

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. 7202 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de abril de 2023.

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. 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 reivindicación 1 ha sido modificada para incorporar las limitaciones de la reivindicación 12, la cual ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial. En vista de la eliminación de la reivindicación 12, las reivindicaciones 13 y 29 han sido modificadas para corregir la dependencia de las mismas.
- Las reivindicaciones 1, 14, 15 y 28 (nuevas reivindicaciones 1, 14, 15 y 29 debido a la nueva numeración) han sido eliminadas para eliminar el término “*solvato*”.
- Las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 15, 16, 26 y 27 (nuevas reivindicaciones 1, 3, 11, 12, 15, 17, 27 y 28 debido a la nueva numeración) han sido modificadas para eliminar la expresión “*opcionalmente sustituido*”.

- Se han adicionado nuevas reivindicaciones: las reivindicaciones 2 y 16. Estas reivindicaciones están dirigidas a los sustituyentes mencionados en cada una de las reivindicaciones 1 y 15, respectivamente y cuentan con pleno sustento a lo largo de la Descripción de la presente solicitud.

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.

2. Claridad de las reivindicaciones

i) El Examinador manifiesta que las reivindicaciones 1, 14, 15 y 28 el término: “*solvato*” no tienen sustento en la descripción. Se sugiere eliminarlo de dichas reivindicaciones porque no se encuentran soportados en la solicitud.

En relación con lo anterior, me permito señalar que el término “*solvato*” ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 16, 26 y 27, las expresiones: “*opcionalmente*” y “*uno o más*”, 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.

Con referencia al término “*opcionalmente*”, me permito manifestar que el mismo ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente documento. Por lo que considero superadas las objeciones al respecto.

Ahora bien, en cuanto a la expresión “*uno o más*”, contrario a lo establecido por el señor Examinador, dicha expresión no hace opcionales las características que lo preceden, por el contrario, dicha expresión es ampliamente conocida en el ámbito de patentes, y cualquier persona medianamente versada en la materia comprendería el alcance de la misma. Se le recuerda al Examinador que este término no puede ser examinado como independiente y aislado en las reivindicaciones sino en el contexto general de la invención que en este caso está directamente relacionado con el daño de la superficie o sustrato.

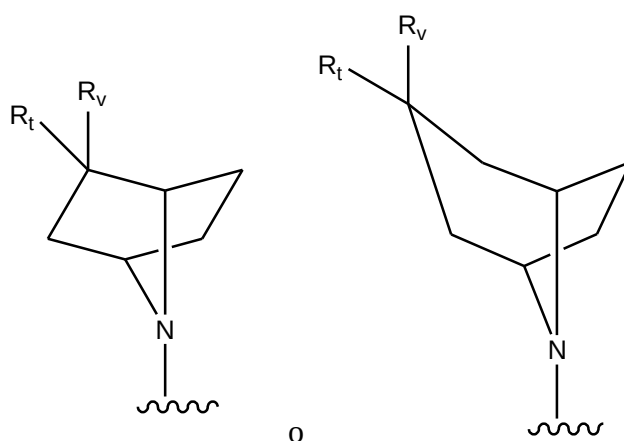
Además, me permito manifestar que este denota un mínimo restringiendo de cierta forma el alcance de las características, por ejemplo, en la reivindicación 1 se establece que el heterocíclico puede contener **uno o más heteroátomos**, es decir, ese establece una cantidad mínima de heteroátomos dentro de la fórmula química. Esto, permite definir una de las características concretas en la invención. En este sentido, dicha expresión al ser tomada en conjunto con los sustituyentes definidos y junto el contexto de la invención, resultan la mejor manera de describir la invención.

Así las cosas, amablemente me permito solicitar a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto, ya que los términos aquí empleados son claros y permiten una comparación en detalle con el estado del arte cercano a la invención.

iii) El Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 24, 27, 30, no son concisas porque las definiciones de Z, R₁, R₂, R_{3b}, R_{3c}, R_d, R₄, R₅, 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, igualmente, menciona específicamente los posibles sustituyentes de acuerdo con los compuestos revelados y probados que se encuentran en la descripción.

Particularmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado de tal forma que las reivindicaciones se han limitado a un alcance razonable en vista del número significativo de ejemplos de compuestos que se encuentran comprendidos dentro del alcance de la solicitud.

Además, por ejemplo, la reivindicación 1 ahora se refiere a un compuesto que tiene la estructura (Ib) que comprende un grupo 1H-indol central unido a un anillo de fenilo en el átomo de nitrógeno y que tiene una única sustitución en la posición -para. Además, el grupo indol se sustituye en otros cuatro lugares específicos. Por otro lado, el sustituyente carbonilo está unido además a un grupo Z que está limitado a las dos estructuras mostradas en la reivindicación 1 y a continuación enseñadas:



De lo anterior, es posible inferir que los compuestos ahora reclamados restringen el alcance de la invención, ya que una parte significativa de la molécula ha sido específicamente limitada. Adicionalmente, por ejemplo, la reivindicación 15, se encuentra dirigida a la estructura (III) que comprende un grupo pirrol central y grupos Z específicos, que de igual forma tienen un alcance igualmente limitado.

En este punto, es importante señalar que el grupo Z, que distingue la estructura reivindicada del estado de la técnica, está limitado a dos estructuras específicas en la reivindicación 1 y a seis estructuras específicas en la reivindicación 15. Dado que la característica distintiva de las reivindicaciones está específicamente restringida en las reivindicaciones independientes, el alcance de las reivindicaciones dependientes, de igual forma ha sido delimitado.

Ahora bien, en cuanto a restringir la invención a radicales específicos sustentados en los ejemplos, sería una restricción completamente indebida en cuyo caso la invención quedaría reducida a los ejemplos de la invención y no al concepto inventivo desarrollado por los inventores, y con la gravedad de que su valor jurídico en eventuales escenarios de infracción sería prácticamente nulo.

En este sentido, el Instructivo de patentabilidad establece que, para determinar la generalización de una invención, el examinador debe basarse en **todo el contenido de la descripción en conjunto con los ejemplos descritos.**

*“El examinador debe tener en cuenta **todo el contenido de la descripción**, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, **mediante ejemplos** debe verificar si con ellos se puede **establecer la generalización** de las reivindicaciones, **con base en la información suministrada en la descripción**, y/o usando los métodos de rutina o análisis; en caso negativo el examinador debe concluir que las reivindicaciones no tienen soporte en la descripción, puede el examinador invitar al solicitante para que explique cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado, de lo contrario el examinador debe invitar al solicitante para que restrinja la reivindicación”. Negrilla fuera de texto*

Por otra parte, en el siguiente extracto del instructivo también se establece que los ejemplos son **realizaciones particulares** de la invención que sirven **para ilustrar** al versado en la materia la mejor manera de llevar a la práctica la invención. Es claro entonces que los ejemplos no deben considerarse de ninguna manera como **limitativos** de la materia reivindicada como erróneamente asume su despacho.

*En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los **ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar** la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona. Negrilla fuera de texto*

En conclusión, con la información de los compuestos descritos a lo largo de toda la descripción y aquellos descritos en los ejemplos de la invención, se puede llegar a la conclusión de que la invención **si está dirigida a una justa generalización** de la materia reivindicada y que el versado en la materia podría ejecutar la invención de manera clara son la necesidad de llevar a cabo experimentación exhaustiva.

En este orden de ideas, atentamente solicito a ese Despacho considerar las modificaciones realizadas y remover las objeciones establecidas por el Examinador, ya que los sustituyentes ahora establecidos en las reivindicaciones corresponden a aquellos mostrados por los compuestos revelados y probados en la descripción de la invención.

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.

3. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 2-14 no son inventivas en vista de D1 y D3. De igual forma ocurre con las reivindicaciones 15, 16-27 a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

No obstante, si bien el Examinador identifica diferencias entre la invención definida en las reivindicaciones independientes 1 y 15 que le atribuyen nivel inventivo a la solicitud, el Examinador asevera que no hay evidencia que dichas diferencias proporcionen nivel inventivo a la solicitud. Además, el Examinador señala que si bien algunos ejemplos de los compuestos reivindicados en la presente solicitud presentan datos relevantes de IC₅₀, sin embargo, a pesar de las precisiones presentadas en el capítulo reivindicatorio, aún se reclaman compuestos derivados de 1H-pirrol o 1H-indol sustituidos como inhibidores de USP14, bastante generales, hay una amplia cantidad de alternativas de compuestos que es especulativo afirmar que todos los compuestos tendrán las mismas ventajas de los pocos compuestos a los que se refiere el solicitante en su respuesta, por lo tanto, los compuestos reivindicados carecen de nivel inventivo puesto que presentan el mismo grupo farmacofórico de los compuestos de D1 y D3.

Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones 15 a 29, el Examinador asegura que aún persiste la falta de nivel inventivo y si bien hay una diferencia en la posición del nitrógeno en este tipo de anillos, el documento D2 ya mencionaba compuestos con un anillo central de pirrol unido a un anillo fenilo, específicamente, D2 se refiere a compuestos, composiciones y métodos para la inhibición de USP14, la mejora de la actividad de proteasoma y el tratamiento de proteinopatías, donde dichos compuestos pueden tener como núcleo central un anillo de pirrol y un sistema de sustituciones muy similar al de los compuestos de la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones continúan careciendo de nivel inventivo.

ii) En respuesta a los argumentos del Examinador, me permito presentar los siguientes argumentos:

A. Objetivo de la Presente Invención

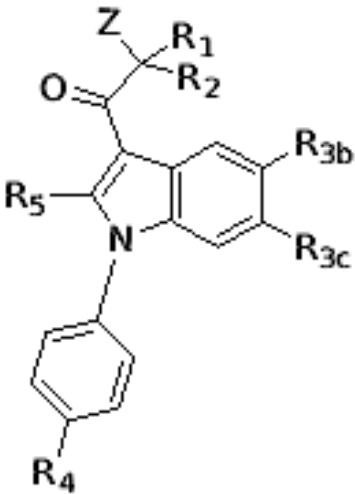
En primer lugar, me permito manifestar que la presente invención se encuentra dirigida a compuestos inhibidores de USP14. Así, con fines aclaratorios, me permito resaltar que USP14 es una enzima que está implicada en una amplia gama de enfermedades, incluido el cáncer.

En consecuencia, el descubrimiento de nuevos inhibidores de USP14 proporciona el efecto técnico necesario para asegurar y demostrar que, por ejemplo, los compuestos reivindicados por la presente solicitud son inventivos.

Así las cosas, como se muestra en la Tabla 4 del Ejemplo 5A (página 188) y en la Tabla 5 del Ejemplo 57B (página 398) de la Solicitud internacional PCT/US2019/039600 (WO 2020/006296), un número significativo de los compuestos reivindicados demostraron una fuerte unión a USP14, estableciendo así el efecto técnico que respalda el nivel inventivo de los compuestos reivindicados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta.

Además de lo anterior y de las divulgaciones de la descripción, las cuales, al aparecer, no son plenamente comprendidas por el Examinador, a continuación me permito mostrar datos específicos que permiten una comparación directa entre los compuestos reivindicados que tienen anillos heterocíclicos con puente en la posición Z y compuestos comparables que se diferencian solo por tener anillos heterocíclicos monocíclicos en la posición Z. Estos datos establecen el efecto técnico inventivo de los anillos heterocíclicos puenteados en la posición Z que se mencionan anteriormente.

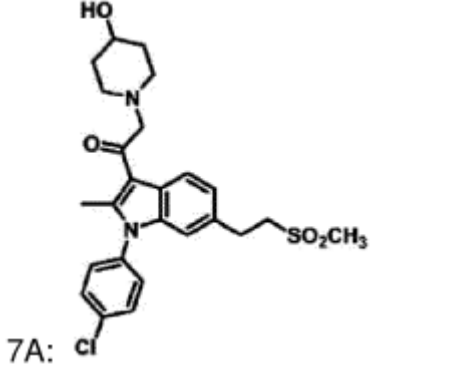
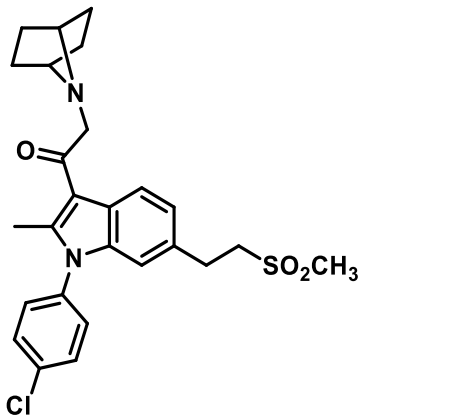
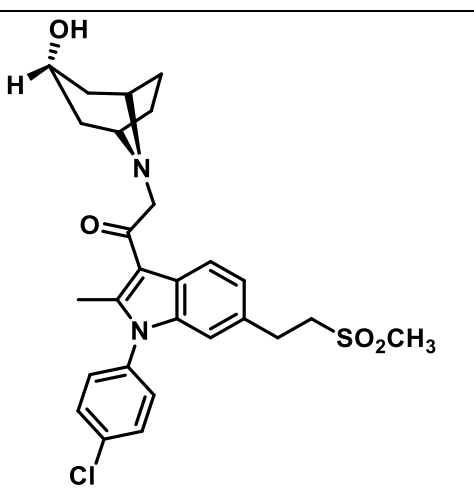
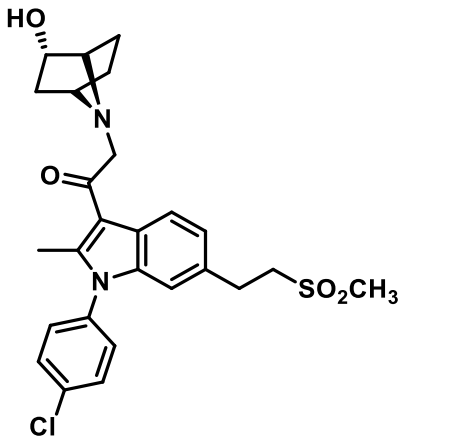
La siguiente tabla 1 compara directamente los compuestos que comprenden un hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)₂SO₂CH₃ en la posición R_{3c}. En consecuencia, estos compuestos solo difieren con respecto a la estructura de los anillos heterocíclicos en la posición Z de la estructura Ib mostrada a continuación:



Estructura Ib de la presente invención

Tabla 1. Compuestos que comprenden un hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)₂SO₂CH₃ en la posición R_{3c}

Estructura del compuesto	Número de la estructura	IC ₅₀ (uM)	Categoría
--------------------------	-------------------------	-----------------------	-----------

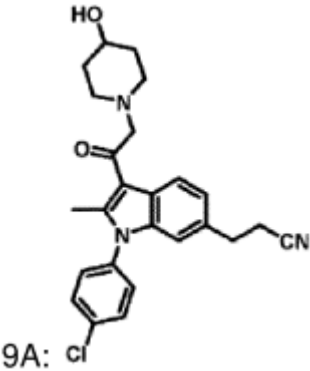
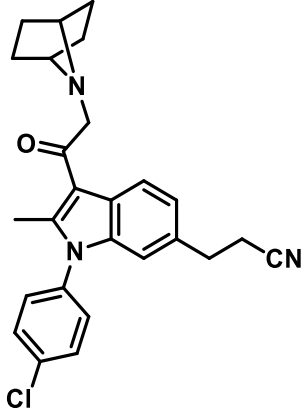
 7A: <chem>Clc1ccc(cc1)n2c(c3cc(C)cc3c2C(=O)CN4CC(O)CC4)CCS(=O)(=O)C</chem>	7A	0.017	III
 <chem>Clc1ccc(cc1)n2c(c3cc(C)cc3c2C(=O)CN4C5C=CC6C5C=C4C6)CCS(=O)(=O)C</chem>	1A	0.0051	III
 <chem>Clc1ccc(cc1)n2c(c3cc(C)cc3c2C(=O)CN4[C@H]5C=CC6C5C=C4C6O)CCS(=O)(=O)C</chem>	4A	0.014	III
 <chem>Clc1ccc(cc1)n2c(c3cc(C)cc3c2C(=O)CN4[C@H]5C=CC6C5C=C4C6O)CCS(=O)(=O)C</chem>	6A	0.014	III

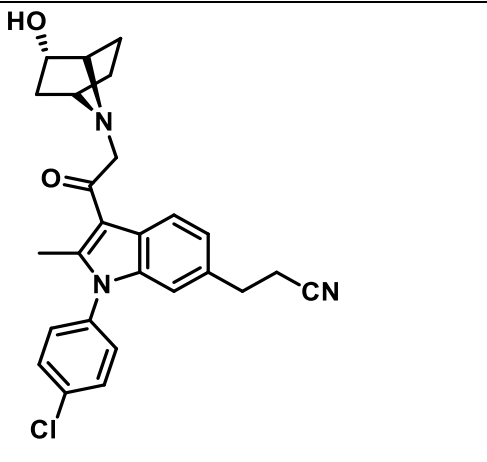
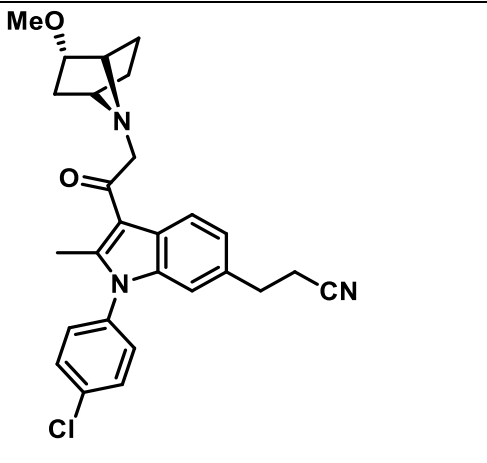
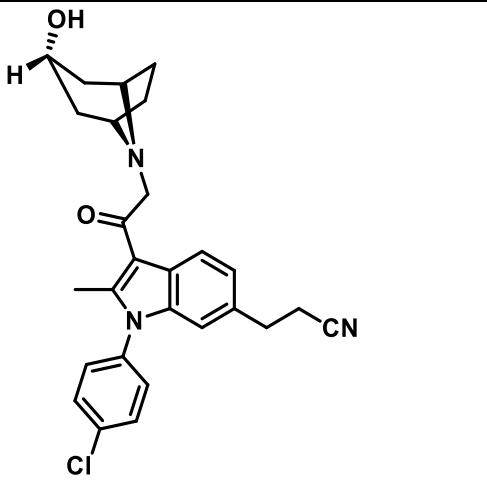
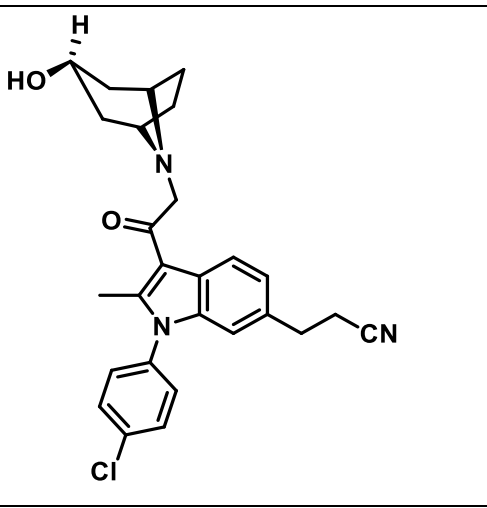
Así, tal como se muestra en la tabla 1 anteriormente mostrada, el valor IC₅₀ para el **Compuesto 7A** que tiene un anillo heterocíclico monocíclico en la posición Z fue de 0,017.

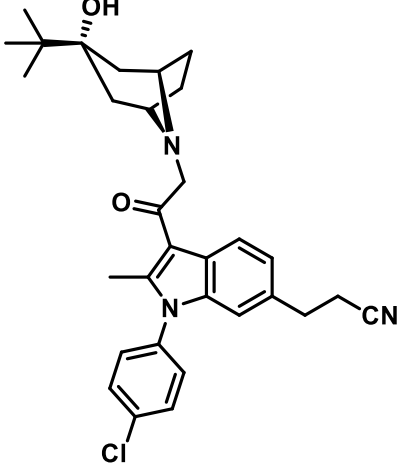
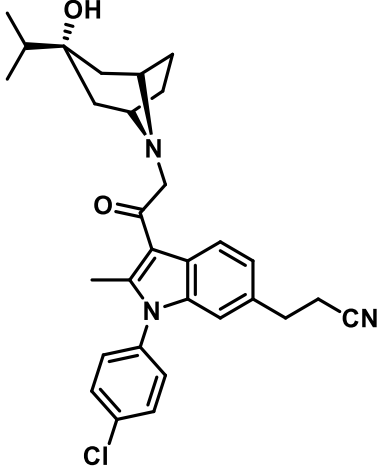
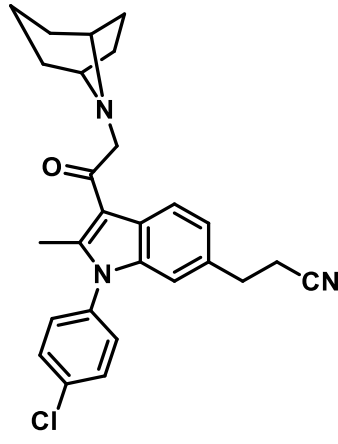
Tal valor da como resultado que el Compuesto 7A se clasifique como un compuesto de **Categoría III, que abarca los inhibidores más efectivos.** No obstante, tal y como se evidencia en la tabla 1, **todos los compuestos que tienen un anillo heterocíclico con puente en la posición Z y que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas, demostraron una inhibición superior a la del Compuesto 7A,** siendo todos estos compuestos inhibidores de Categoría III de igual modo, pero con un grado de eficiencia mayor.

Ahora bien, por otro lado, la siguiente tabla compara directamente los compuestos que tienen hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)₂CN en la posición R_{3c}, en donde estos compuestos solo difieren con respecto a la estructura de los anillos heterocíclicos en la posición Z.

Tabla 2. Compuestos que comprenden hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)₂CN en la posición R_{3c}

Estructura del compuesto	Número de la estructura	IC ₅₀ (uM)	Categoría
	9A	0.24	I
	8A	0.027	III

	10A	0.031	III
	15A	0.031	III
	20A	0.13	I
	21A	0.07	II

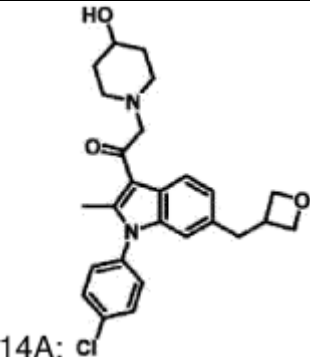
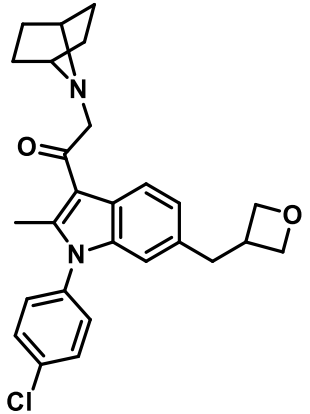
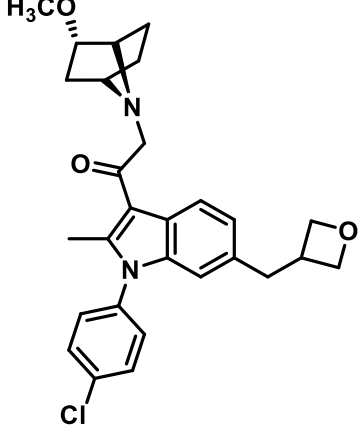
	31A	0.13	I
	32A	0.094	II
	33A	0.043	III

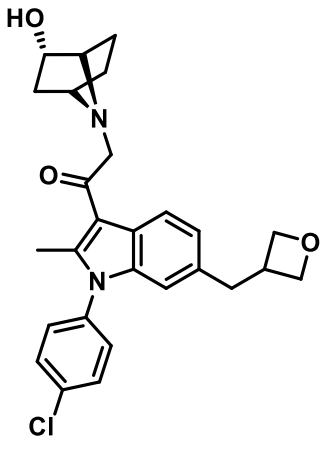
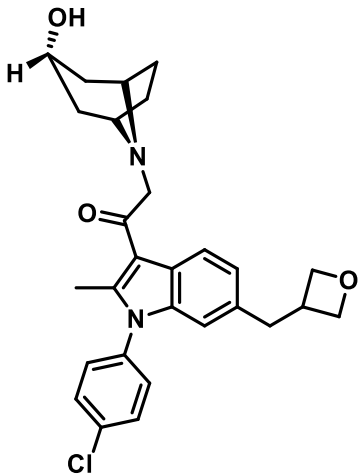
En este sentido, tal y como se muestra en la tabla 2, el valor IC₅₀ para el Compuesto 9A que tiene un anillo heterocíclico monocíclico en la posición Z fue 0,24. Tal valor da como resultado que el Compuesto 9A se clasifique como un compuesto de **Categoría I, que abarca los inhibidores menos efectivos**. Además, cada compuesto que tiene un anillo heterocíclico con puente en la posición Z y que se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones aquí adjuntas, **demostró una inhibición superior que el Compuesto 9A**. Por otro lado, el anillo heterocíclico con puente en la posición Z dio como resultado que los compuestos 8A, 10A, 15A y 33A fueran compuestos de Categoría III, que fueron los inhibidores más efectivos. No obstante, un resultado en el que un inhibidor de Categoría I relativamente inferior, tal como el Compuesto 9A, pudiese modificarse en la posición Z podría eventualmente ser posible, pero la obtención del mismo requeriría modificaciones estructurales que no habrían sido predecibles para un experto en la materia de forma obvia

como el Examinador lo menciona. Por consiguiente, los datos presentados en las tablas anteriores demuestran claramente el efecto técnico inventivo de los compuestos de las presentes reivindicaciones.

Finalmente, y con el propósito de ahondar los resultados anteriormente expuestos, me permito presentar la siguiente tabla 3 que compara directamente los compuestos que tienen hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)-oxetano en la posición R_{3c}, en donde estos compuestos solo difieren con respecto a la estructura de los anillos heterocíclicos en la posición Z.

Tabla 3. Compuestos que tienen hidrógeno en las posiciones R₁, R₂ y R_{3b}; cloro en la posición R₄; metilo en la posición R₅; y -(CH₂)-oxetano en la posición R₃

Estructura del compuesto	Número de la estructura	IC ₅₀ (uM)	Categoría
	14A (no-punteado)	0.088	II
	11A	0.037	III
	12A	0.062	II

	13A	0.029	III
	22A	0.053	II

De esta forma, como se muestra en la tabla 3, el valor IC₅₀ para el Compuesto 14A que tiene un anillo heterocíclico monocíclico en la posición Z fue 0,088. Tal valor de igual forma proporciona como resultado que el Compuesto 14A se clasifique como un compuesto de Categoría II, que corresponde a la categoría intermedia de inhibidores. Ahora bien, todos los compuestos que tiene un anillo heterocíclico con puente en la posición Z y que se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones de esta solicitud demostraron una inhibición superior que el Compuesto 14A. Además, el anillo heterocíclico con puente en la posición Z dio como resultado que los compuestos 11A y 13A fueran compuestos de Categoría III, que fueron los inhibidores más efectivos.

En este sentido, un resultado en el que un inhibidor de Categoría II, tal como el Compuesto 14A, pudiese modificarse en la posición Z dando así como resultado estructuras inhibidores de Categoría III más efectivos, simplemente no habría sido predecible para un experto en la materia y más aún tras analizar los datos presentados en la tabla anterior que demuestran claramente el efecto técnico inventivo de los compuestos de las presentes reivindicaciones. Ahora bien, si dicha persona versada en la materia hubiese estado motivada a realizar semejantes modificaciones, lo habría hecho basándose en las enseñanzas de esta invención, lo que en el ámbito de patentes se conoce como “*análisis hindsight*” lo que corresponde a una metodología no aceptada.

Así las cosas, los datos presentados en las tablas anteriores muestran que la modificación en la posición Z, para reemplazar el anillo heterocíclico monocíclico con un anillo heterocíclico con puente, dan como resultado que muchos de los compuestos reivindicados **sean inhibidores de USP14 superiores en comparación con los compuestos que tienen un anillo heterocíclico monocíclico en la posición Z.** Tal resultado no habría sido predecible antes del descubrimiento y divulgación de la presente solicitud.

B. La presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de D1

La referencia D1 es citada dentro del oficio Técnico No. 7202 porque describe los compuestos de Fórmula (III) y (V), los cuales tienen estructuras centrales que comprenden anillos de 1H-indol.

No obstante, partiendo de las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, la referencia D1 no proporciona a los expertos en la materia ninguna orientación hacia el anillo N-heterocíclico con puente específico requerido por las reivindicaciones aquí adjuntas. Los heterociclos incluyen anillos fusionados, anillos espiro y anillos con puente, y no hay ninguna descripción en la referencia D1 que hubiera dirigido a una 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, mucho menos el anillo N-heterocíclico con puente específico requerido por esta solicitud.

En vista de ello, es claro que el Examinador ha basado sus argumentos en un razonamiento retrospectivo ya que la referencia **D1 no revela ningún anillo heterocíclico con puente para la posición Z y, de hecho, la única revelación de heterociclos en la posición Z son anillos monocíclicos.** Por esta razón, me permito resaltar que las reivindicaciones de esta solicitud son inventivas sobre las enseñanzas de la referencia D1.

Además, los datos divulgados en la descripción de la presente solicitud y aquellos revelados por D1 permiten una comparación directa entre los compuestos reivindicados y los compuestos divulgados en la referencia D1. La comparación de datos establece la superioridad de los compuestos reivindicados, lo que respalda el efecto técnico inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud.

Es más, en este punto es importante resaltar que la solicitud internacional PCT/US2019/039600 (WO 2020/006296) divulga datos de inhibición de USP14 para compuestos que se encuentran en las limitaciones y alcance de las reivindicaciones 1-14, a partir de la página 188, Ejemplo 5A, Tabla 4 y para compuestos que se encuentran en el alcance de las reivindicaciones 15-29, a partir de la página 398, Ejemplo 57B, Tabla 5.

Concretamente, en las tablas 4 y 5 a continuación desglosadas, me permito resaltar que los compuestos de la categoría "III" demostraron una IC₅₀ inferior a 0.05 micromolar, los compuestos de categoría "II" demostraron una IC₅₀ entre 0,05 y 0,1 micromolar y los compuestos de categoría "I" demostraron una IC₅₀ superior a 0,1 micromolar, **CORROBORANDO que los compuestos de la presente solicitud, en comparación con aquellos de D1, son más efectivos:**

Tabla 4. Comparación entre los compuestos de las reivindicaciones 1-14 vs. D1

Categoría	Compuestos de las reivindicaciones 1-14	Referencia D1 (WO 2015/073528)
I	> 0.1 µM (6 compuestos)	> 5 µM (41 compuestos)
II	0.05 µM a 0.1 µM (7 compuestos)	0.5 µM to 5 µM (26 compuestos)
III	< 0.05 µM (19 compuestos)	< 0.5 µM (110 compuestos)

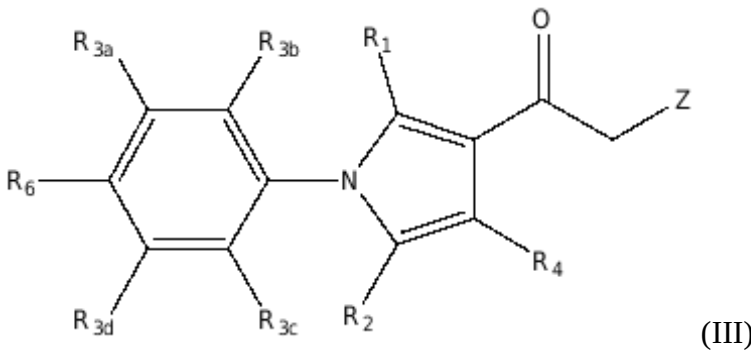
Tabla 5. Comparación entre los compuestos de las reivindicaciones 15-29 vs. D1

Categoría	Compuestos de las reivindicaciones 15-29	Referencia D1 (WO 2015/073528)
I	> 0.1 µM (28 compuestos)	---
II	0.05 µM a 0.1 µM (67 compuestos)	---
III	< 0.05 µM (50 compuestos)	---

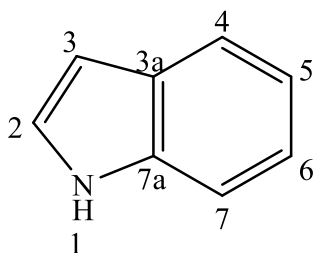
En este sentido, tal y como se evidencia en la tabla 4, los compuestos de la referencia D1 se definen por al menos un orden de magnitud menos de inhibición que los compuestos reivindicados. Por ejemplo, los compuestos de categoría II de las reivindicaciones 1-14 de esta solicitud demostraron una mejora 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 tiene actividad < 0,05 µM (19 compuestos). Por lo tanto, un experto en la materia apreciaría que los datos comparativos divulgados en la presente solicitud y en la referencia D1 establecen que los compuestos reivindicados por esta solicitud son inhibidores significativamente mejorados en comparación con los compuestos de la referencia D1.

Ahora bien, como se explicará a continuación en relación con las reivindicaciones 15-29, la referencia D1 no describe ni sugiere ningún compuesto que sea comparable en estructura a los compuestos de estas reivindicaciones objetadas por el Examinador y que ahora han sido de igual forma modificadas. Por lo tanto, la tabla 5 no contiene ninguna entrada de datos para la referencia D1. Sin embargo, y pese a que no existe punto de comparación en los compuestos de D1 con aquellos enseñados por las reivindicaciones 15-29, me permito establecer que 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.

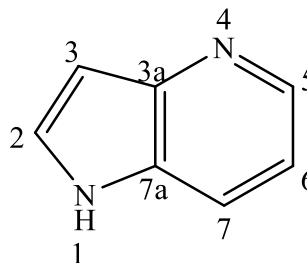
Sin perjuicio de lo anterior, nuevamente me permito aclarar al Examinador que la reivindicación 15 de la presente solicitud, se refiere a compuestos que tienen la fórmula (III):



En donde es claro que estos compuestos incluyen un anillo central de pirrol unido a un anillo de fenilo mientras que 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-pirrolo[3,2-b]piridina (compuestos de fórmula (IV)). Estas estructuras centrales se muestran a continuación:



1H-indol

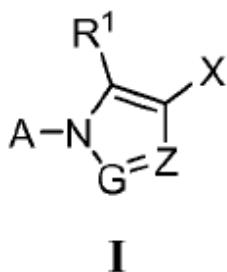


1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Así las cosas, 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 15-29 de la presente solicitud. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

C. La presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de D2

En cuanto a D2, me permito manifestar que dicho documento es citado porque según el Examinador, revela compuestos que se encuentran dentro del alcance de la fórmula I (que se muestra a continuación):



Particularmente, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que los compuestos de la referencia D2 son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados por esta solicitud, ya que específicamente para alcanzar los compuestos de las presentes reivindicaciones, el sustituyente X debe ser carbonilo-Y e Y debe ser CH₂-N-heterociclilo. Sin embargo, el heterociclilo se define en la página 19 de la descripción de D2 en donde se incluyen anillos monocíclicos, bicíclicos (que pueden estar fusionados o espirocíclicos) y tricíclicos.

En este sentido, la referencia D2 no describe ni sugiere el anillo N-heterocíclico con puente específico requerido por las reivindicaciones de la presente invención. De hecho, **D2 no proporciona al experto en la materia ninguna guía para incorporar el efecto técnico provocado por los heterociclos puenteados requeridos por las reivindicaciones modificadas.** 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 con puente**, particularmente porque ninguno de los ejemplos en D2 incluye un grupo Z policíclico, y mucho menos el anillo N-heterocíclico con puente específico requerido por las reivindicaciones (ver los grupos Y revelados en la página 42 de la descripción de D2). Es más, **D2 revela que todos los grupos Y son anillos monocíclicos sin puente.**

Así las cosas, la referencia D2 simplemente no habría proporcionado al experto en la materia ninguna guía hacia el anillo N-heterocíclico con puente de la presente solicitud. Además, los datos divulgados en la descripción de esta invención y en la referencia D2 permiten una comparación directa entre los compuestos en donde se establece la superioridad de los compuestos reivindicados por esta solicitud, lo que respalda el efecto técnico inventivo de las reivindicaciones modificadas.

Es más, nuevamente me permito señalar que las tablas 6 y 7 a continuación muestran la superioridad de los datos comparativos de los compuestos ahora reivindicados en esta invención, con respecto a D2:

Tabla 6. Comparación entre los compuestos de las reivindicaciones 1-14 vs. D2

Categoría	Compuestos de las reivindicaciones 1-14	Referencia D2 (WO 2011/094545)
I	> 0.1 µM (6 compuestos)	Todos los 14 compuestos
II	0.05 µM a 0.1 µM (7 compuestos)	0
III	< 0.05 µM (19 compuestos)	0

Tabla 7. Comparación entre los compuestos de las reivindicaciones 15-29 vs. D2

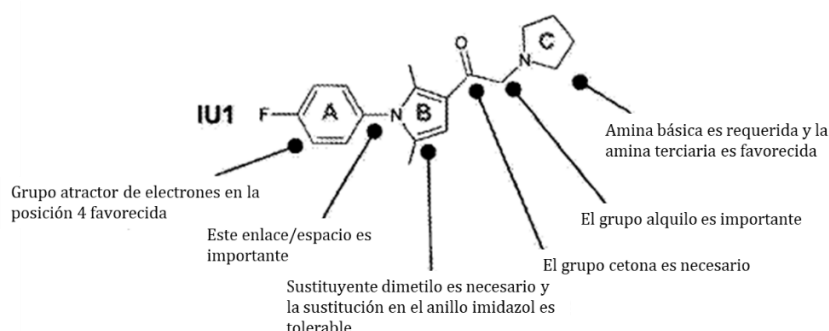
Categoría	Compuestos de las reivindicaciones 15-29	Referencia D2 (WO2011/094545)
I	> 0.1 µM (28 compuestos)	Todos los 14 compuestos
II	0.05 µM a 0.1 µM (67 compuestos)	0
III	< 0.05 µM (50 compuestos)	0

Así, como se evidencia 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 IC₅₀ de USP14 por debajo de una concentración de 0,6 micromolar. Por lo tanto, **los datos comparativos divulgados en la presente solicitud y en la referencia D2 indican que los compuestos reivindicados son inhibidores significativamente mejorados en comparación con los compuestos de D2.**

Estos datos comparativos establecen así un efecto técnico suficiente para sustentar el nivel inventivo de las reivindicaciones. Por lo tanto, atentamente, solicito retirar las objeciones al respecto, así como considerar en detalle no sólo las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio, sino los argumentos aquí expuestos.

D. La presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de D3

Finalmente, en cuanto a D3, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que D3 no describe ni sugiere ninguna estructura general o compuesto específico que sea relevante para la estructura de la Fórmula (Ib) de las reivindicaciones 1-14 de esta solicitud. De hecho, las estructuras que se muestran en la página 19211 de la referencia D3 comprenden pirrol en la posición del anillo B, mientras que las estructuras de las reivindicaciones 1-14 de la presente solicitud comprenden un anillo de 1H-indol en la posición equivalente (Ver la estructura IU1 de D3, por ejemplo, que se reproduce a continuación):



Estructura IU1 de D3

Entonces, tal y como se puede observar, la referencia D3 revela que se prefiere una amina terciaria en la posición del anillo C, el cual es un anillo de 6 miembros y no de 5 miembros a diferencia de la presente invención.

Concretamente, la página 19211, columna de la izquierda de D3 establece: *"Encontramos que la piperidina (amina de seis miembros) era un poco más potente que la pirrolidina (amina de cinco miembros)"*. Este descubrimiento condujo a la estructura IU1-47, que se afirmó que tenía un valor IC_{50} de 0,6 μM , lo cual no es suficiente para motivar al experto en la materia a seleccionar un anillo N-heterocíclico con puente de 6 a 12 miembros como variable Z requerido por las reivindicaciones de la presente solicitud. De hecho, la referencia D3 también menciona en la página 19211 que se probaron 49 variaciones de IU1-47 y *"ninguna mejoró apreciablemente en sus propiedades"* en comparación con IU1-47. Por lo tanto, los autores de la referencia D3 simplemente no pudieron mejorar la estructura del compuesto IU1-47, lo que habría desalentado cualquier modificación adicional a una persona versada en la materia y más aun teniendo la expectativa de que los compuestos presentaran un efecto técnico como el aquí evidenciado. En vista de ello, la clase de compuestos reivindicados por la presente invención debe considerarse una mejora inesperada en este campo.

Además, con referencia a las tablas presentadas en los anteriores literales, los compuestos reivindicados demuestran una inhibición superior en comparación con IU1-47 de D3, y para la mayoría de los compuestos, al menos un orden de magnitud de mejor inhibición.

Estos datos comparativos establecen así un efecto técnico suficiente para sustentar el nivel inventivo de las reivindicaciones. Por lo tanto, respetuosamente me permito solicitar el retiro de las objeciones sobre la referencia D3.

iii) En este sentido, si el argumento para determinar o concluir la obviedad de los compuestos reivindicados es que cualquier persona versada en la materia se hubiera sentido motivada a encontrar enseñanza alguna en dichos documentos para obtener los compuestos de esta solicitud, ningún compuesto de síntesis química podría ser patentable ya que el análisis de nivel inventivo simplemente se reduciría a que el desarrollo de un compuesto químico corresponde a una investigación común que cualquier experto podría derivar tras la lectura de documentos que se encuentran dentro del área técnica de esta invención. Esto es claramente un análisis simplista y totalmente errado ya que la obviedad de una invención debe basarse en las enseñanzas específicas del estado de la técnica tal como lo establece el instructivo de patentabilidad en el siguiente extracto de nivel inventivo del método problema-solución:

“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”

“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva” (negrilla fuera de texto)

Esto simplemente no ocurre en el análisis que lleva a cabo el Examinador ya que este solo se limita a concluir la obviedad de la invención pasando por alto el efecto técnico proporcionado por los compuestos de la presente solicitud y sus diferencias estructurales con respecto a los documentos citados, lo cual corresponden a apreciaciones personales del Examinador que no se basan en las enseñanzas específicas de dichos documentos como debería haber ocurrido.

En este orden de ideas, en un juicioso examen de nivel inventivo el Examinador debería demostrar porque los documentos citados le hubieran indicado de forma obvia a un versado en la materia como modificar los compuestos de D1 para llegar al patrón altamente específico reivindicado en la presente invención. Particularmente, los documentos D2 y D3 deberían indicarle al versado en la materia como llegar al elemento diferencial con la presente invención, de forma obvia.

En consecuencia, el hecho de que un experto en la materia “pueda modificar las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado”, particularmente los sustituyentes de un compuesto químico, esto no significa que el experto en la materia modificaría de forma obvia la materia reivindicada y ahora definida con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que **NINGUNO DE LOS DOCUMENTOS CITADOS** sugieren las características concretas a modificar, ni mucho menos los efectos que éstas tendrían. Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva.

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

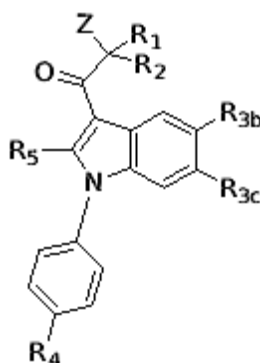
Atentamente,

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, o clatrato de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

cada uno de R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, 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} ;

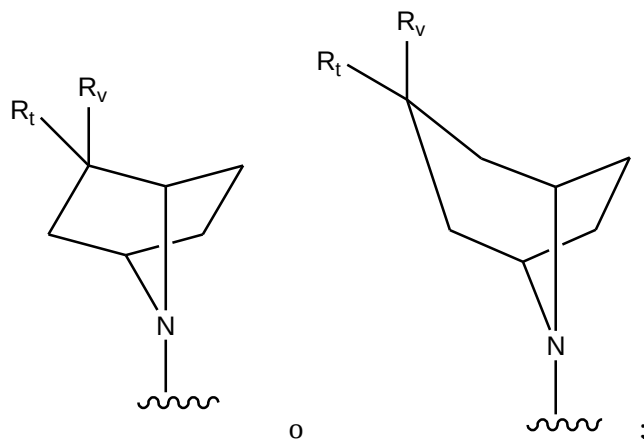
cada uno de R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , arilo C_4-C_{10} , halo, N_3 , OR_c , NR_dR_d , $C(O)OR_c$, NO_2 , CN , $C(O)R_c$,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

R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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 , $(\text{C}=\text{NR}_d)\text{R}_c$, 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;

Z es:



donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, 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 , $\text{C(O)NR}_d\text{R}_d$, $\text{NR}_d\text{C(O)R}_c$, $\text{NR}_d\text{S(O)}_n\text{R}_c$, $\text{N(R}_d)(\text{COOR}_c)$, $\text{NR}_d\text{C(O)C(O)R}_c$, $\text{NR}_d\text{C(O)NR}_d\text{R}_d$, $\text{NR}_d\text{S(O)}_n\text{NR}_d\text{R}_d$, $\text{NR}_d\text{S(O)}_n\text{R}_c$, $\text{S(O)}_n\text{R}_c$, $\text{S(O)}_n\text{NR}_d\text{R}_d$, OC(O)OR_c , $(\text{C}=\text{NR}_d)\text{R}_c$, 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;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ y heteroarilo de 4 a 12 miembros 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 que contiene uno o más heteroátomos de O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de Z, R₁, R₂, R_{3b}, R_{3c}, R₄ y R₅ está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, arilo C₄-C₁₀, halo, N₃, OR_c, NR_d R_d, C(O)OR_c, NO₂, 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.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde al menos uno de Z, R₁, R₂, R_{3b}, R_{3c}, R₄ y R₅ es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, OR_c, CN, S(O)_nR_c, 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.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de R₁ y R₂ es hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₄ es halo.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R₄ es Cl.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R₅ es metilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{3b} es hidrógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de R₁ y R₂ es hidrógeno;
R₄ es Cl;
R₅ es metilo; y
R_{3b} es hidrógeno.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{3c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, arilo C₄-C₁₀, halo, N₃, OR_c, NR_dR_d, C(O)OR_c, NO₂, 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, en donde

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

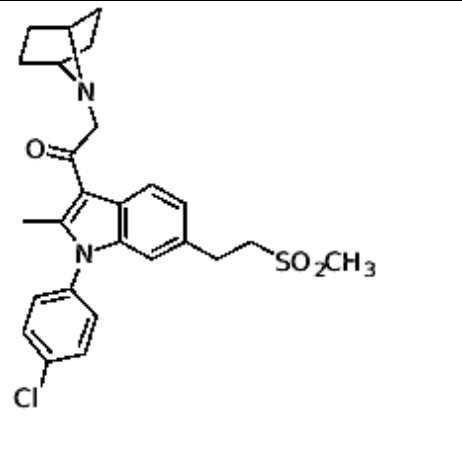
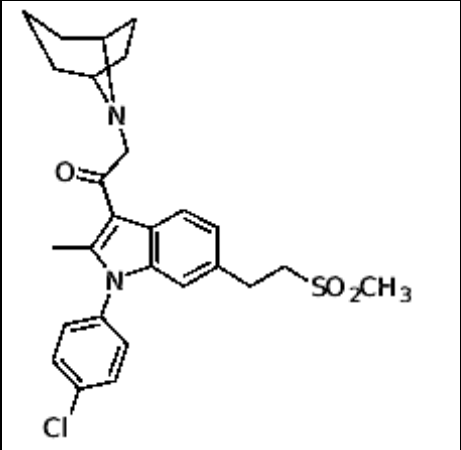
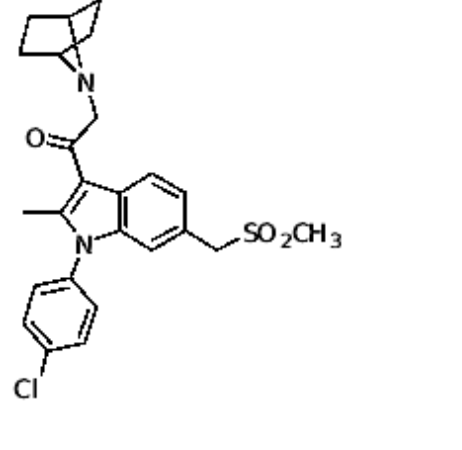
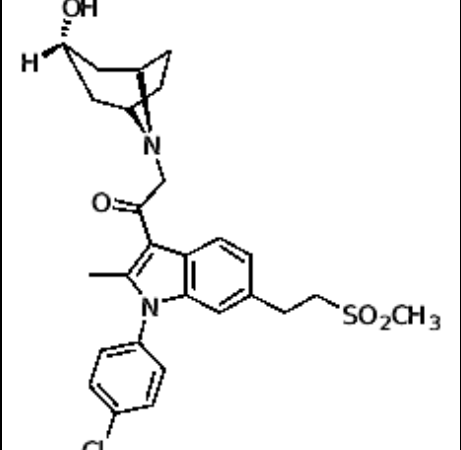
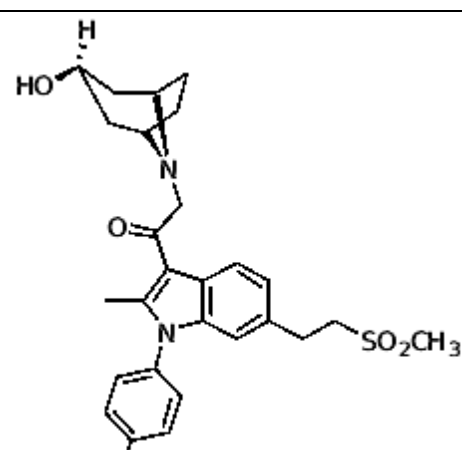
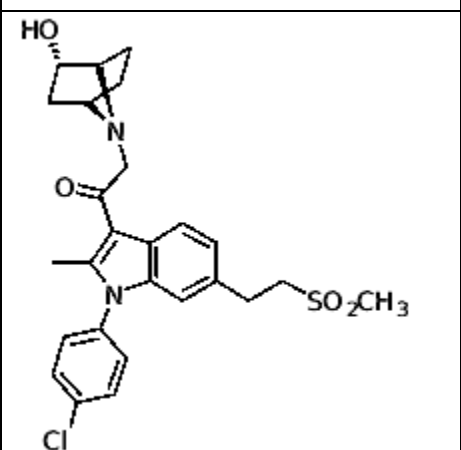
cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalqueno C_3-C_{12} , heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C_4-C_{10} y heteroarilo de 4 a 12 miembros 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 que contiene uno o más heteroátomos O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

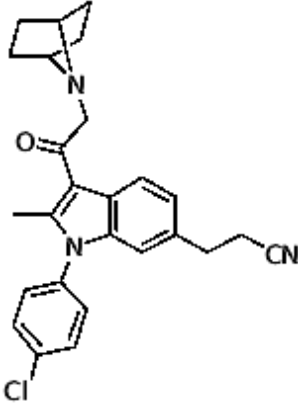
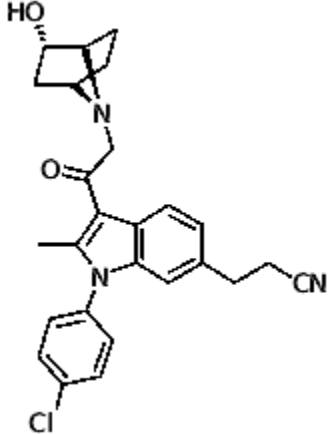
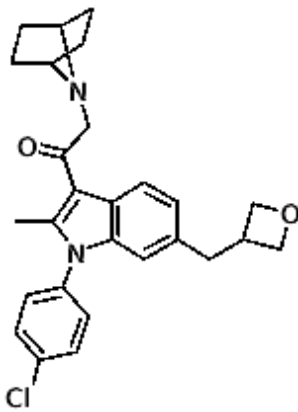
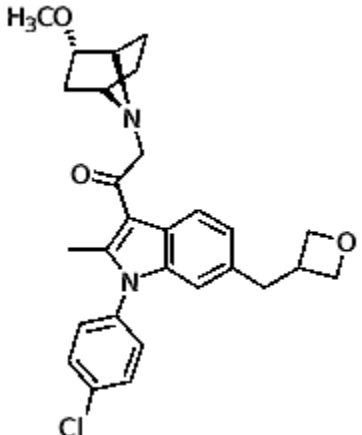
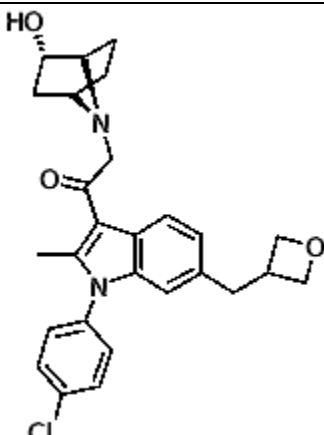
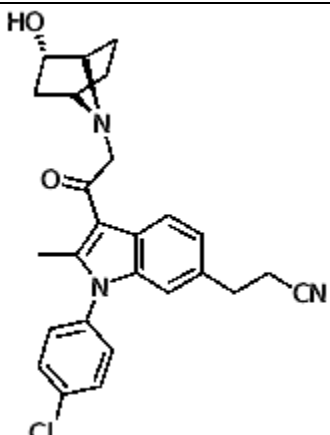
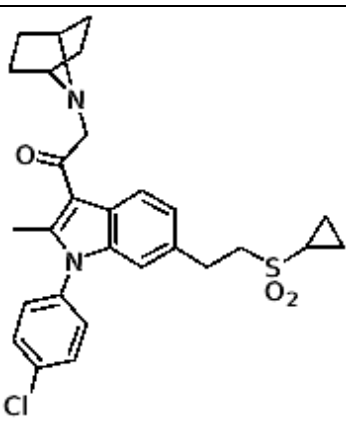
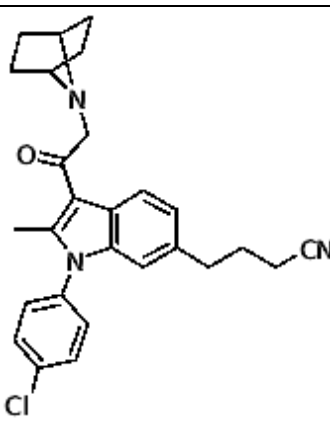
cada n es independientemente 0, 1 o 2.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{3c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} sustituido con CN; $S(O)_nR_c$, en donde R_c es alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{12} y n es 2; 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.

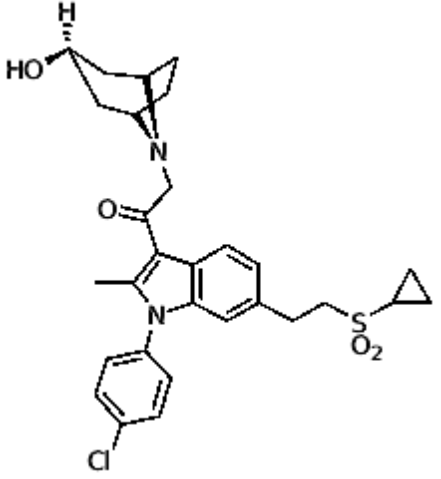
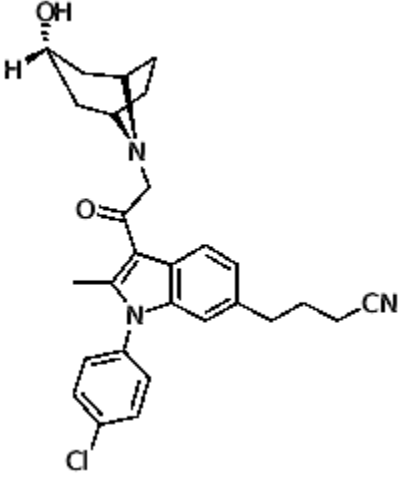
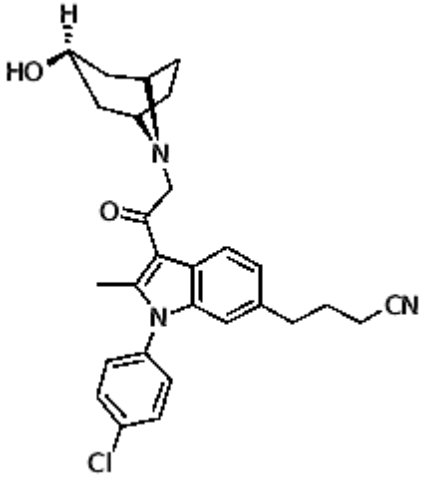
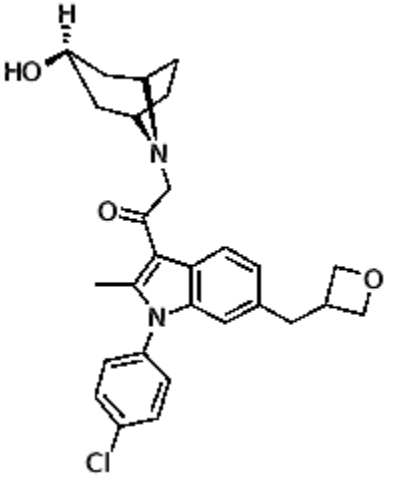
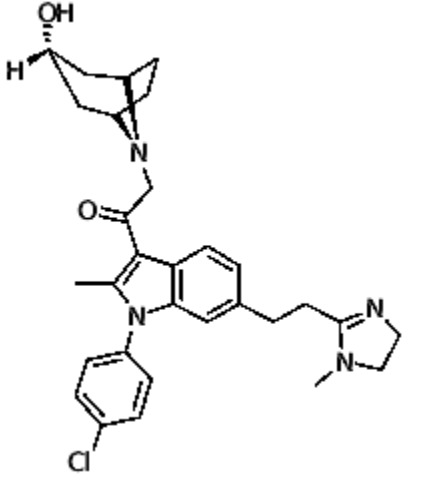
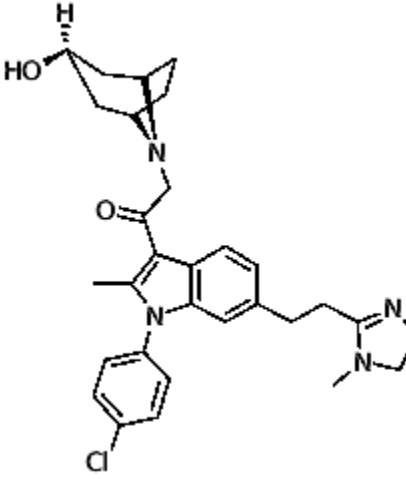
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} y OR_c , en donde R_c es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ; y R_v es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

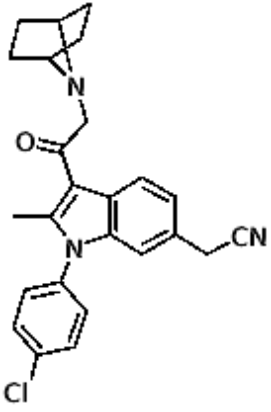
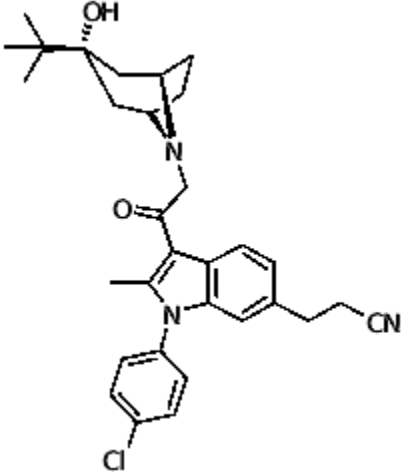
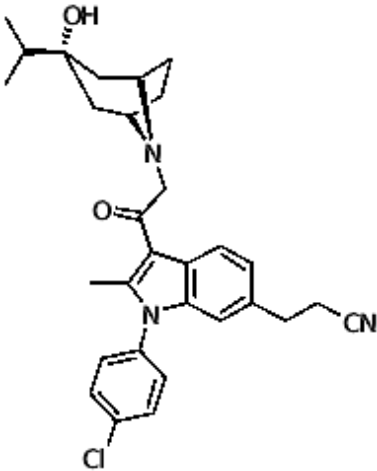
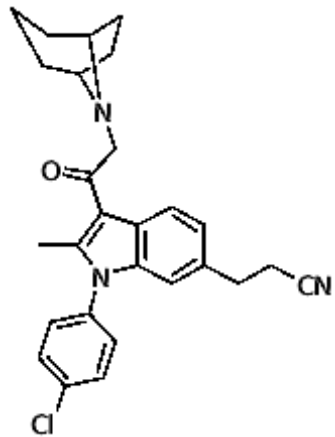
14. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1A		2A	
3A		4A	
5A		6A	

8A		10A	
11A		12A	
13A		15A	
16A		17A	

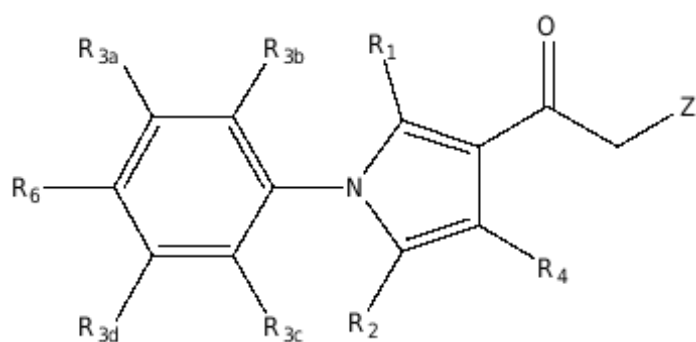
18A		19A	
20A		21A	
22A		23A	

24A		25A	
26A		27A	
28A		29A	

30A		31A	
32A		33A	

o una sal, o clatrato de este farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de Fórmula (III):



(III);

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

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y halo;

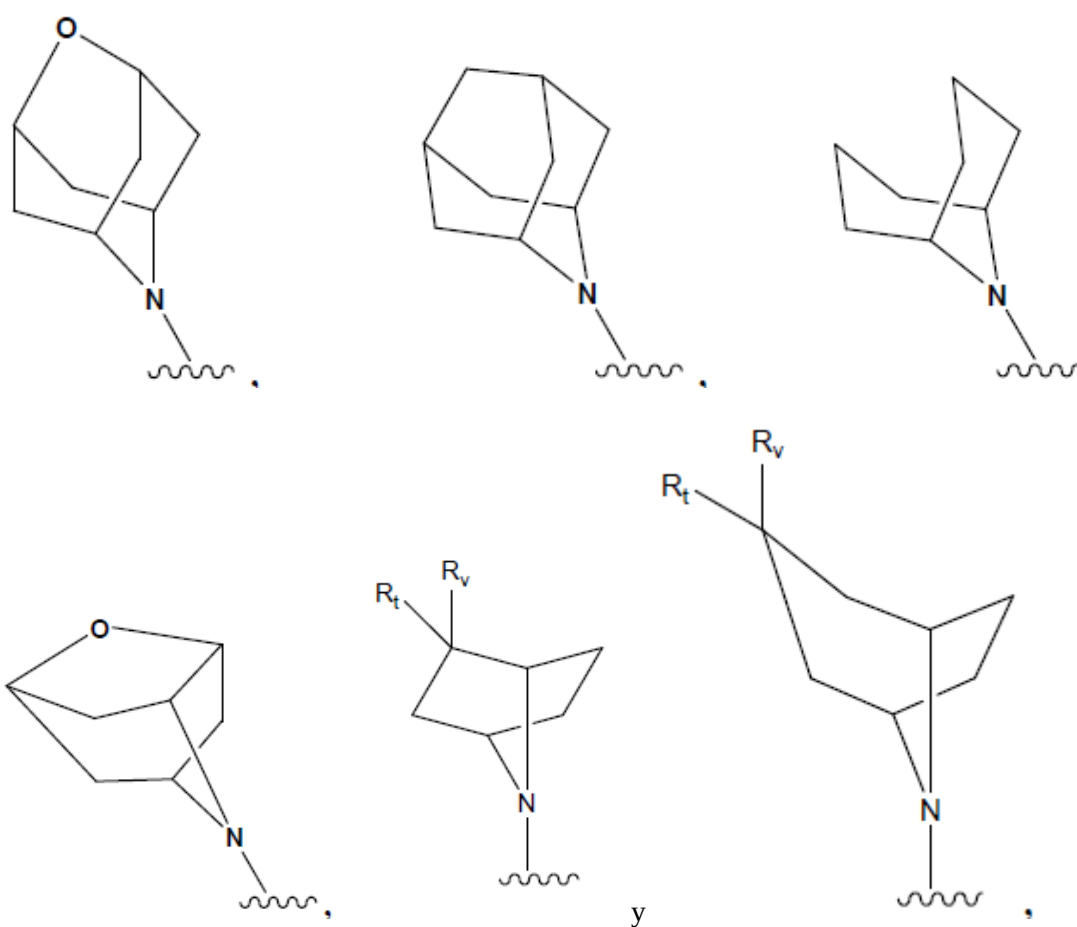
R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo, heteroarilo de 4 a 12 miembros, halo y CN;

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 , CN y halo;

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

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

Z se selecciona del grupo que consiste en



en donde

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , 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} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalqueno C_3-C_{12} , heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C_4-C_{10} y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

R_y es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C₄-C₁₀ y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C₄-C₁₀ y heteroarilo de 4 a 12 miembros 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 que contiene uno o más heteroátomos O, S o N o un heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

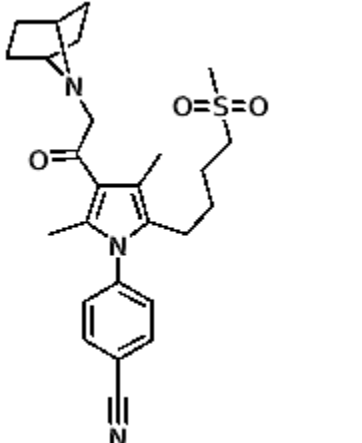
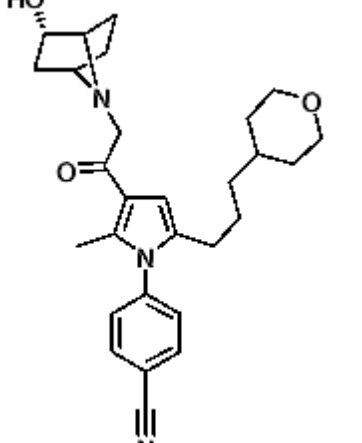
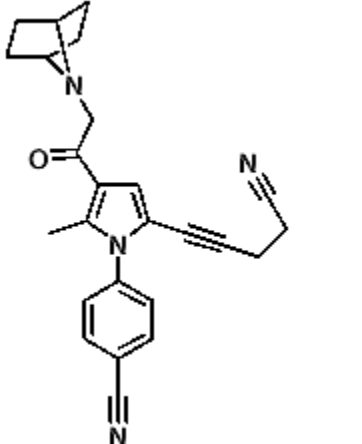
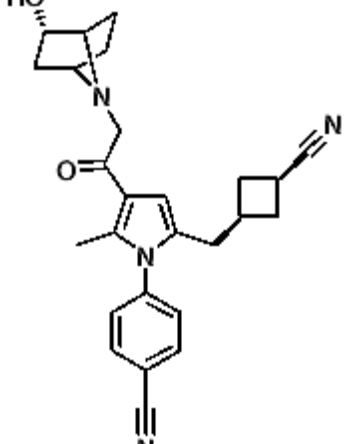
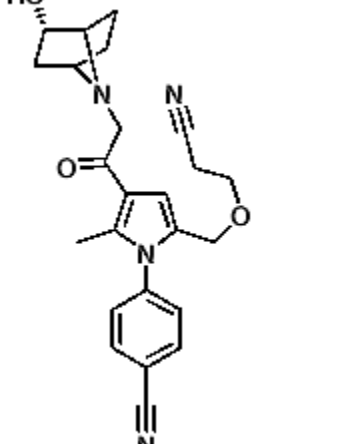
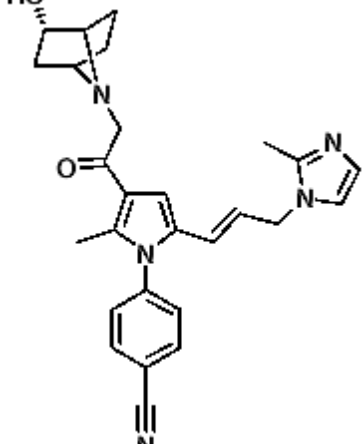
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que al menos uno de R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R₄ y R₆ está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, arilo C₄-C₁₀, halo, N₃, OR_c, NR_dR_d, C(O)OR_c, NO₂, 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.

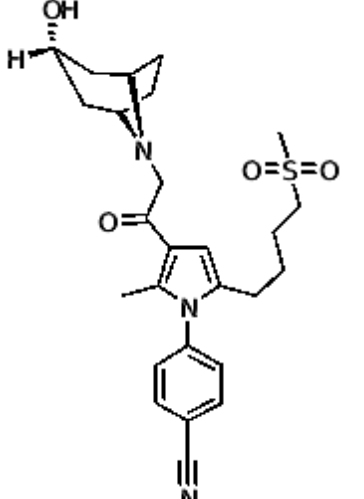
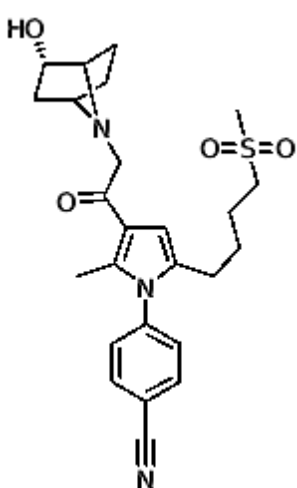
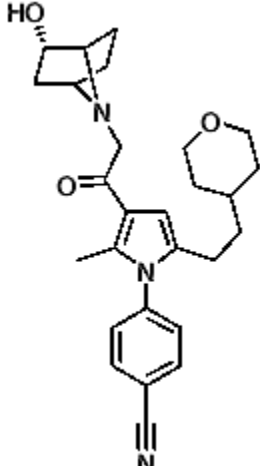
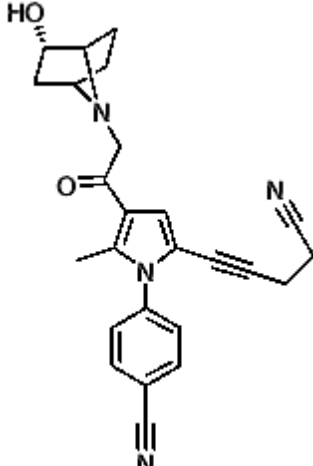
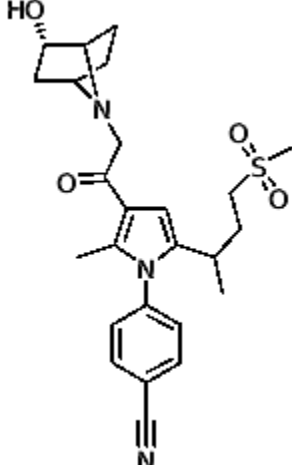
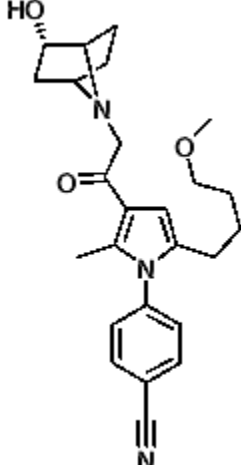
17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde al menos uno de R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R₄, y R₆ es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, OR_c, CN, S(O)_nR_c, Si(R_c)₃, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N y heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N.

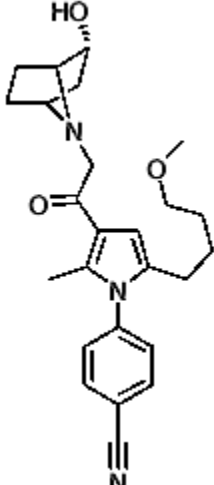
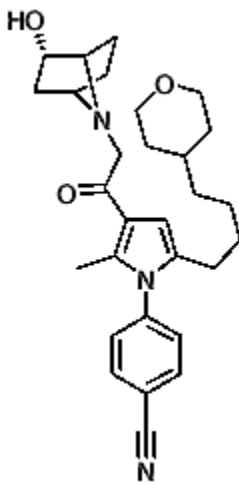
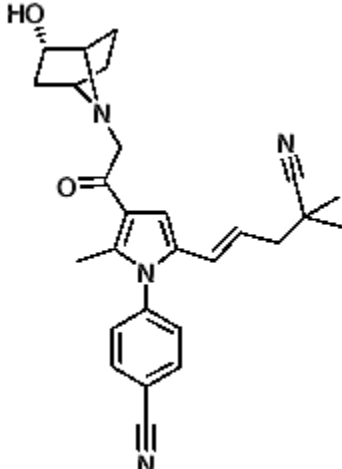
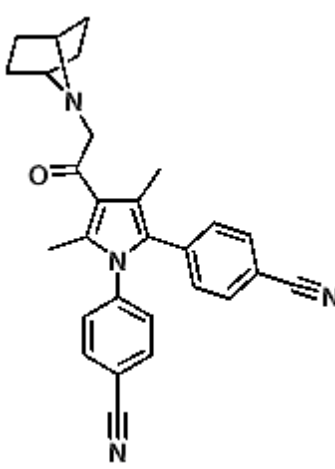
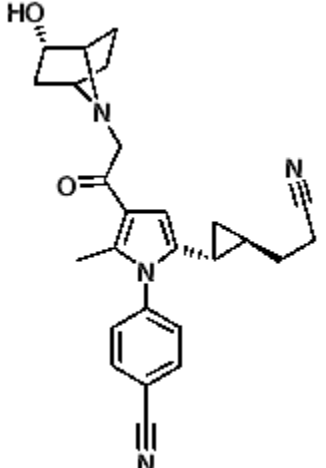
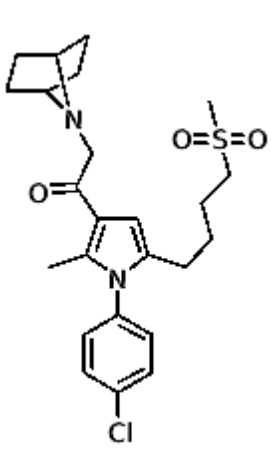
18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀.

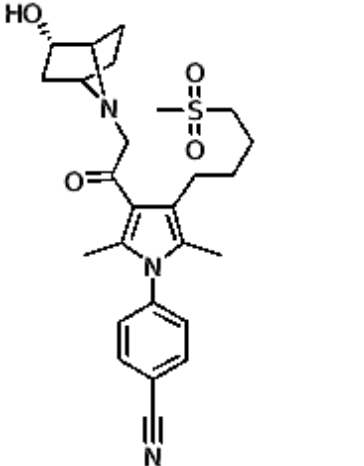
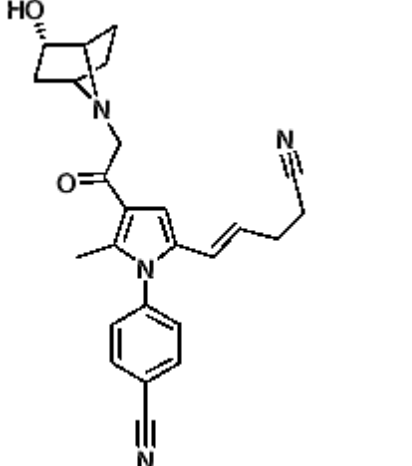
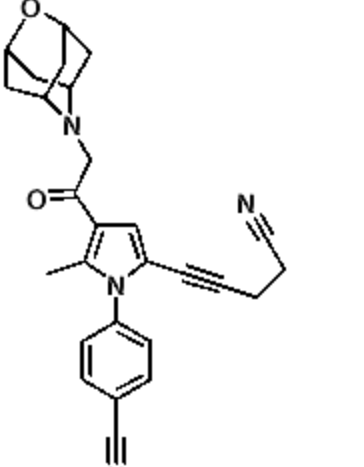
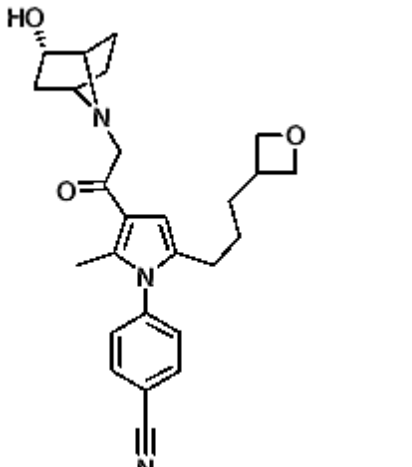
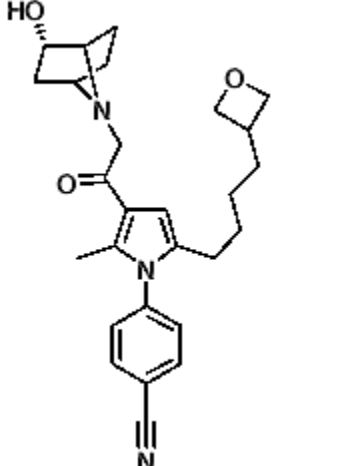
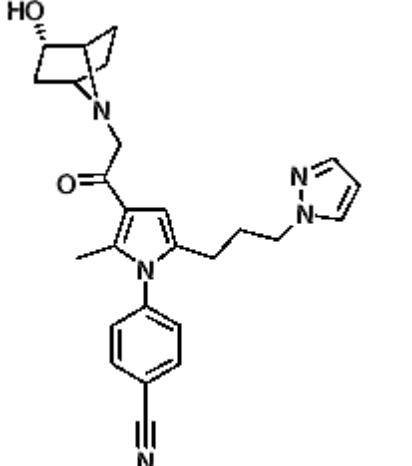
19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R₁ es metilo.

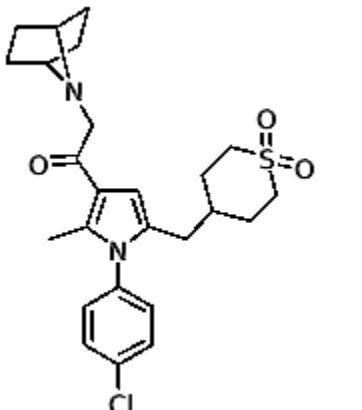
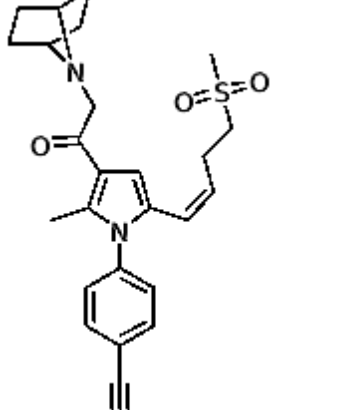
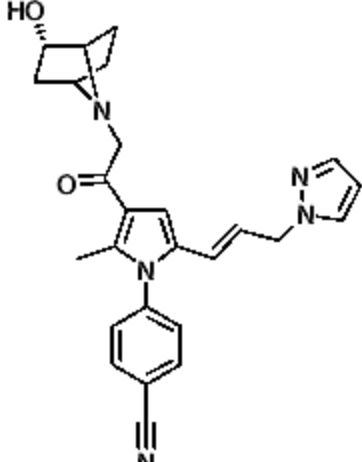
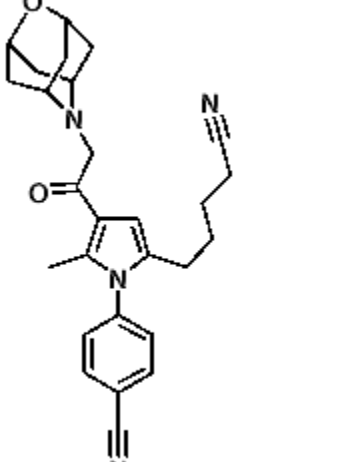
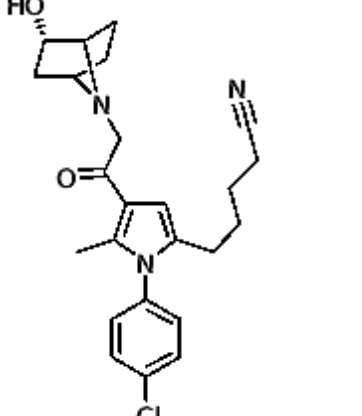
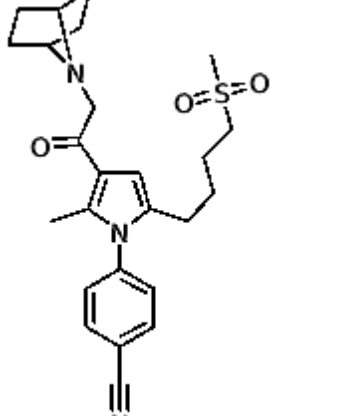
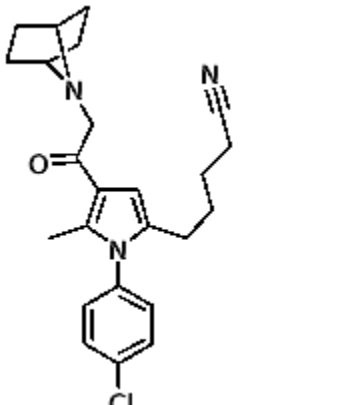
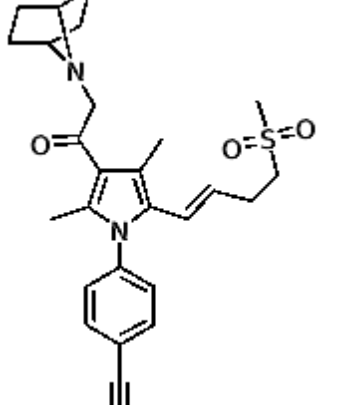
20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} y R_{3d} es cada uno hidrógeno.
21. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro y CN.
22. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_6 es CN o halo.
23. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_6 es Cl.
24. 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.
25. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_t es hidroxilo y R_v se selecciona de hidrógeno.
26. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metanol, metilo, trifluorometilo, O-CF₃ y metoxi.
27. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, arilo C₄-C₁₀, heteroarilo de 4 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos O, S o N, halo y CN.
28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde R_2 es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, 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.
29. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

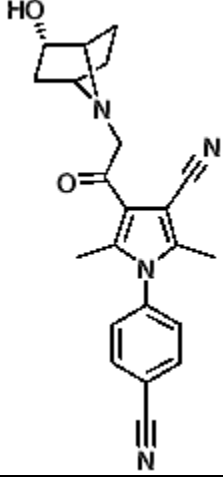
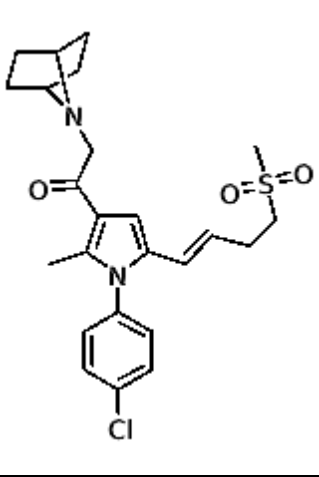
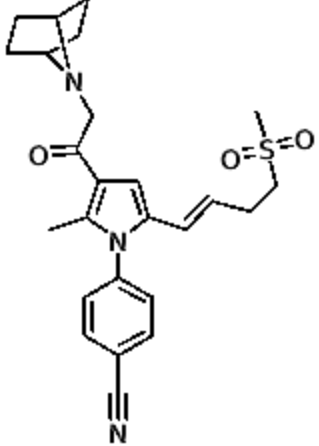
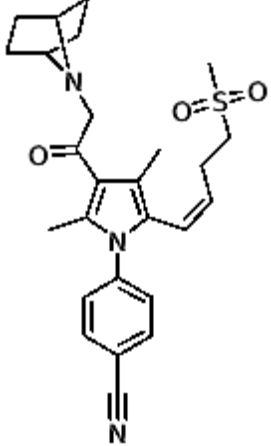
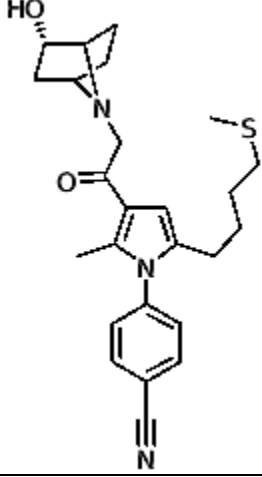
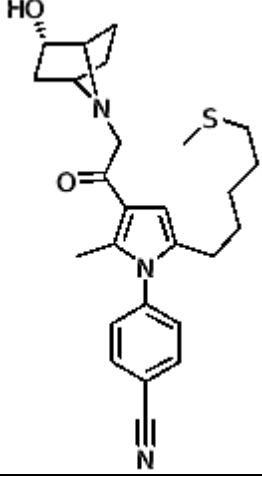
1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	

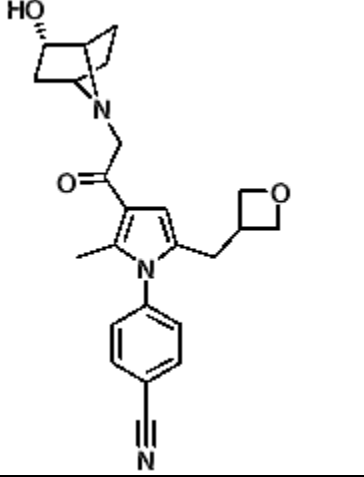
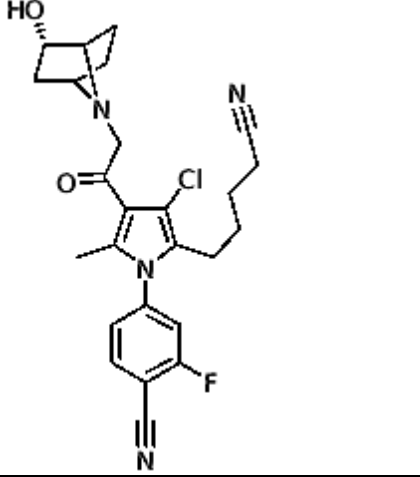
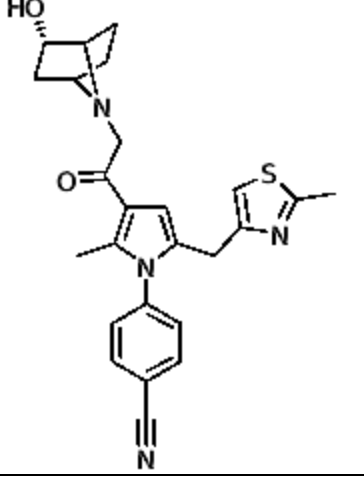
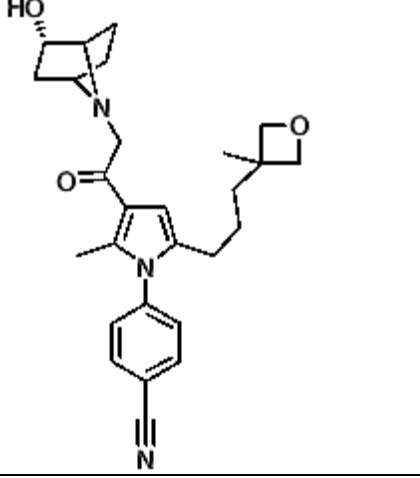
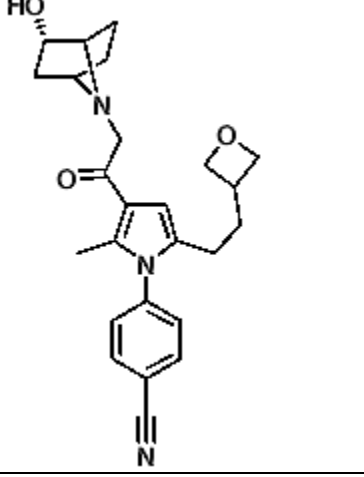
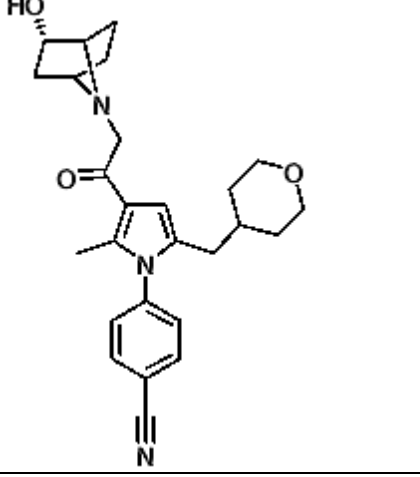
7B		8B	
9B		10B	
11B		12B	

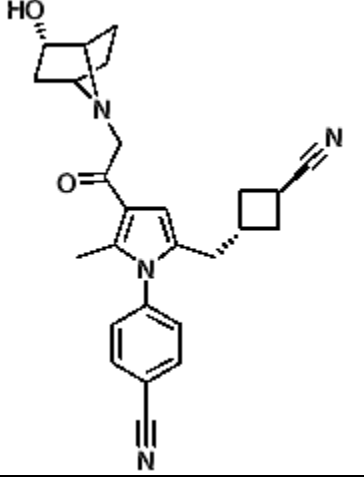
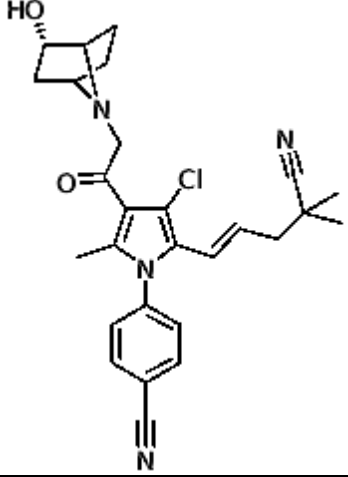
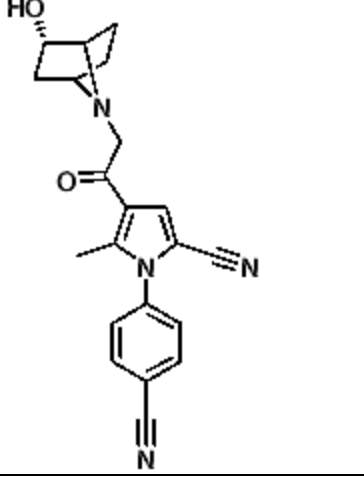
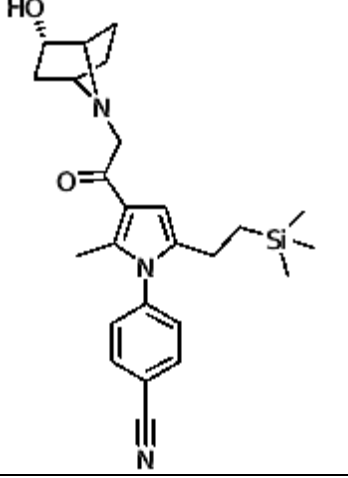
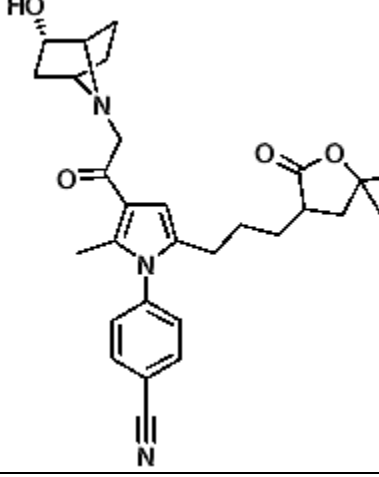
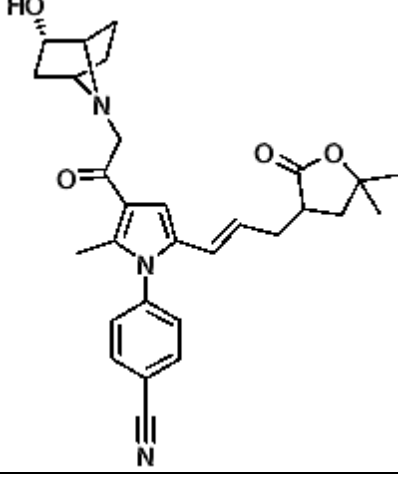
13B		14B	
15B		16B	
17B		18B	

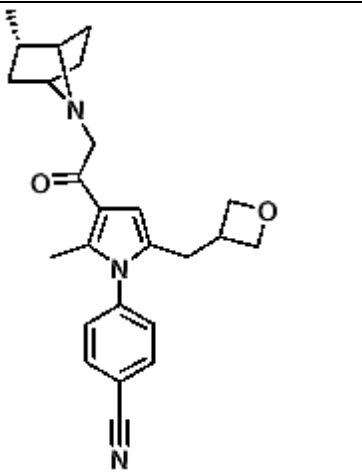
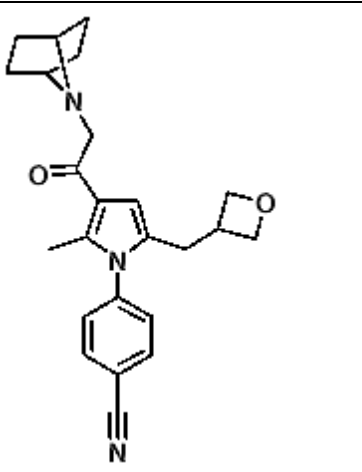
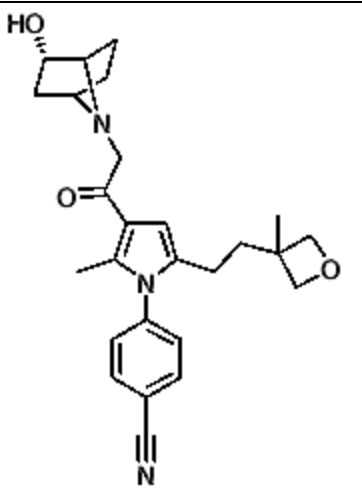
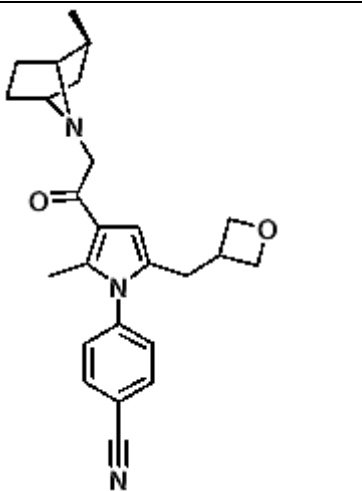
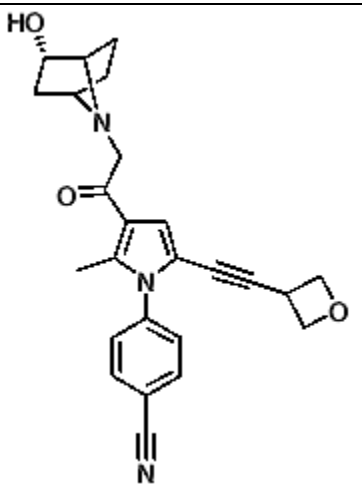
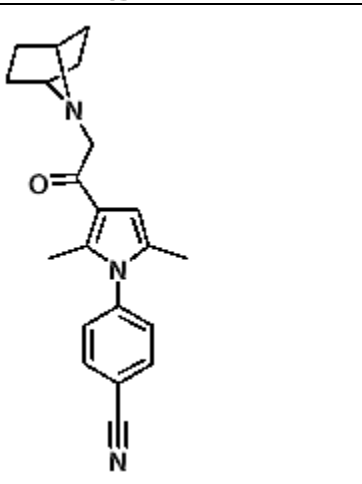
19B		20B	
21B		22B	
23B		24B	

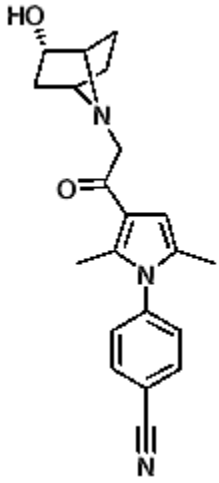
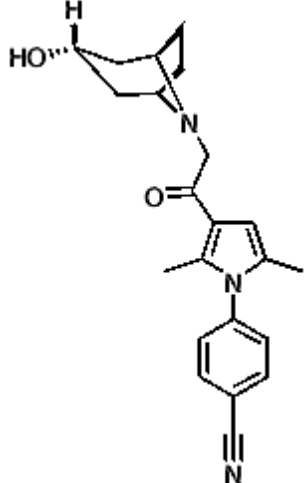
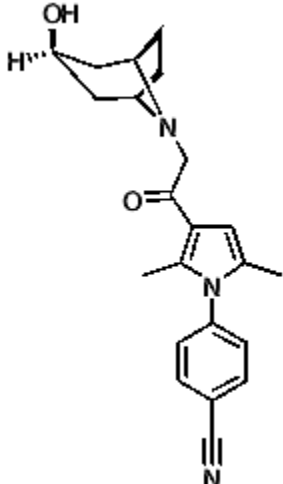
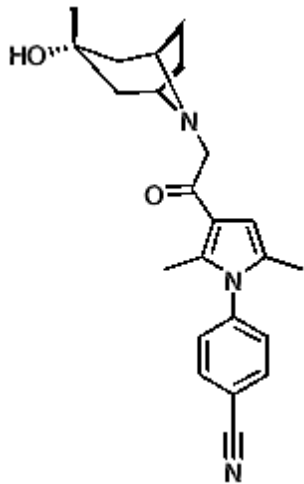
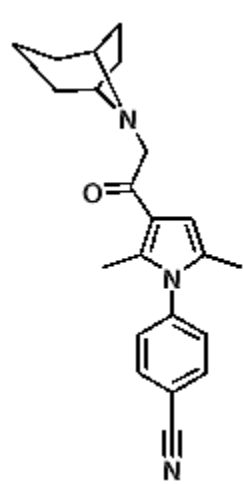
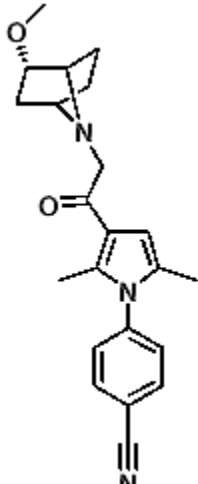
25B		26B	
27B		28B	
29B		30B	
31B		32B	

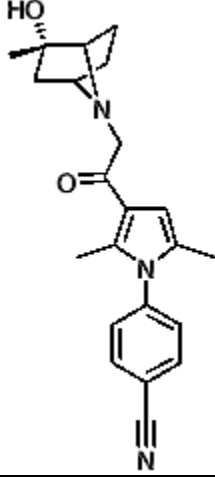
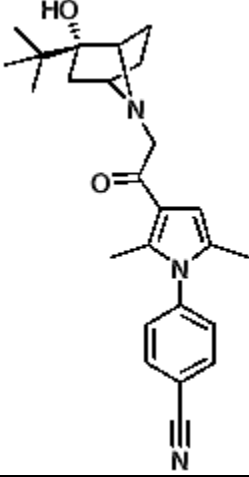
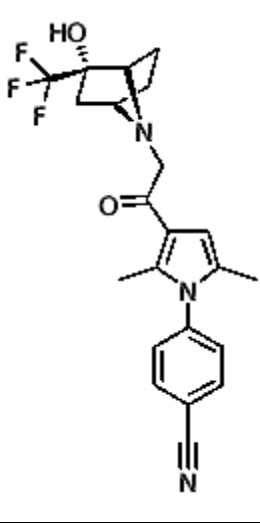
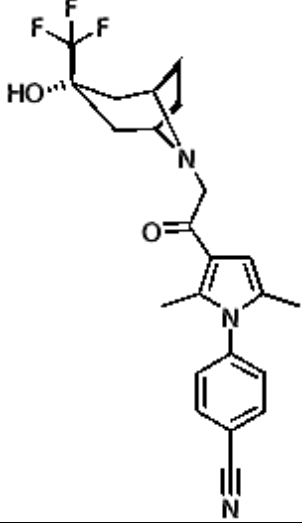
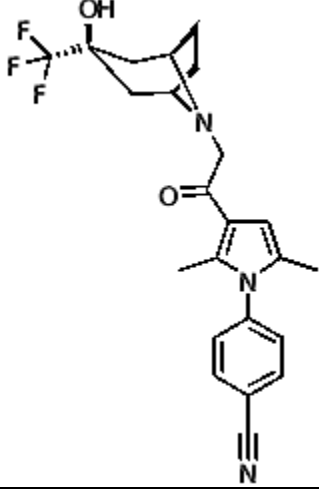
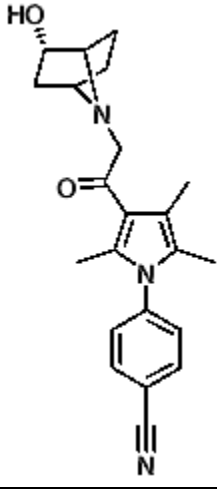
33B		34B	
35B		36B	
37B		38B	

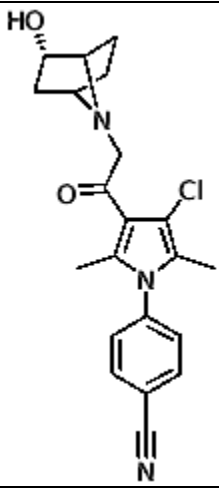
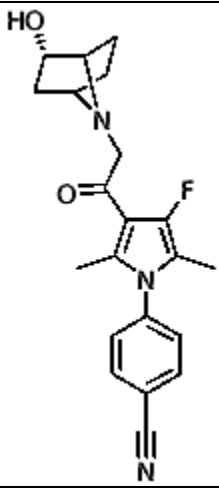
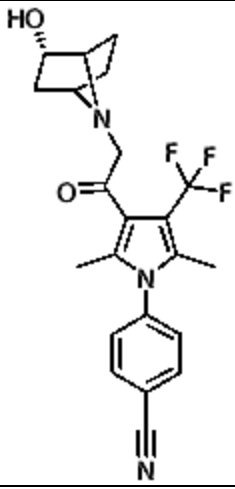
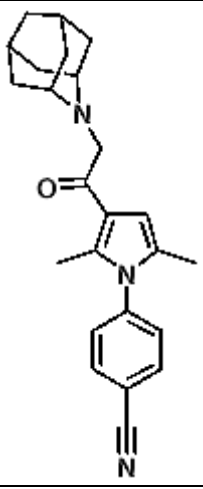
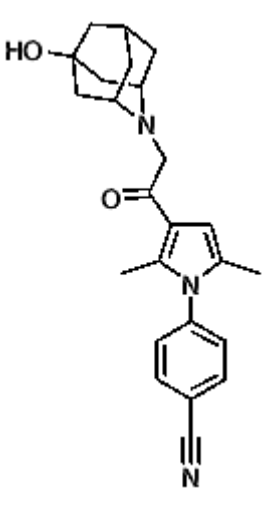
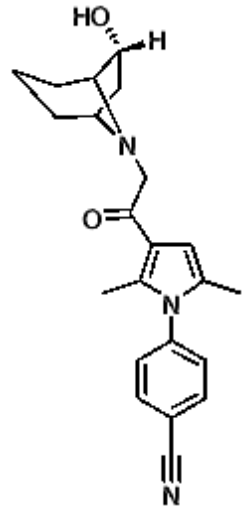
39B		40B	
41B		42B	
43B		44B	

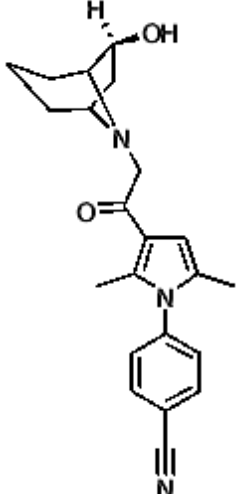
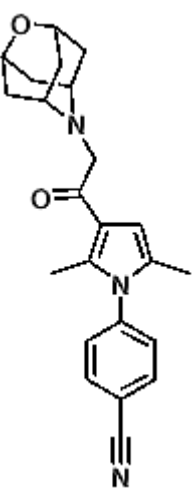
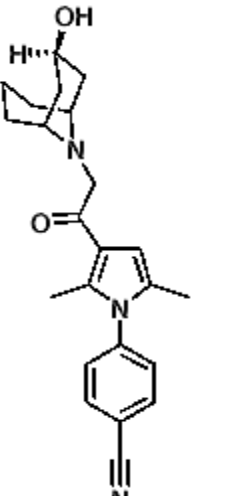
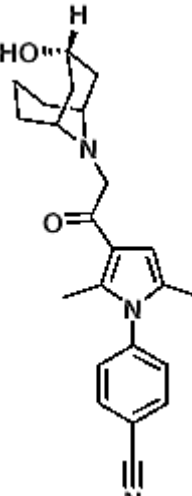
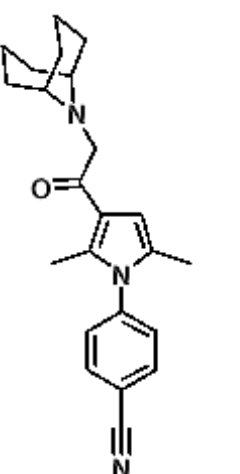
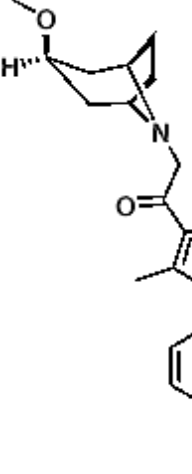
45B		46B	
47B		50B	
51B		52B	

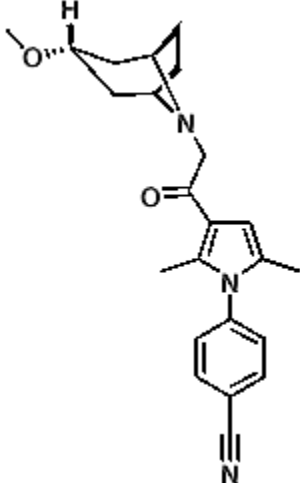
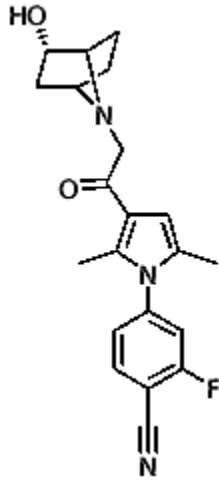
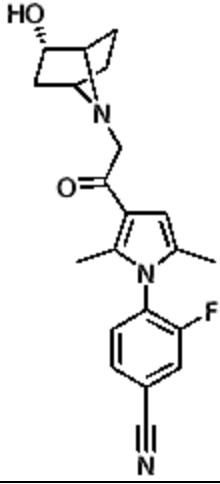
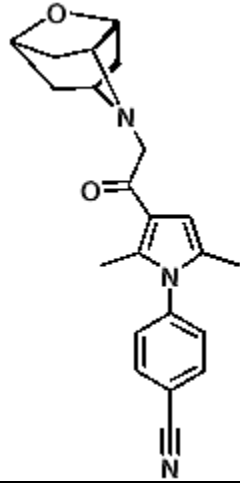
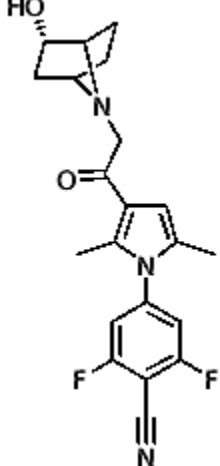
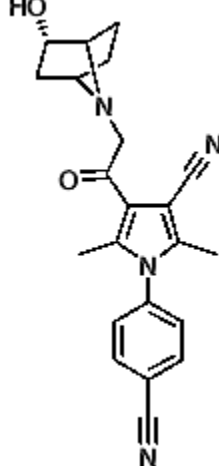
53B		54B	
55B		56B	
57B		63B	

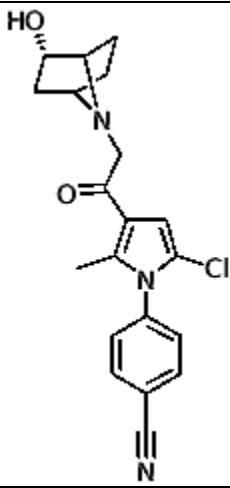
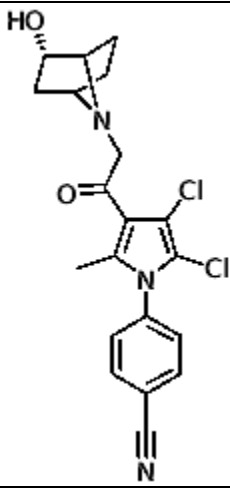
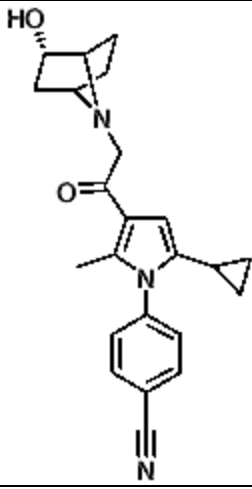
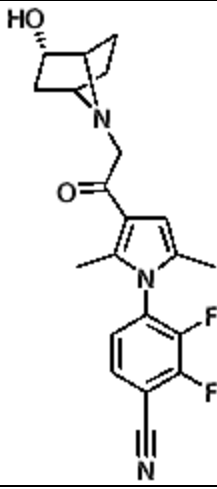
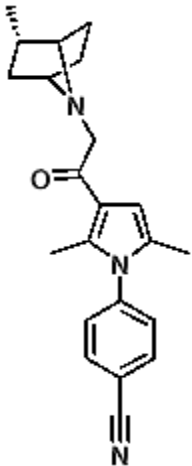
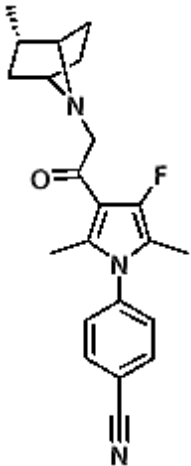
64B		66B	
67B		68B	
69B		70B	

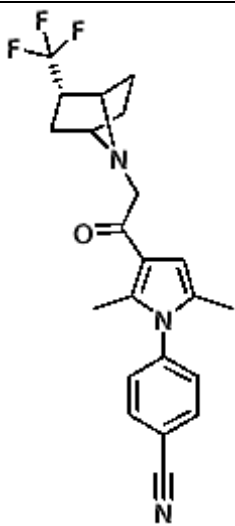
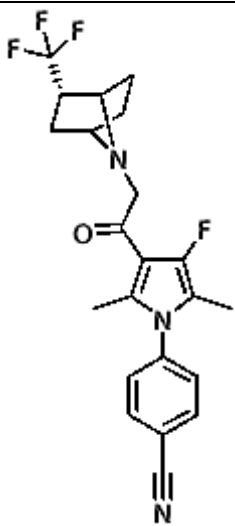
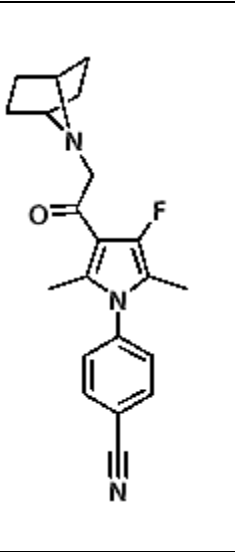
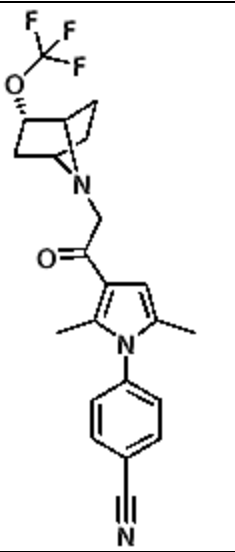
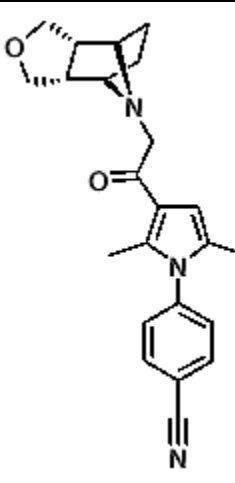
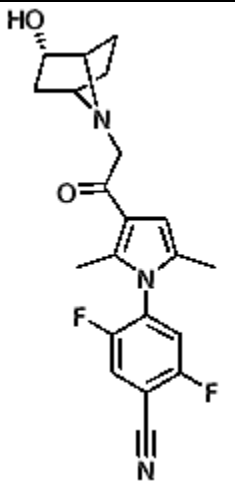
71B		72B	
73B		74B	
75B		76B	

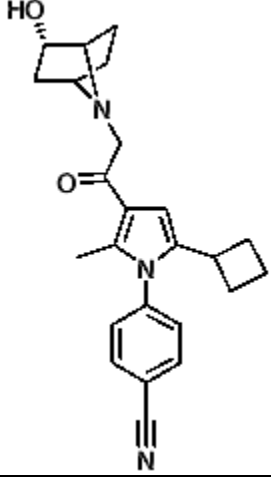
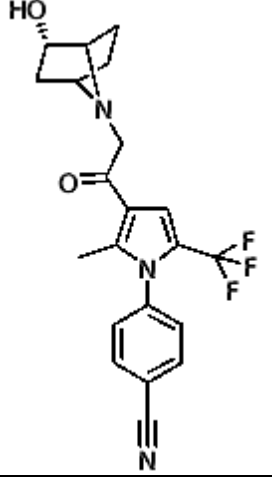
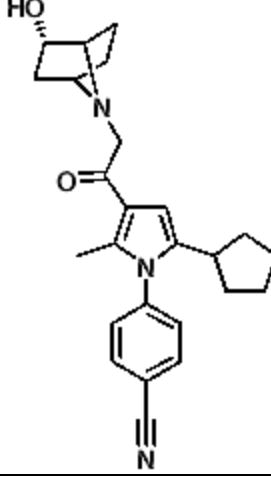
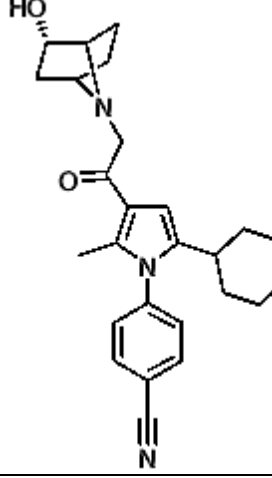
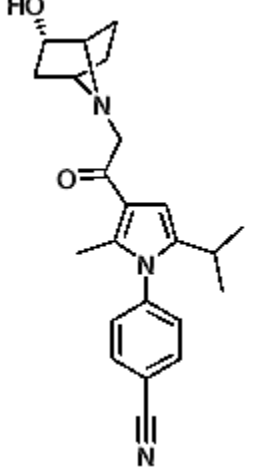
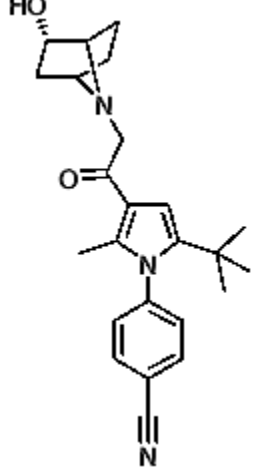
77B		78B	
79B		80B	
81B		82B	

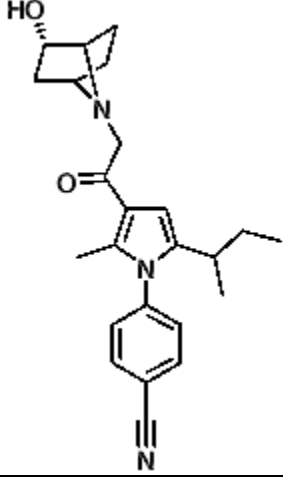
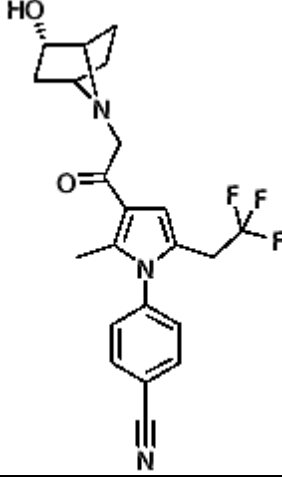
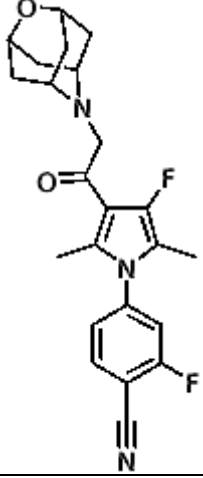
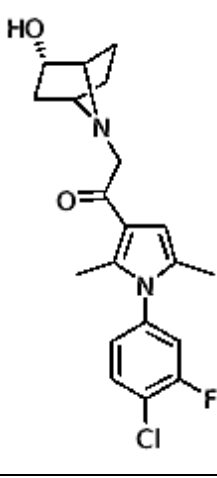
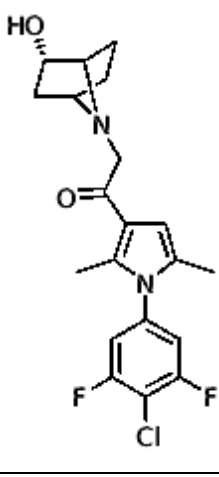
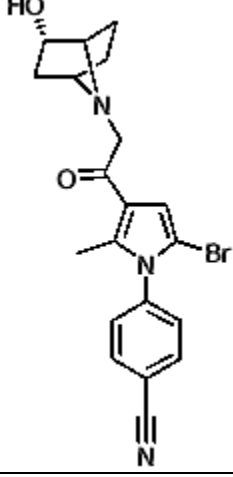
83B		84B	
85B		86B	
87B		88B	

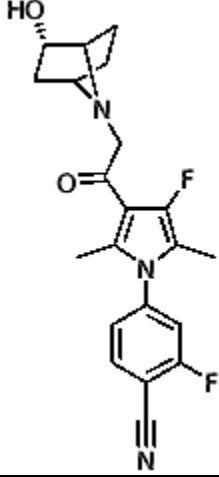
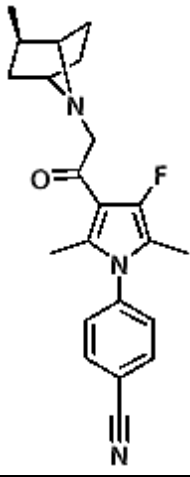
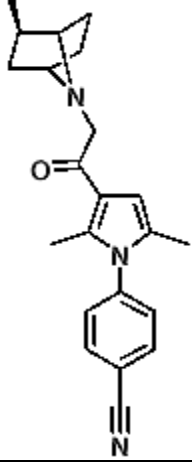
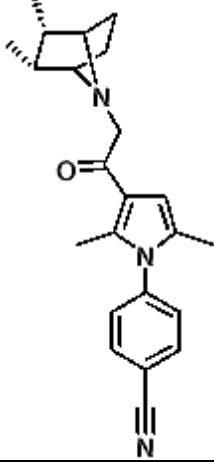
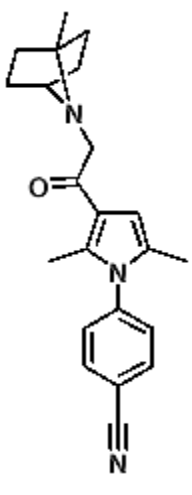
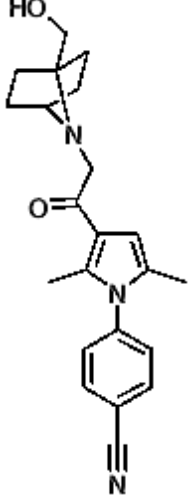
89B		90B	
91B		92B	
94B		95B	

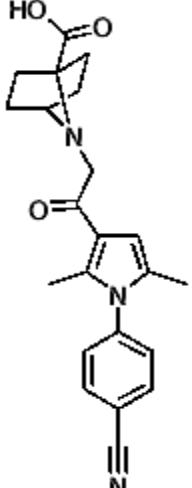
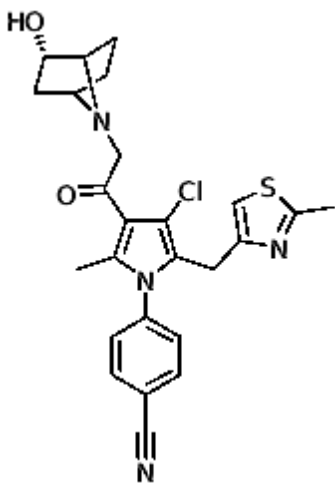
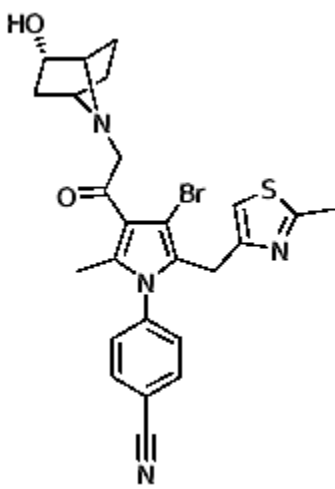
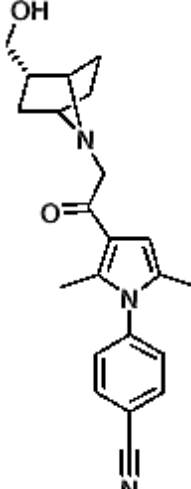
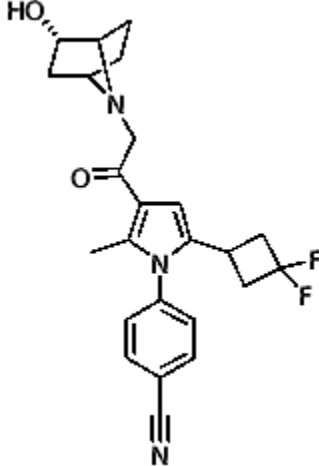
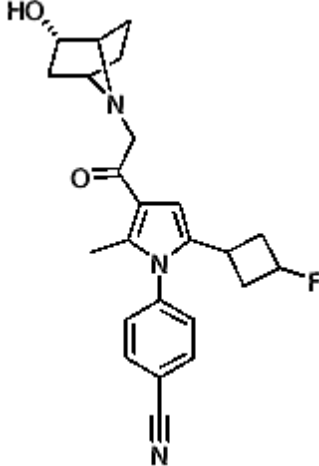
96B		97B	
98B		99B	
100B		101B	

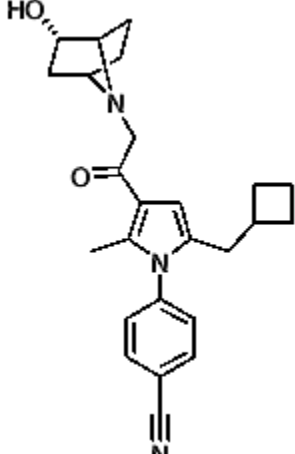
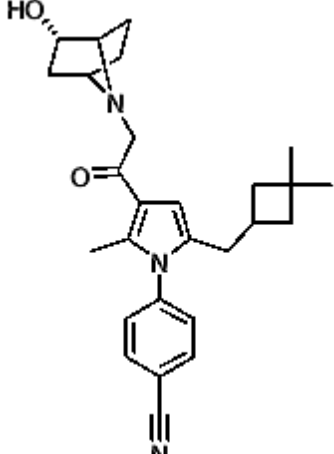
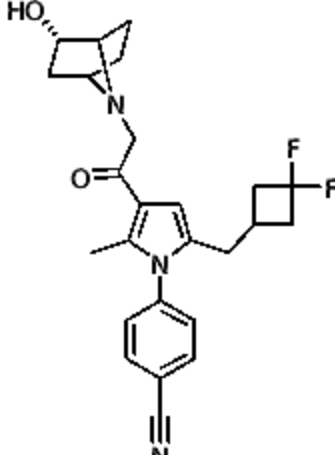
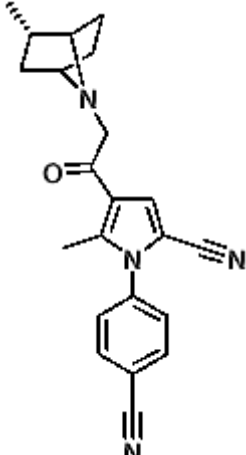
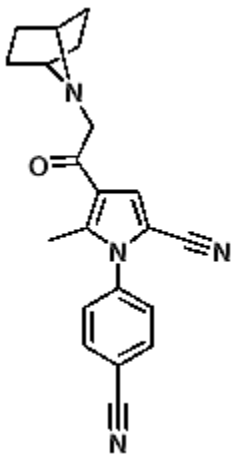
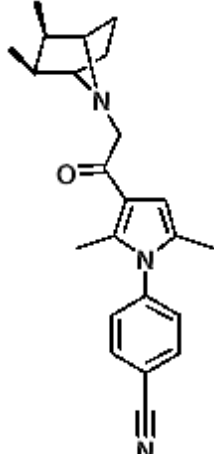
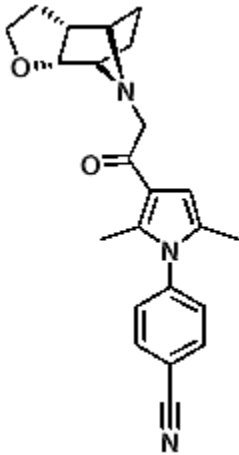
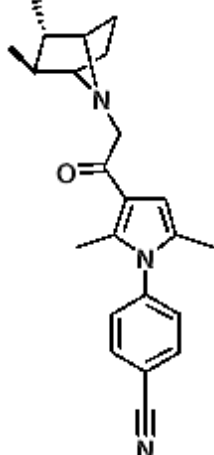
102B		103B	
104B		105B	
106B		107B	

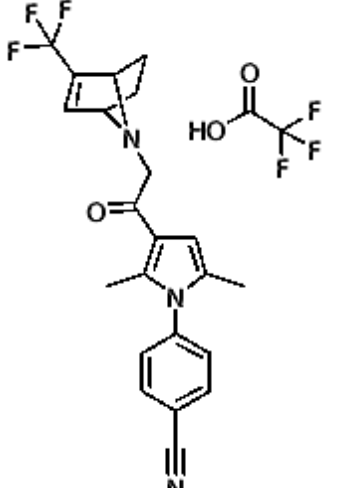
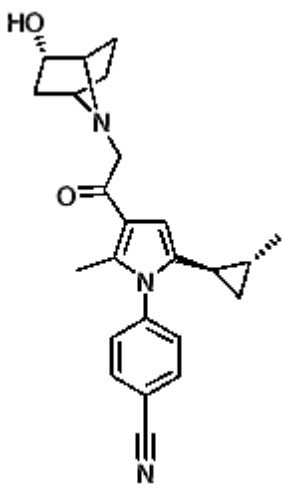
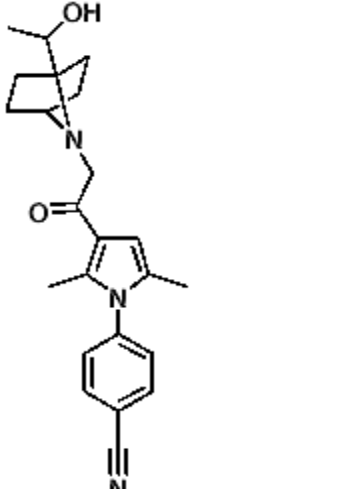
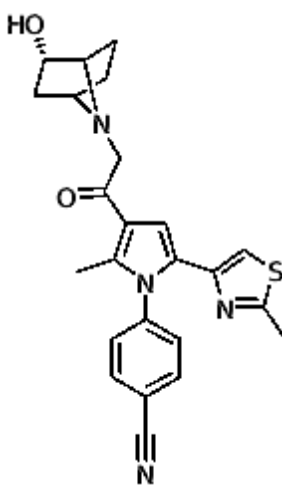
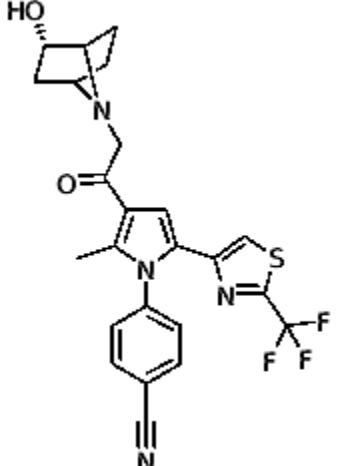
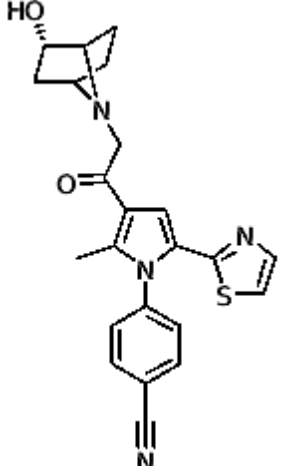
108B		109B	
110B		111B	
112B		113B	

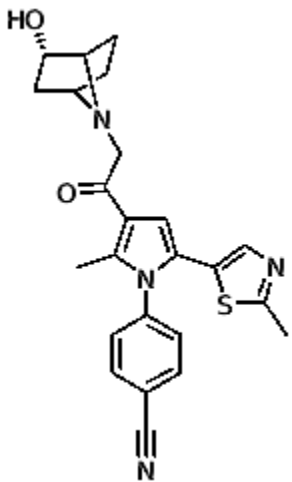
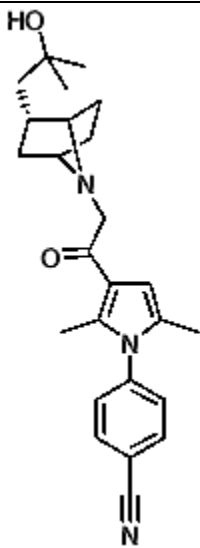
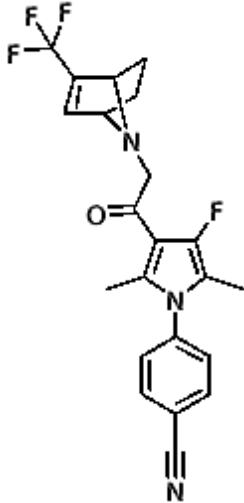
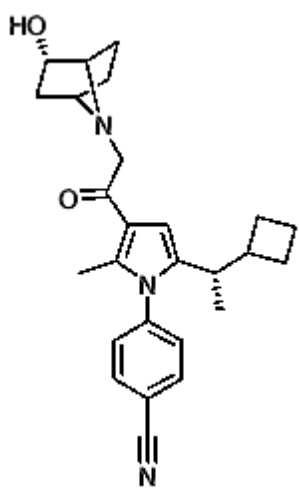
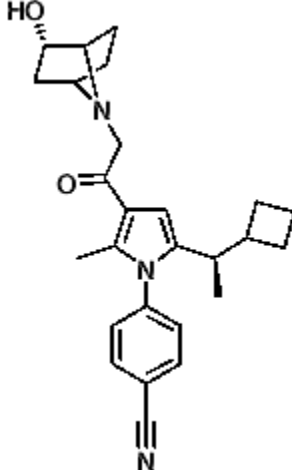
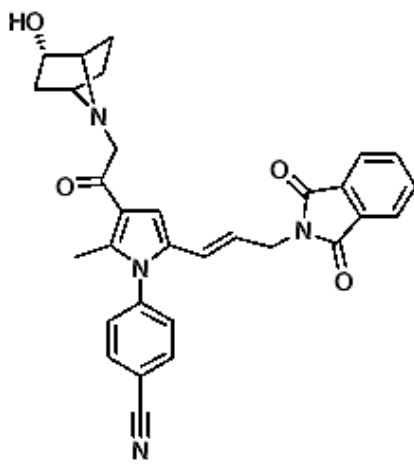
114B		115B	
116B		117B	
118B		119B	

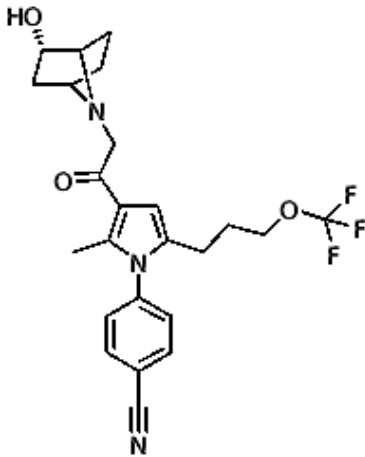
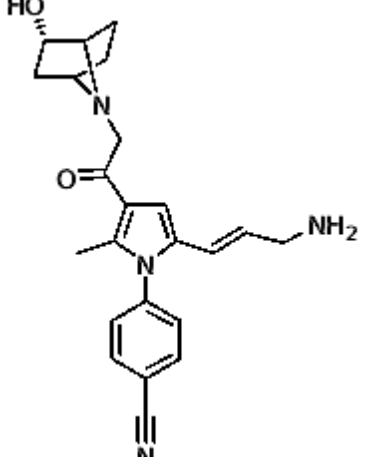
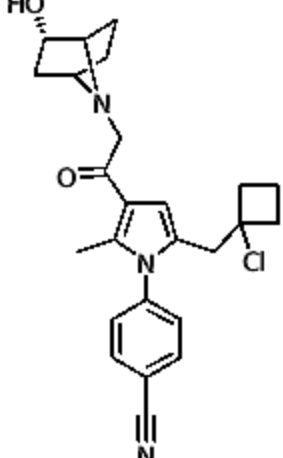
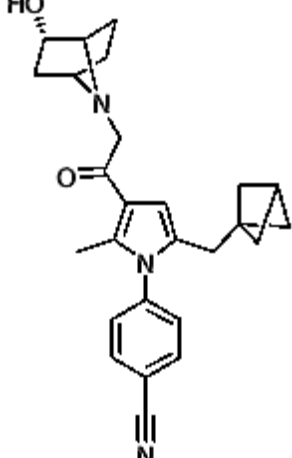
120B		121B	
122B		124B	
125B		126B	

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, o clatrato de este farmacéuticamente aceptable.

30. 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 1-29 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.