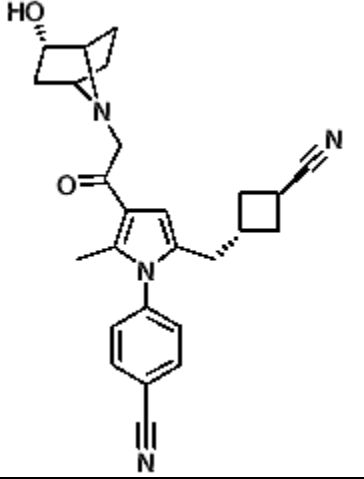
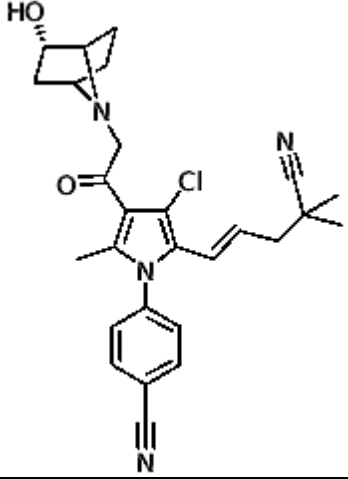
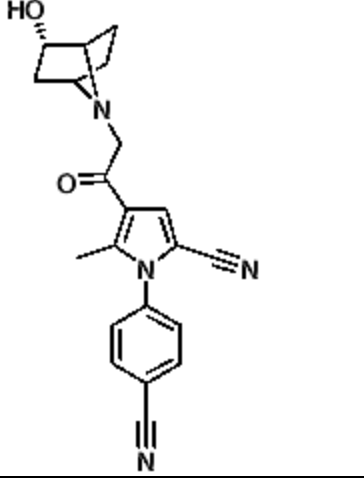
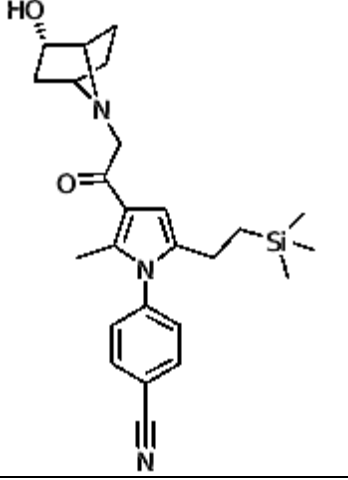
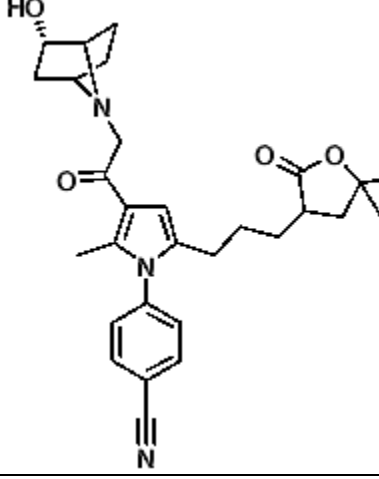
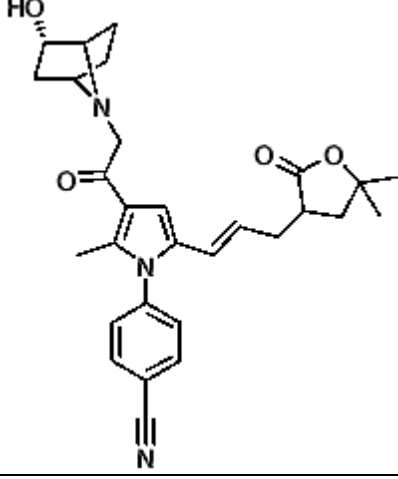
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 11B |    | 12B |    |
| 13B |   | 14B |   |
| 15B |  | 16B |  |

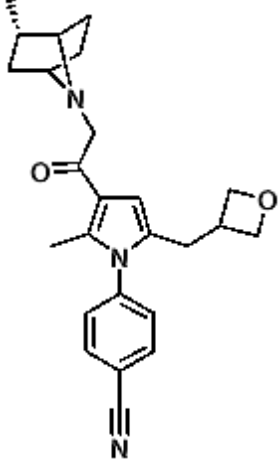
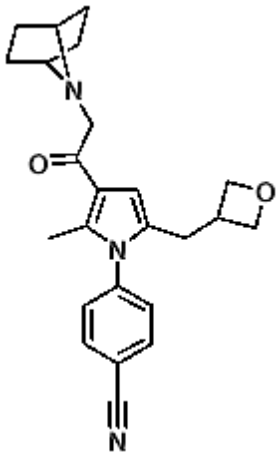
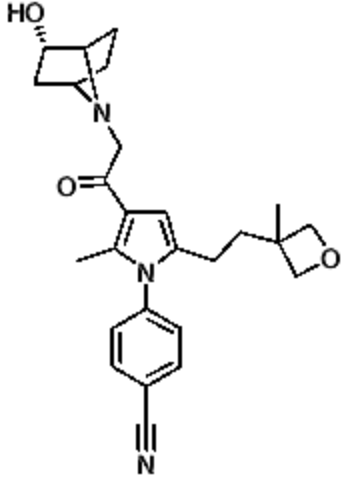
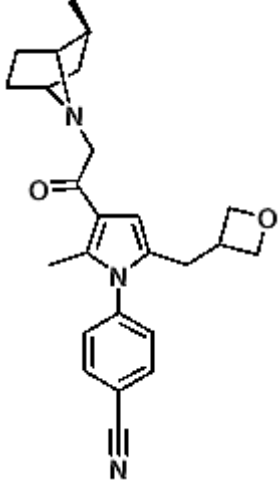
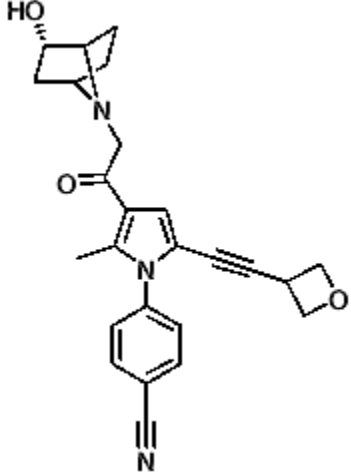
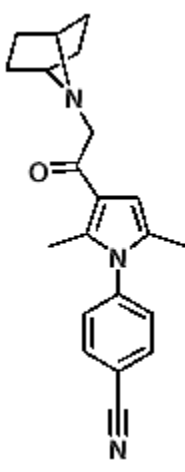
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 17B |    | 18B |    |
| 19B |   | 20B |   |
| 21B |  | 22B |  |

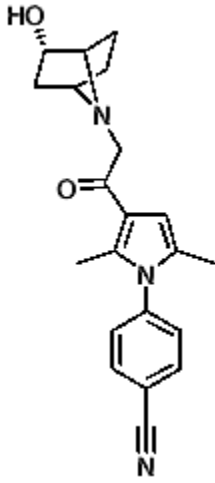
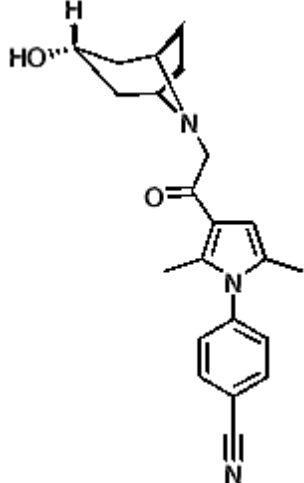
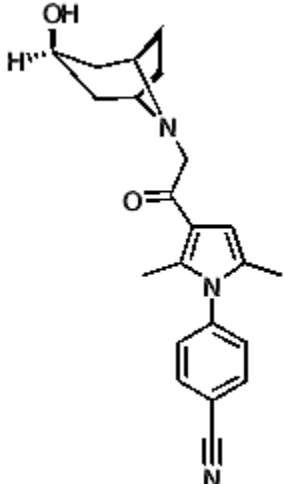
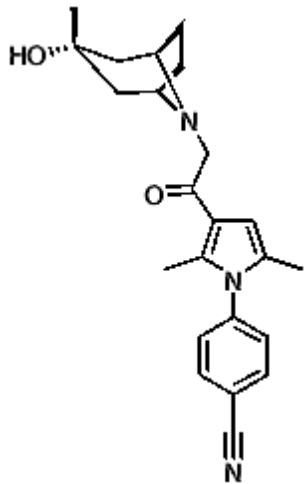
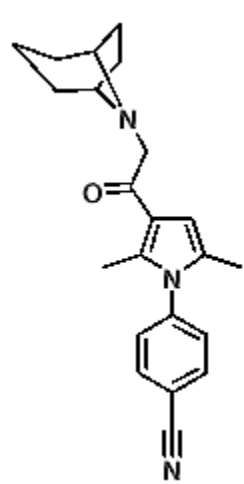
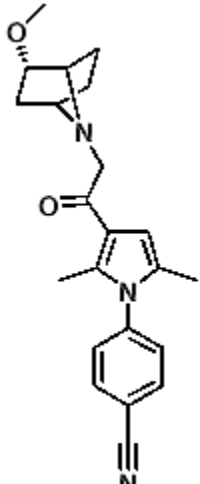
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 23B |    | 24B |    |
| 25B |   | 26B |   |
| 27B |  | 28B |  |
| 29B |  | 30B |  |

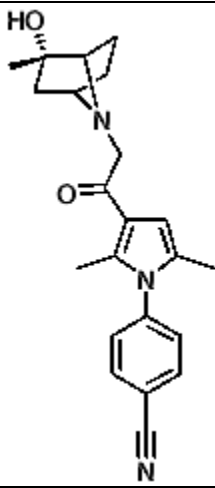
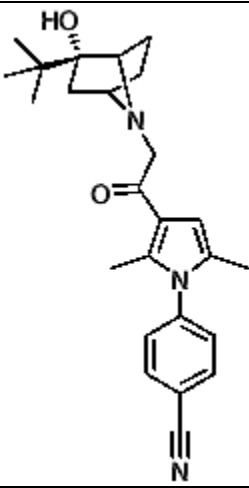
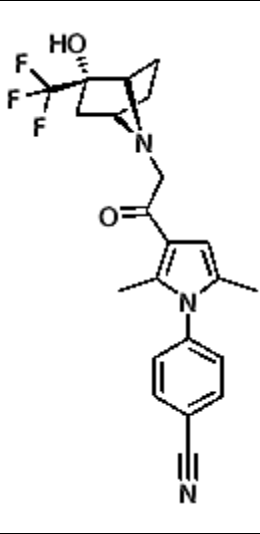
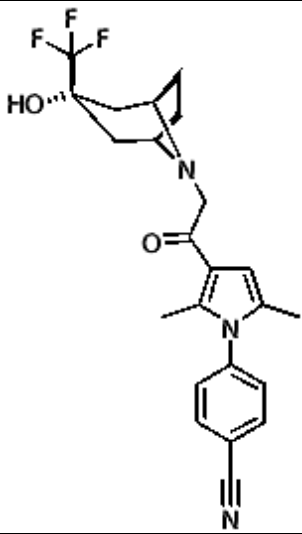
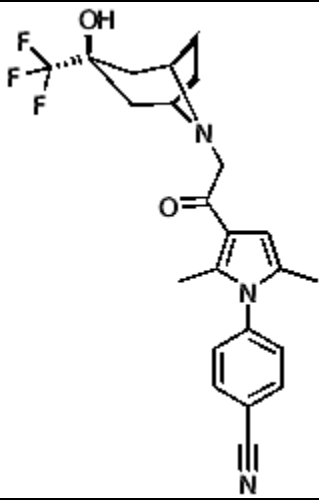
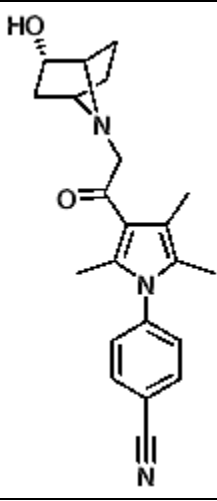
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 31B |    | 32B |    |
| 33B |   | 34B |   |
| 35B |  | 36B |  |
| 37B |  | 38B |  |

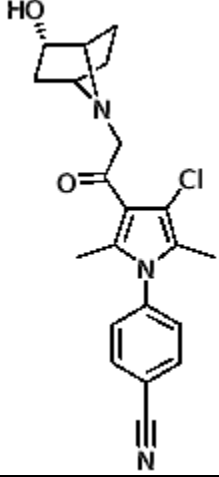
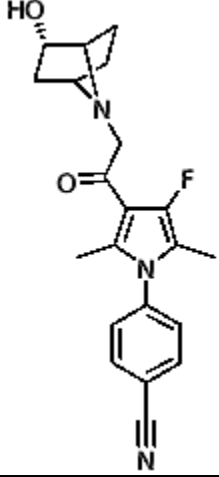
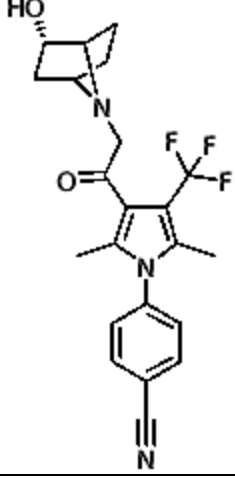
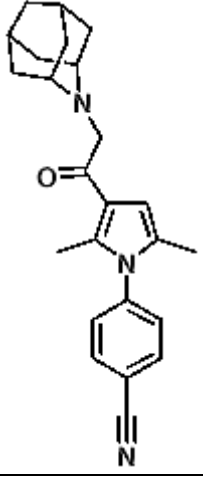
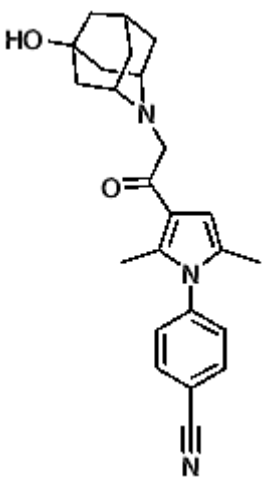
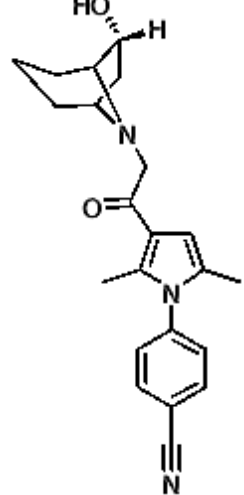
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 39B |    | 40B |    |
| 41B |   | 42B |   |
| 43B |  | 44B |  |

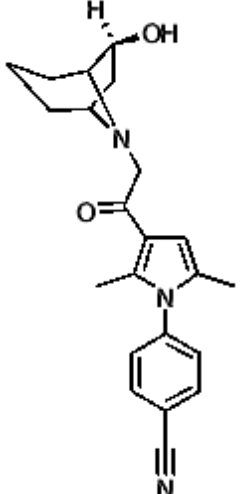
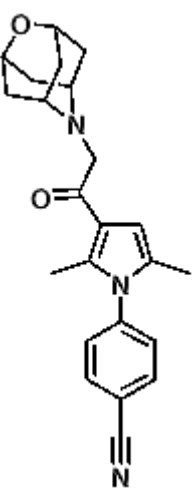
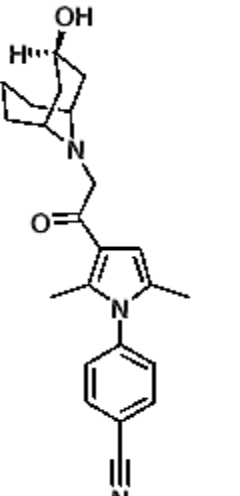
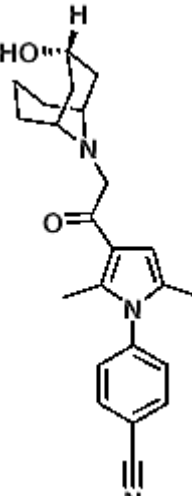
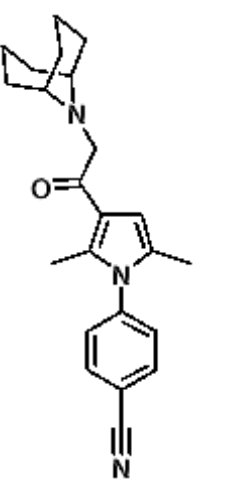
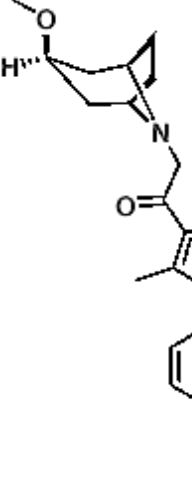
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 45B |    | 46B |    |
| 47B |   | 50B |   |
| 51B |  | 52B |  |

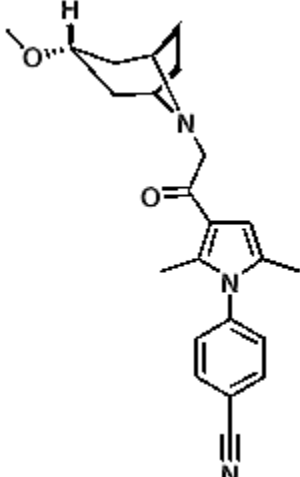
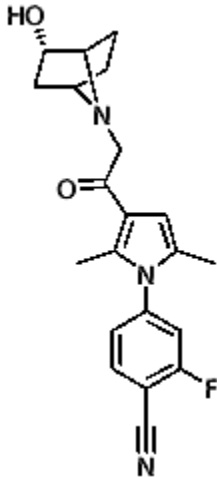
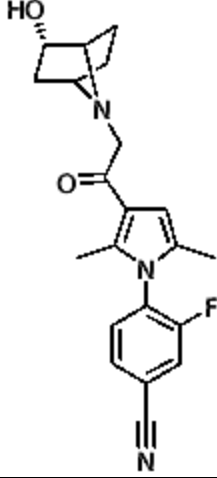
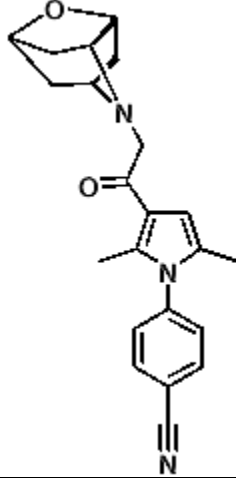
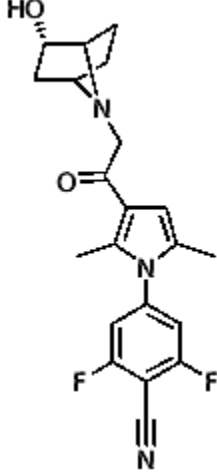
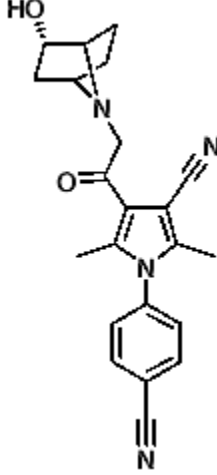
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 53B |    | 54B |    |
| 55B |   | 56B |   |
| 57B |  | 63B |  |

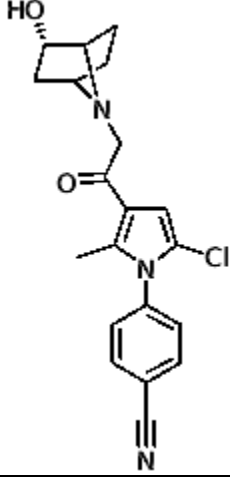
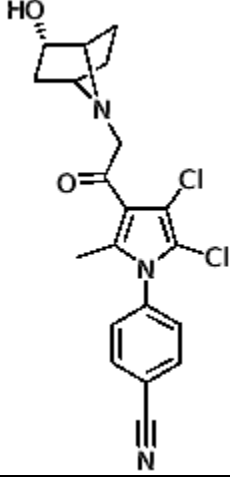
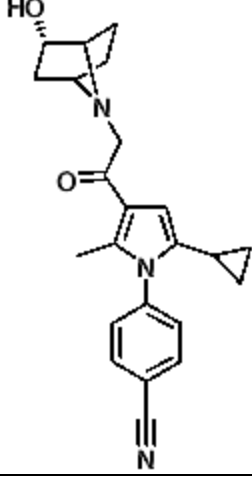
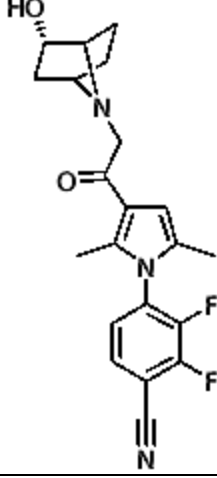
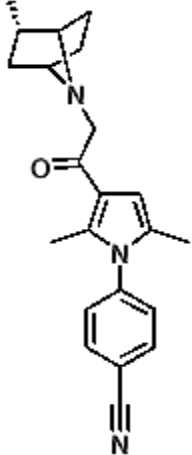
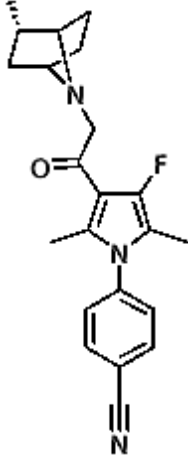
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 64B |    | 66B |    |
| 67B |   | 68B |   |
| 69B |  | 70B |  |

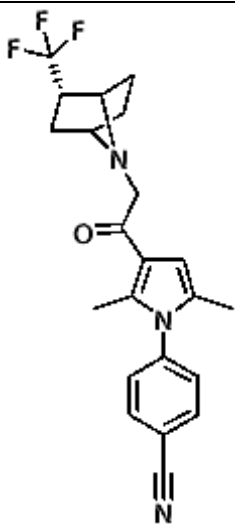
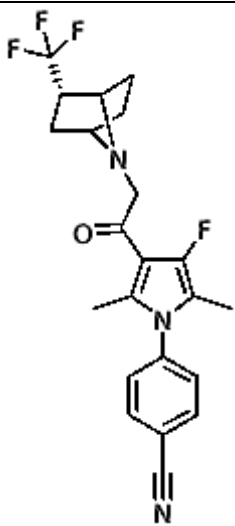
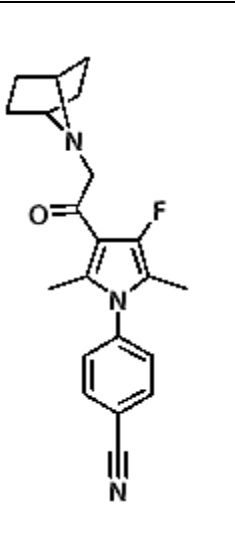
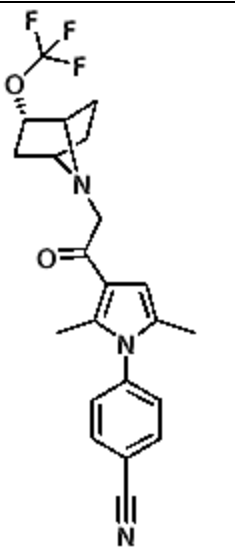
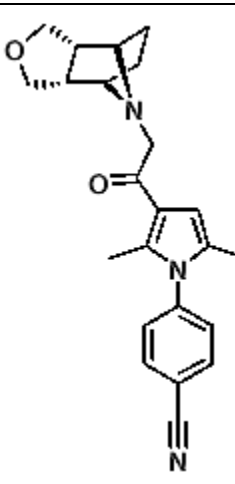
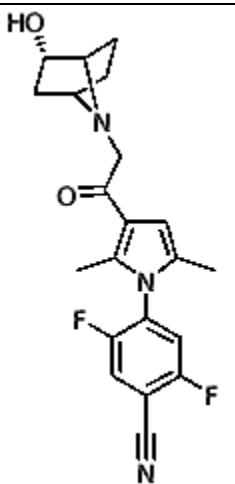
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 71B |    | 72B |    |
| 73B |   | 74B |   |
| 75B |  | 76B |  |

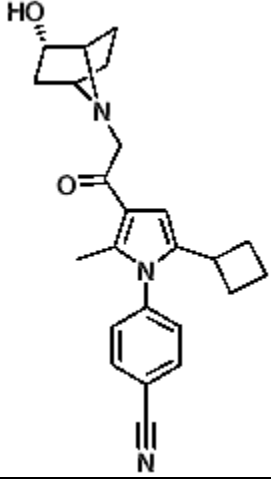
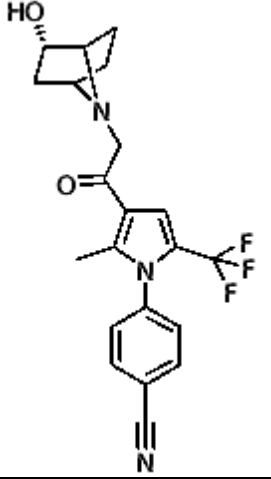
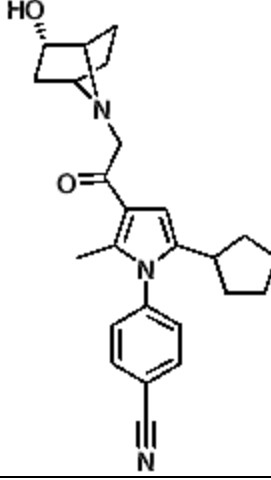
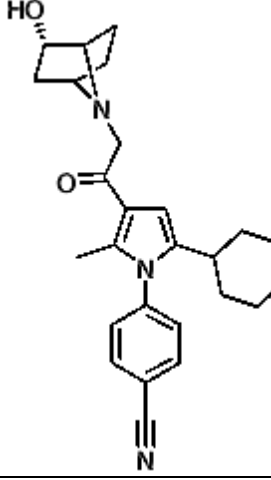
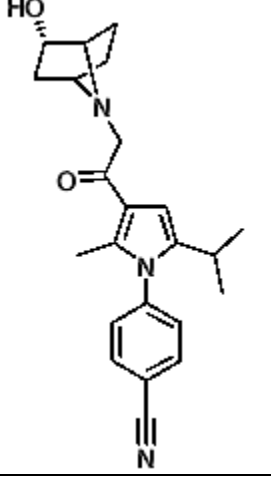
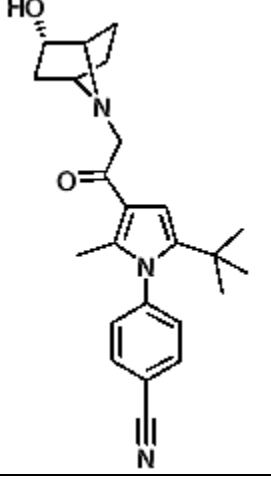
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 77B |    | 78B |    |
| 79B |   | 80B |   |
| 81B |  | 82B |  |

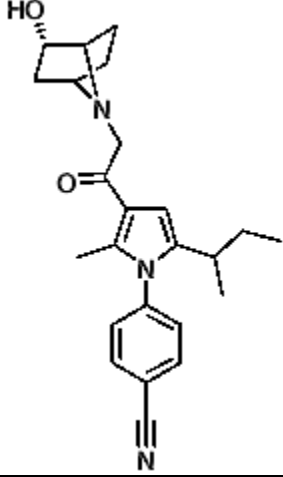
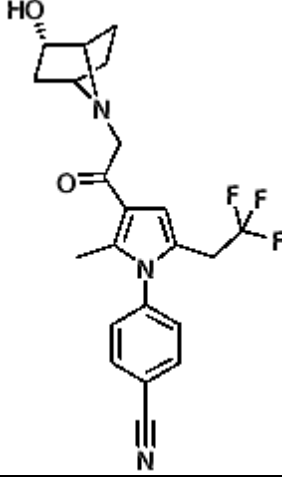
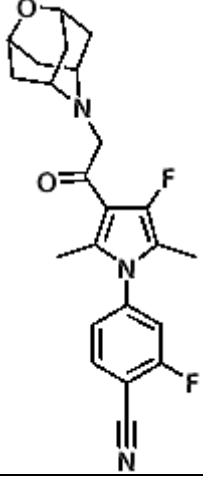
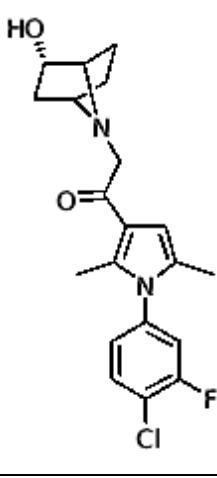
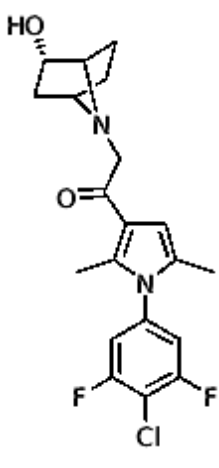
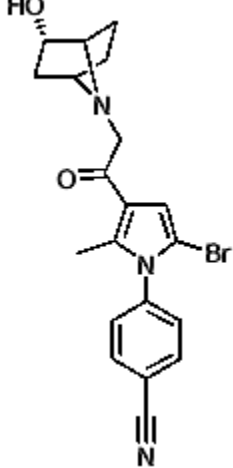
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 83B |    | 84B |    |
| 85B |   | 86B |   |
| 87B |  | 88B |  |

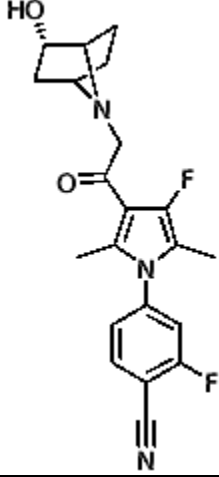
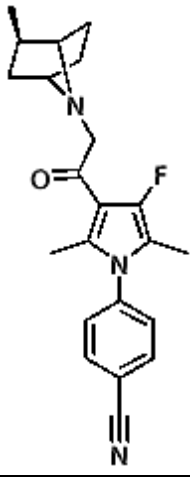
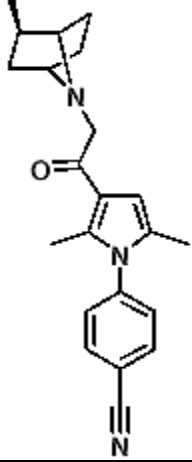
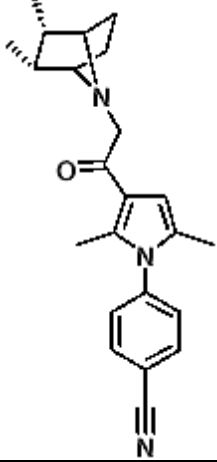
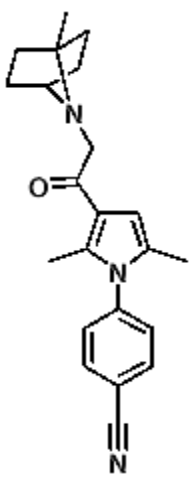
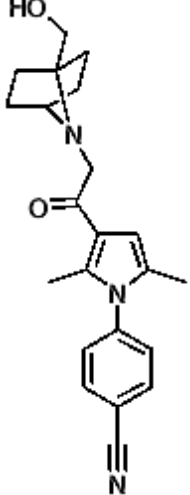
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 89B |    | 90B |    |
| 91B |   | 92B |   |
| 94B |  | 95B |  |

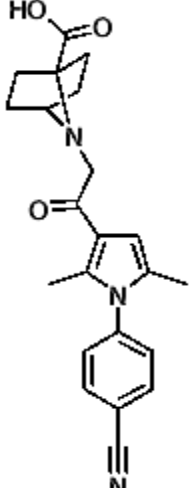
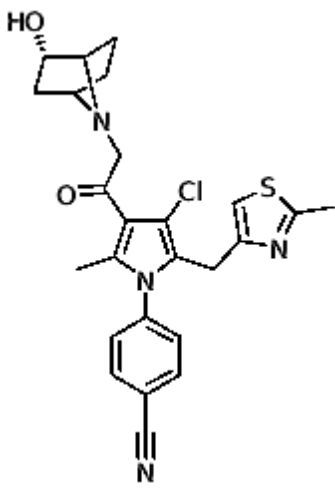
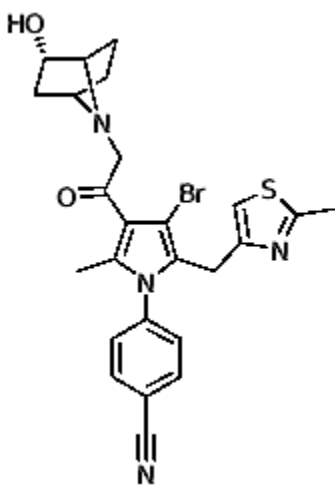
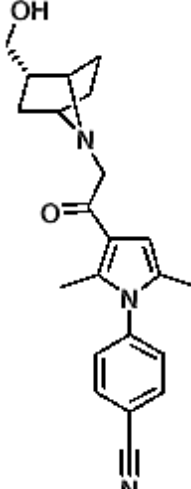
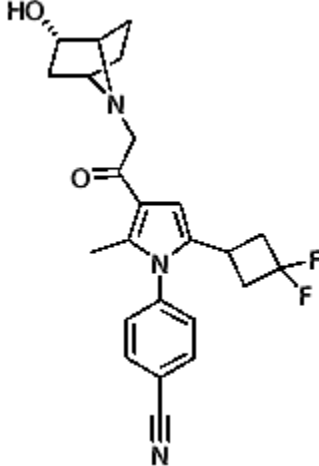
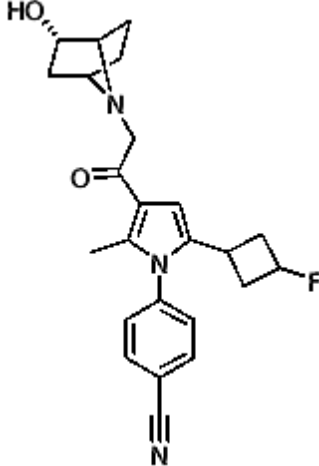
|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 96B  |    | 97B  |    |
| 98B  |   | 99B  |   |
| 100B |  | 101B |  |

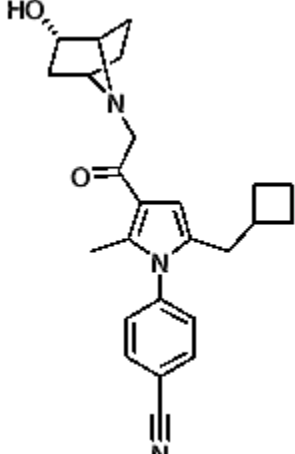
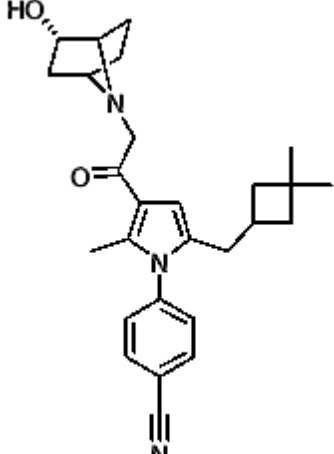
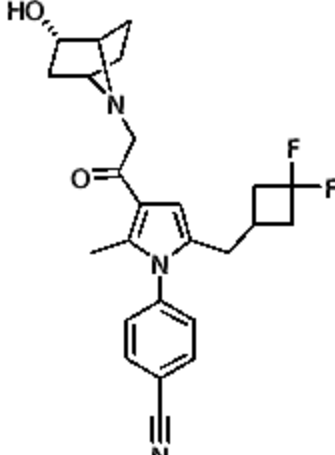
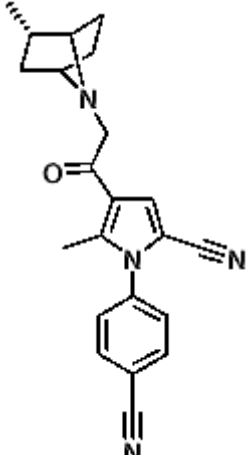
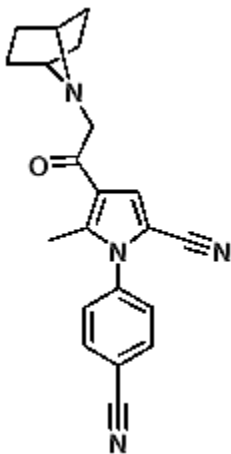
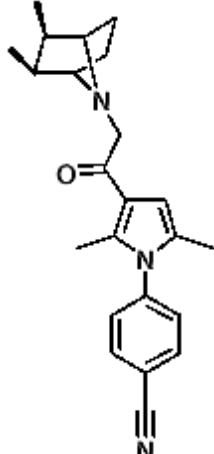
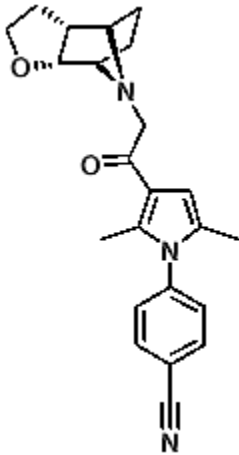
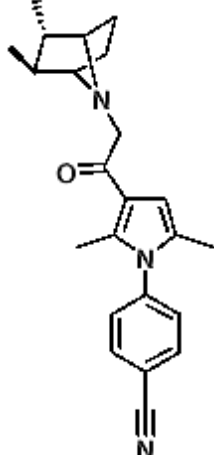
|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 102B |    | 103B |    |
| 104B |   | 105B |   |
| 106B |  | 107B |  |

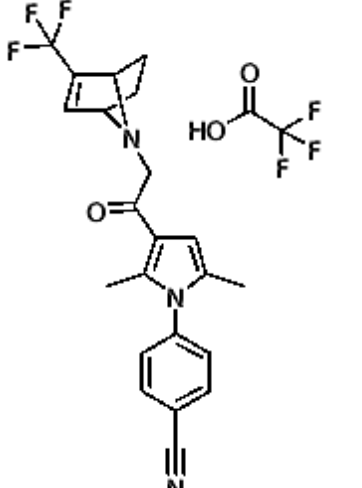
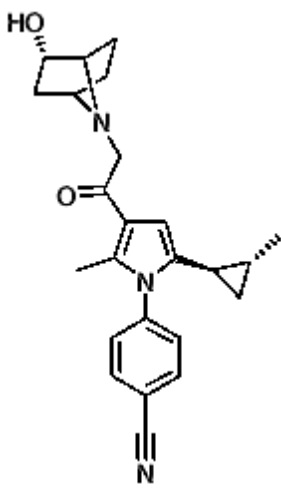
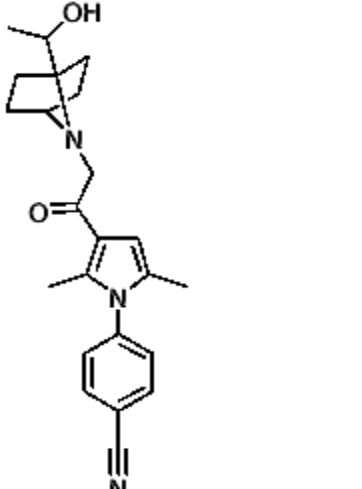
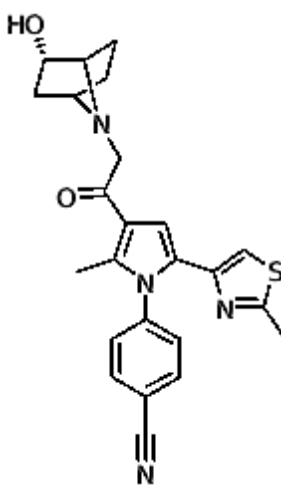
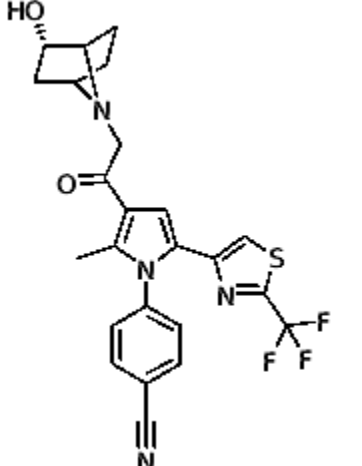
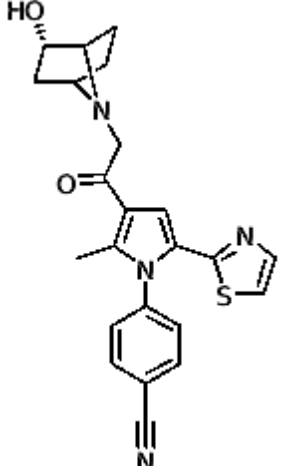
|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 108B |    | 109B |    |
| 110B |   | 111B |   |
| 112B |  | 113B |  |

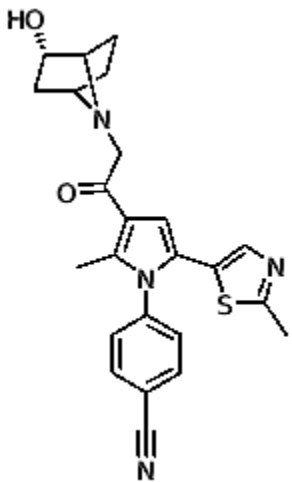
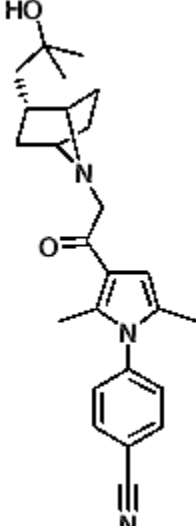
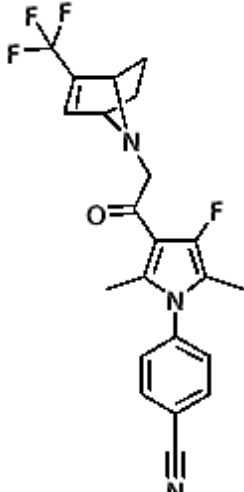
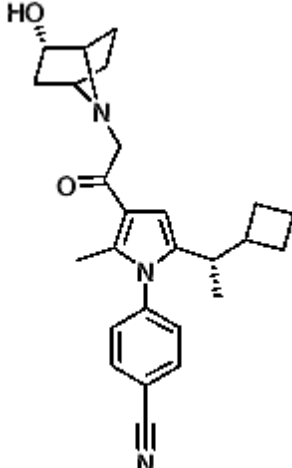
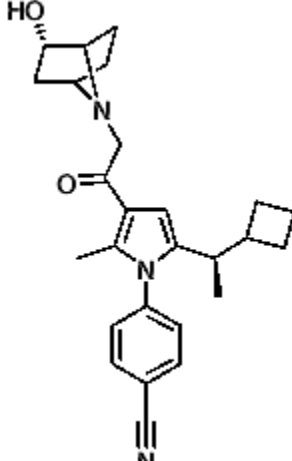
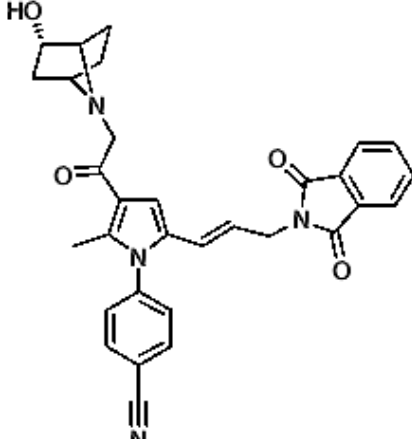
|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 114B |    | 115B |    |
| 116B |   | 117B |   |
| 118B |  | 119B |  |

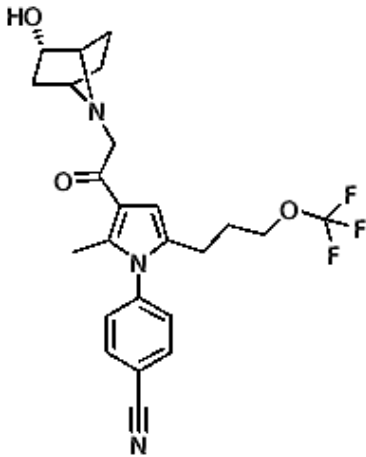
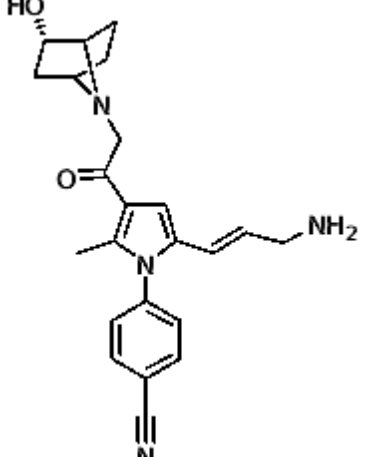
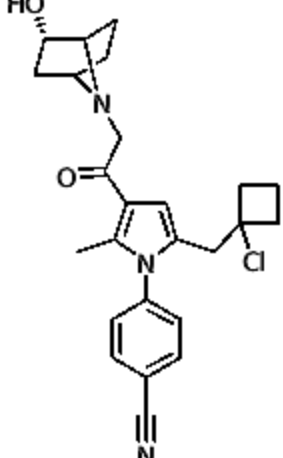
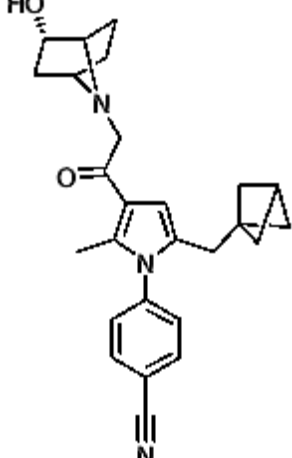
|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 120B |    | 121B |    |
| 122B |   | 124B |   |
| 125B |  | 126B |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 127B |    | 128B |    |
| 129B |   | 130B |   |
| 131B |  | 132B |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 133B |    | 134B |    |
| 135B |   | 136B |   |
| 137B |  | 138B |  |
| 139B |  | 140B |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 141B |    | 142B |    |
| 143B |   | 144B |   |
| 145B |  | 146B |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 147B |    | 148B |    |
| 149B |   | 150B |   |
| 151B |  | 153B |  |

|      |                                                                                    |      |                                                                                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 155B |   | 156B |   |
| 157B |  | 158B |  |

o una sal, solvato o clatrato de este farmacéuticamente aceptable.

29. Una composición farmacéutica que tiene actividad inhibidora de USP14, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.