

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

REF: Expediente No. **NC2021/0000049**, solicitud de patente de invención a favor de **ANTENGENE THERAPEUTICS LIMITED**. Título: **COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-2CLORO-9H-PURIN-9-IL-TETRAHIDROFURAN-SUSTITUIDO-2-BENCILMALÓNICO COMO INHIBIDORES DE ECTONUCLEOTIDASA**

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. 6358 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 18 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:

- Las reivindicaciones 13, 20, 21, 34, 36, 85-92 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. De conformidad con lo anterior, se ha modificado la numeración y dependencia de las reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 2, 3, 23, 26, 60, 66, 74 han sido adicionadas y se encuentran dirigidas a especificar características adicionales de los compuestos y sustituyentes reivindicados.
- Las reivindicaciones han sido modificadas para limitar el alcance de los sustituyentes de las reivindicaciones de la siguiente manera:
 - R^{2b} se ha definido como alquinilo C₂₋₆ en las reivindicaciones anteriores 1 y 28 (ahora reivindicación 1 y 29);
 - R^{2b}, Het, R³, Y, R⁴ y R⁵ en las reivindicaciones se han definido más;
 - El descargo de responsabilidad a) en las reivindicaciones anteriores 2 y 28 (ahora reivindicaciones 4 y 29) se ha modificado para excluir solo dos compuestos específicos;

- Los términos "*heterociclilo*", "*heteroarilo*", "*heterociclilalquilo*", "*aralquilo*", "*heteroaralquilo*", "*cicloalquilo*", "*cicloalquilalquilo*", "*alquilo*", "*alquenilo*" y "*alquinilo*" se han modificado definiendo el número de miembros del anillo, número de átomos de carbono y/o tipo de heteroátomos;
- El término "*preferiblemente*" y las características relacionadas en las reivindicaciones se han eliminado, y se han agregado nuevas reivindicaciones dependientes para recitar las características eliminadas;
- El término "*uno o más*" en las reivindicaciones se ha modificado a "*uno a cuatro*" o se ha eliminado;
- La anterior reivindicación 84 (ahora la reivindicación 86) se define como un método *in vitro*, y las anteriores reivindicaciones 85-92 han sido eliminadas;
- Las reivindicaciones y dependencias restantes se han reenumerado en consecuencia. De igual forma, se han realizado modificaciones a las reivindicaciones que enuncian compuestos específicos, con el objetivo de eliminar aquellos que no comprenden las restricciones aquí establecidas.

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, cada una de las modificaciones efectuadas presentan sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo de la presente invención.** Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Excepción de Patentabilidad

i) El Examinador asegura que las reivindicaciones 84 a 92 no son patentables porque se refieren a un método para inhibir CD73 en una célula, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula con un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 82.

ii) En respuesta a lo anterior, atentamente me permito señalar que las reivindicaciones 85-92 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones al respecto han sido superadas.

Por otro lado, en cuanto a la reivindicación 84 (nueva reivindicación 86), me permito señalar que esta reivindicación ha sido modificada para especificar un método para inhibir CD73 en una célula *in vitro*, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Así las cosas, considerando que el método *in vitro* es realizado en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo, atentamente solicito retirar las objeciones al respecto.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador asegura que los los términos "*heterociclilo*", "*heteroarilo*", "*heterociclilalquilo*", "*aralquilo*", "*heteroaralquilo*", "*cicloalquilo*", "*cicloalquilalquilo*", "*alquilo*", "*alquenilo*", "*alquinilo*", "*uno o más*", mencionados en las reivindicaciones 1, 2, 12, 14-17,

23, 25-27, 28, 38, 51, 53-61, 68, 70, 72, 78-81, 83, son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que los términos "heterociclilo", "heteroarilo", "heterociclilalquilo", "aralquilo", "heteroaralquilo", "cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" han sido modificados y ahora definen el número de miembros del anillo, número de átomos de carbono y/o tipo de heteroátomos, por ejemplo, dentro de la reivindicación 1 ahora se menciona:

"Het es heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos(...)"

Por otro lado, el término "uno o más" ha sido modificado para mencionar la cantidad "uno a cuatro" de los sustituyentes especificados en las reivindicaciones.

Así las cosas, es más que evidente que los términos que describen los sustituyentes de los compuestos son completamente claros y permiten su comparación con las enseñanzas del arte anterior. Por consiguiente, respetuosamente solicito retirar las objeciones al respecto.

i) El Examinador señala que en las reivindicaciones 1, 23, 25, 28, 60, 65 y 72, el término: "preferentemente", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso

Con relación a lo anterior, me permito señalar que el término objetado ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta, por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

ii) El Examinador manifiesta que las reivindicaciones 1, 2, 12, 14-17, 23, 25-27, 28, 38, 51, 53-61, 68, 70, 72, 78-81 no son concisas porque las definiciones de R1a, R1b, R2a, R2b, Het, R3, Y, R4, R5, R6, R15 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.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que los sustituyentes R^{2b}, Het, R³, Y, R⁴ y R⁵ han sido definidos con mayor detalle con base en los ejemplos enumerados en la descripción. Por ejemplo, en la reivindicación 1, el sustituyente R^{1a} se selecciona de H, halo, hidroxí, ciano, azido, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxí alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆. Así mismo, tal como se estableció previamente, los términos "heterociclilo", "heteroarilo", "heterociclilalquilo", "aralquilo", "heteroaralquilo", "cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" han sido modificados y ahora definen el número de miembros del anillo, número de átomos de carbono y/o tipo de heteroátomos.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar que la descripción en su totalidad junto con los ejemplos de la misma divulga suficientes enseñanzas para que una persona versada en la materia pueda reproducir la invención en vista del alcance actualmente reivindicado. Es evidente entonces que una persona versada en la técnica podrá, con las divulgaciones mencionadas anteriormente y utilizando sus conocimientos medios en la técnica, desarrollar la invención que esta solicitud busca proteger.

Ahora bien, en cuanto a restringir la invención a radicales específicos sustentados en los ejemplos como parece aseverar su despacho, deseamos resaltar que tal exigencia 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 parece asumir 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.

Ahora bien, su despacho puede notar que los sustituyentes reivindicados han sido **restringidos drásticamente** de manera que un versado en la materia si está en la capacidad de reproducir la invención en vista de las extensas enseñanzas de la descripción y ejemplos de la misma. De manera particular, la descripción hace referencia a **205 ejemplos de síntesis** de compuestos de la invención y adicionalmente, la **tabla 2** hace referencia a los ensayos de inhibición anti CD73 de los **205** compuestos revelados en los ejemplos de síntesis lo que permite concluir que si existe una justa generalización de la invención.

Así las cosas, me permito llamar la atención de ese Despacho, en el hecho que las reivindicaciones han sido modificadas en su totalidad con el propósito de limitar el alcance de los sustituyentes y compuestos allí reclamados, por lo tanto, respetuosamente solicito aceptar las modificaciones hechas, así como retirar las objeciones al respecto, ya que la materia consignada en las reivindicaciones es completamente clara y concisa.

iii) El Examinador señala que *el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, en consecuencia, presentan el mismo alcance.*

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que, dentro del conjunto de reivindicaciones modificadas y aquí adjuntas, se incluyen cuatro reivindicaciones independientes **1, 29, 84 y 86** que tienen diferente alcance de protección, en donde las reivindicaciones 1 y 29 están dirigidas a compuestos que comprenden una fórmula Markush, mientras la reivindicación **84** está dirigida a una serie de compuestos específicos que cumplen con todas las características enseñadas en la solicitud y que se encuentran dentro del alcance de la fórmula Markush reclamada en la invención. Por su lado, la reivindicación **86** está dirigida a un método *in vitro*. En este punto deseamos resaltar que la práctica común en el ámbito de patentes es presentar es buscar la protección más amplia de los compuestos de una invención en la reivindicación principal mientras se definen modalidades particulares en reivindicaciones dependientes o en otras reivindicaciones independientes. Esto no es un capricho del solicitante, sino que corresponde a la mejor estrategia de protección de los compuestos de la invención mediante la presentación de una o varias reivindicaciones independientes. Adicionalmente, otro de los objetivos de presentar varias reivindicaciones independientes restringiendo el alcance de los compuestos reivindicados es el de tener posiciones de respaldo en eventuales escenarios de nulidad de una patente en donde se encuentre arte previo que eventualmente afecte los requisitos de patentabilidad de una fórmula Markush pero que no afecte los requisitos de patentabilidad de los compuestos específicos reivindicados (*species claims*).

Así las cosas, cada una de las reivindicaciones independientes se dirigen a realizaciones específicas reveladas por la descripción de la presente solicitud y que se encuentran dentro del concepto inventivo que los Solicitantes de la invención pretenden reclamar. En este sentido, sería completamente excesivo restringir el Capítulo Reivindicatorio únicamente a una o dos reivindicaciones independientes, ya que esto resultaría en una limitación drástica al derecho que tienen los Inventores. Adicionalmente, cada una de las reivindicaciones aquí presenten hacen parte de la solución al problema técnico planteado por la solicitud. Por lo tanto, agradezco a ese Despacho retirar las objeciones reclamadas, analizar y aceptar las modificaciones hechas.

iv) El Examinador asegura que *las reivindicaciones 2 y 28, se refieren a un disclaimer, el cual no es aceptable porque comprenden un número extenso de compuestos excluidos y no está suficientemente soportado en la descripción. Se sugiere eliminar dicho disclaimer y ajustar las reivindicaciones de tal manera que reivindiquen la materia específica objeto de protección y que se encuentre soportada en la descripción.*

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que el disclaimer (a) en las reivindicaciones 2 y 28 objetadas por el Examinador, ha sido modificado para excluir dos compuestos específicos. Por lo tanto, la materia comprendida en estas reivindicaciones es completamente clara y cuenta con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

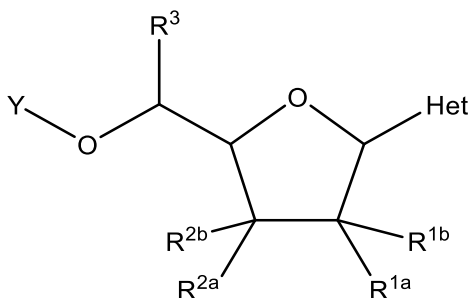
Adicionalmente, me permito señalar que dentro de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que el alcance de una reivindicación puede estar limitado por medio de una “*renuncia*”, de una “*limitación negativa*” o de una “*exclusión*” de un elemento definido claramente, por lo que la afirmación del Examinador en cuanto a que el disclaimer “*no es aceptable*” en las reivindicaciones no es admisible en este aspecto. Así, de conformidad con las modificaciones hechas, solicito retirar las objeciones al respecto.

v) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Nivel inventivo

i) Ahora bien, el Señor Examinador asegura *que las reivindicaciones 1, 2-83, no cumplen con el requisito de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.*

ii) En primer lugar, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para limitar las definiciones de los sustituyentes y compuestos allí reclamados. Particularmente, la reivindicación 1 ha sido modificada limitando la definición del sustituyente R^{2b} como alquinilo C₂₋₆, y se refieren al compuesto de fórmula (I) a continuación:

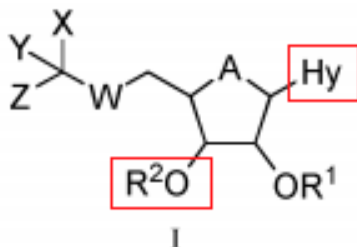


donde, entre otras cosas:

R^{2a} se selecciona de hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

R^{2b} es alquinilo C₂₋₆.

Ahora bien, considerando lo anterior, me permito señalar que D1 de ninguna forma podría considerarse como el arte más cercano a la invención porque tal y como lo reconoce el mismo Examinador, la reivindicación 1 difiere de D1 en el grupo R^{2b}. Específicamente, D1 describe inhibidores de CD73 que tienen un género de fórmula I como se muestra a continuación:

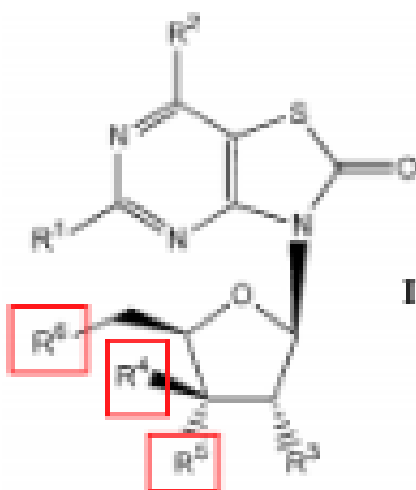


El género de fórmula I y todos los compuestos específicos descritos por D1 tienen un solo sustituyente oxigenado OR² en la posición 3 del anillo variable central A. En comparación y contrario a esto, la reivindicación 1 modificada de la presente invención menciona un grupo alquínilo C₂₋₆ en la posición 3.

Además, las especies descritas dentro del género de fórmula estructural I exhiben un alto grado de variación en la variable Hy (5 subgéneros cíclicos, cada uno con sus propias opciones de sustituyentes que son en sí mismos subgéneros adicionales) y los sustituyentes X, Y y Z. Por ejemplo, la variable X de la estructura de D1 comprende 7 especies, incluida una especie de heteroarilo con 14 posibles sustituyentes adicionales.

Además, la fórmula I de D1 conserva las variables R¹ y R² en su anillo central A en solo 4 especies posibles para cada posición: H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^{13a} y -C(O)R^{13b}. Por otro lado, dicho documento D1 proporciona datos de inhibición celular e *in vitro* que ilustran la eficacia significativa de muchos de los compuestos de fórmula I (páginas 181-190 de la descripción de D1). Por lo tanto, un experto en la técnica habría entendido que sería deseable mantener el anillo central A para tener sustituyentes oxigenados individuales en cada una de las posiciones 2 y 3, lo cual es necesario para mantener la actividad deseada.

iii) Por otro lado, en cuanto al documento D2, me permito manifestar que este documento no subsana las deficiencias de D1, ya que específicamente, D2 divulga compuestos de tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-diona de Fórmula I a continuación:



D2 revela que los sustituyentes R⁴ y R⁵ en la posición 3 (resaltados en un rectángulo rojo) del núcleo de tetrahydrofurano son independientemente H, OH, -OC(O)C_{1-alquilo} C₁₈, -OCO₂R⁷, -OC(O)NR⁸R⁹, o un racémico, L- o D- grupo de aminoácidos -OC(O)CHR¹⁰NHR¹¹. Además, todos los compuestos de ejemplo de D2 tienen hidrógeno y un solo sustituyente oxigenado en la posición 3 del anillo variable del núcleo A de tetrahydrofurano.

Claramente, D2 es **totalmente silencioso** en cuanto al grupo alquinilo C₂₋₆ en la posición 3 del núcleo de tetrahidrofuranilo. Además, en ninguna parte de D2 se mencionan que dichos compuestos sean inhibidores de CD73. Por lo tanto, el experto en la materia no estaría motivado en considerar D2 y no tendría motivos para combinar las características estructurales de los compuestos descritos en D2 con las características de los compuestos descritos en D1. Sin embargo, incluso si existiera tal razón, **D2 no sugiere la modificación del anillo central A de D1 para tener un grupo alquinilo C₂₋₆ en la posición 3 y, por lo tanto, el experto en la técnica no podría obtener a la reivindicación 1 modificada.**

En vista de lo anterior, ninguno de los dos documentos citados describe, enseña o sugiere un sustituyente alquinilo C₂₋₆ en la posición 3 del núcleo de tetrahidrofuranilo y, por lo tanto, la reivindicación 1 modificada es inventiva sobre D1 en vista de D2.

En este sentido, es absolutamente evidente que los compuestos ahora reivindicados con sus sustituyentes específicamente definidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto a este memorial de respuesta son totalmente inventivos frente a las enseñanzas de los documentos citados, ya que dichas anterioridades fallan en divulgar los sustituyentes en las posiciones ahora definidas en esta solicitud. Además, me permito señalar que 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 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 estipulada por la solicitud”***. 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.

Así, nuevamente me permito manifestar que el documento D2 no muestra o sugiere las limitaciones hechas a las reivindicaciones, ni mucho menos podría ser considerado un documento del estado del arte cercano a la presente invención que pueda o tenga siquiera la capacidad de subsanar las deficiencias de D1.

Considerando lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que no reconocer las propiedades y características de los compuestos aquí reclamados, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras a las invenciones. 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.

En consecuencia, 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 tal y como se ha demostrado a lo largo de este memorial de respuesta. 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.

iv) 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

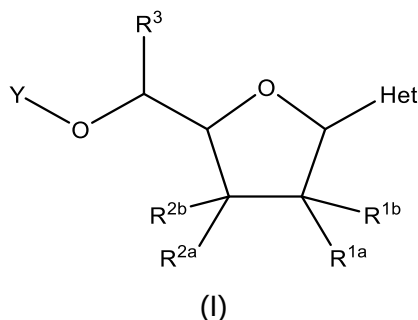
Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

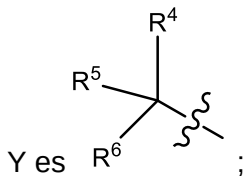
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde:



Het es heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos;

R^{1a} se selecciona de H, halo, hidroxilo, ciano, azido, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxilo alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

R^{1b} se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

R^{2a} se selecciona de halo, hidroxilo, ciano, azido, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

R^{2b} es alquinilo C₂₋₆;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, CN, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), y -P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴);

R⁵ se selecciona de H, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆alquilo C₁₋₆, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contienen uno a cuatro nitrógenos, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos y -C(O)OR⁹;

R⁶ se selecciona de -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, y -P(O)(OR¹¹)(OR¹²);

R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, heterociclil C₁₋₆alquilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contienen uno a cuatro nitrógenos y heteroralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos;

R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, C₅₋₁₀arilo, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos; y

cada R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos; o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R¹³ es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C₁₋₆:

R¹⁴ es, independientemente para cada aparición, alquilo C₁₋₆ o aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆;

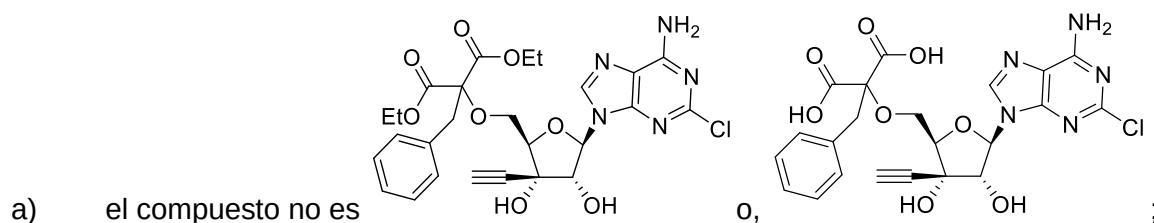
cada R¹⁶ and R¹⁷ es independientemente seleccionado de H, hidroxil, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heterocicilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heteroarilalquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos; o

R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2b} es alquino C₂ sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2b} es alquino C₂ no sustituido.

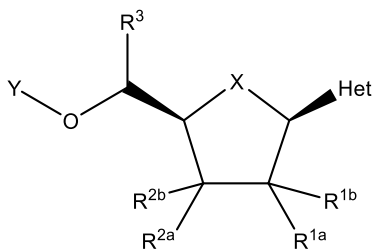
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde a) y b); o a) y c):



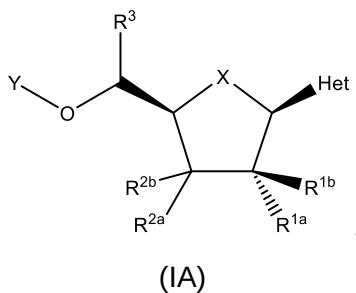
b) si R⁴ y R⁶ son cada uno -C(O)OH y R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, entonces el sustituyente heterociclilo o heteroarilo se selecciona de pirrolidinilo, piperazinonilo, piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo, y piridilo no sustituido o sustituido;

c) si R^4 es $-C(O)OH$ o tetrazolilo, R^6 es $-C(O)OH$, y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo, entonces cualquiera del anillo fenilo de bencilo o el segundo anillo fenilo se sustituye con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene la siguiente estructura:

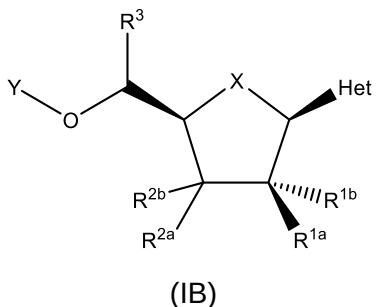


6. El compuesto de la reivindicación 5, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IA):



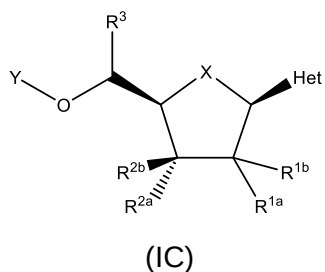
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^{1a} se encuentra en la configuración β .

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IB):



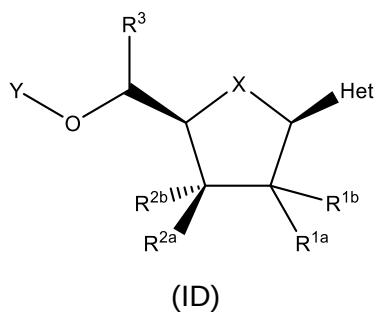
9. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R^{2a} se encuentra en la configuración α .

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IC):

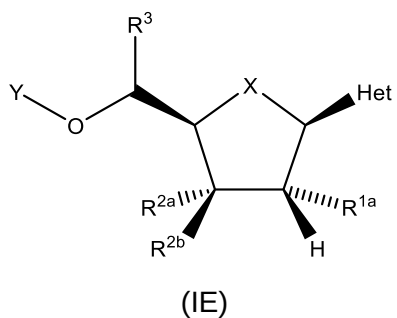


11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^{2a} se encuentra en la configuración β .

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (ID):



13. El compuesto de la reivindicación 5, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IE):



14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde

R⁵ es aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆ o heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos con un sustituyente para en el anillo arilo o heteroarilo seleccionado de heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y arilo C₅₋₁₀;

15. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R⁵ se selecciona H, alquilo C₁₋₆, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde cada alquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos en R⁵ es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carbonilo, amino, amido, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos y heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos.

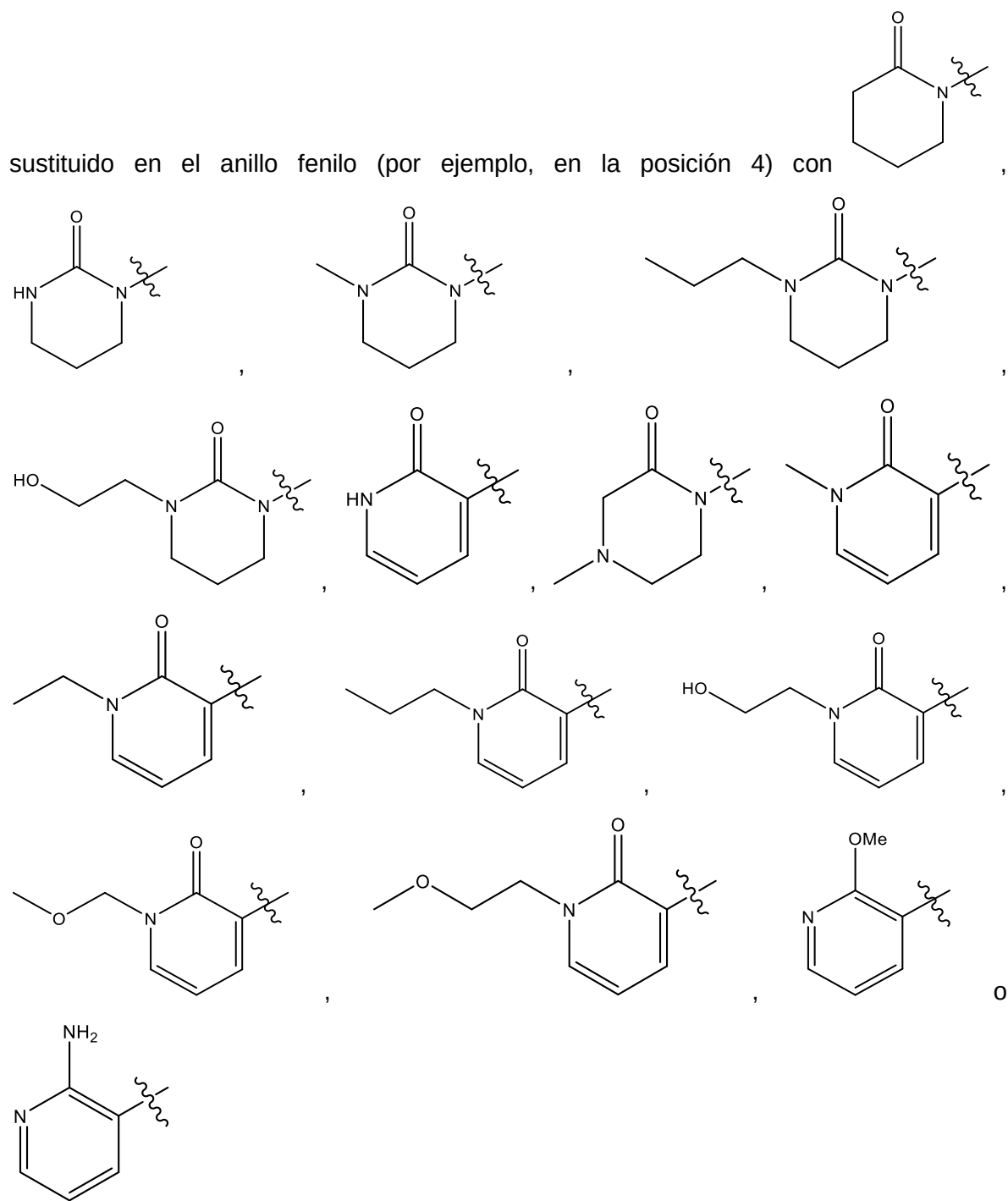
17. El compuesto de la reivindicación 16, donde los sustituyentes en el alquilo C₁₋₆, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos en R⁵ se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, carbonilo, arilo C₅₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo (por ejemplo, en una posición para) con un sustituyente heterociclilo de 3-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos o heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos, por ejemplo, en donde:

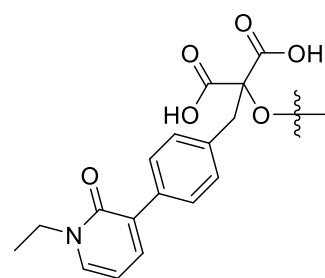
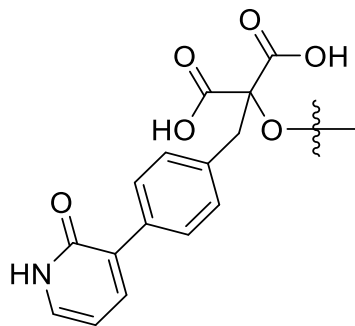
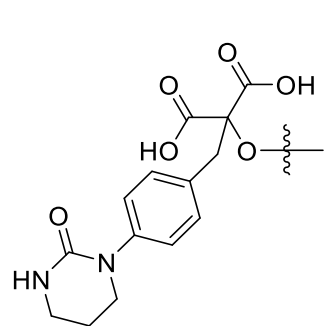
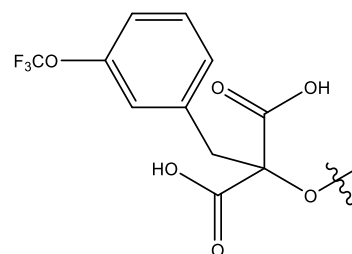
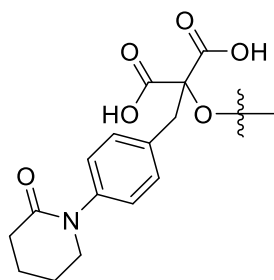
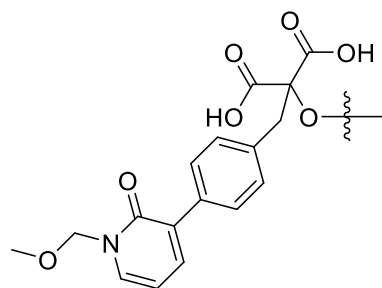
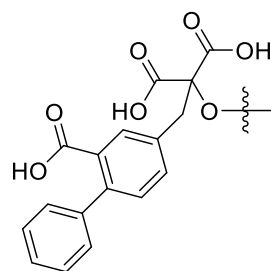
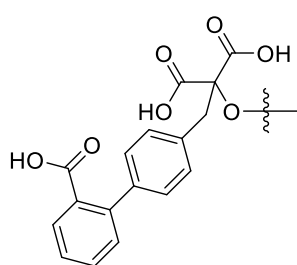
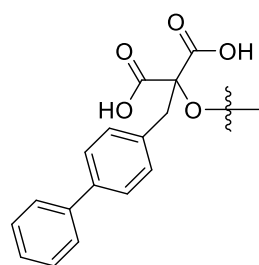
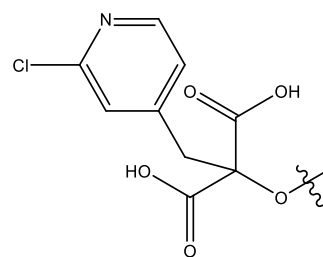
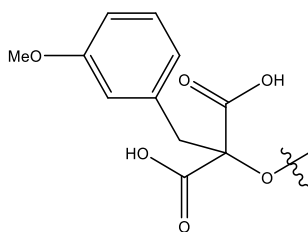
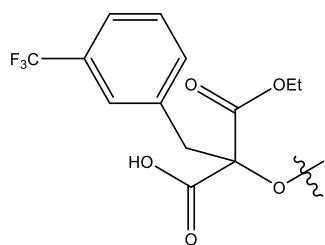
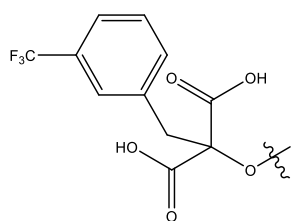
el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de piperidonilo, piperazinonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonil y piridilo sustituido, y opcionalmente,

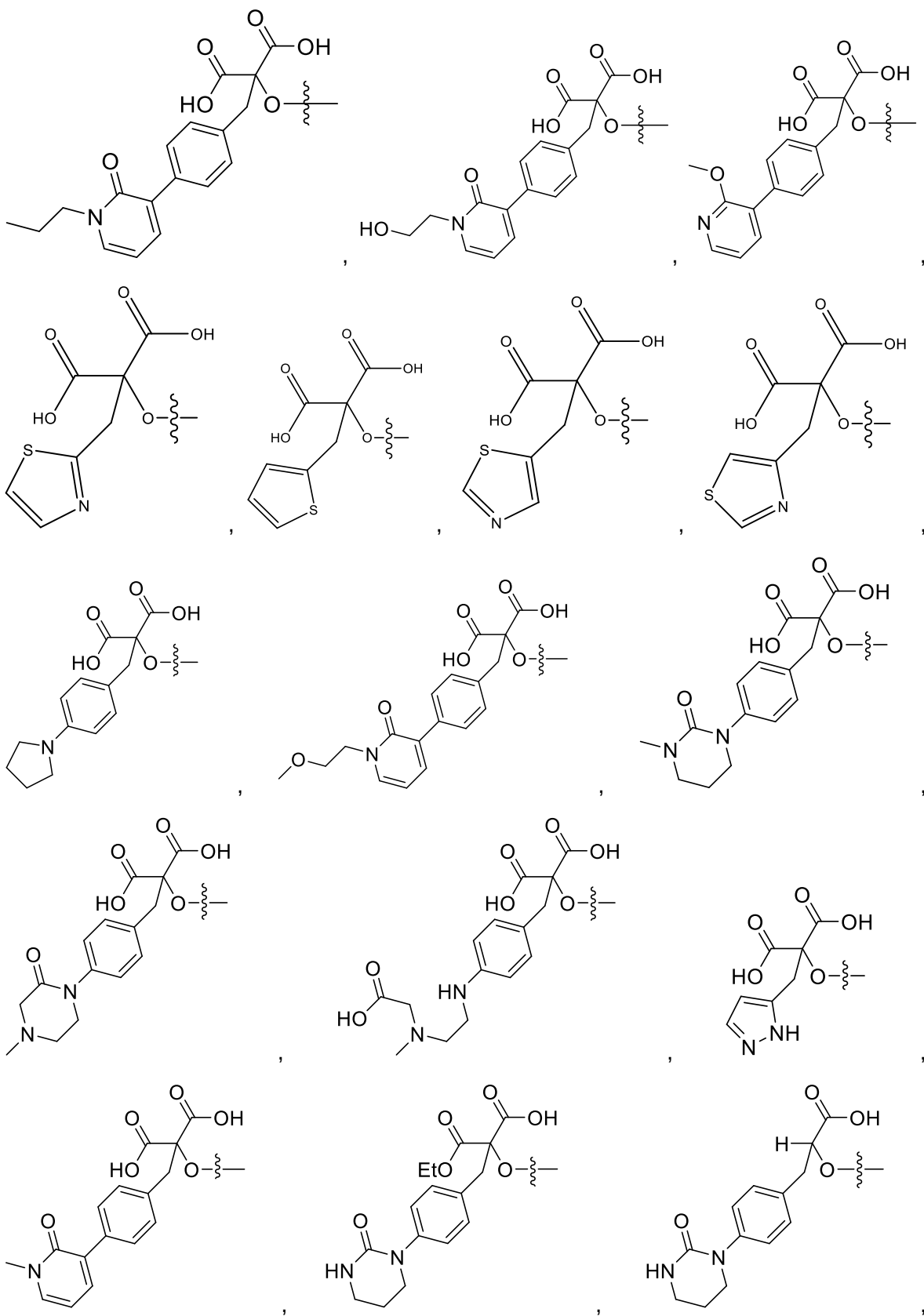
el piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo, o piridilo se sustituye con uno a cuatro de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆.

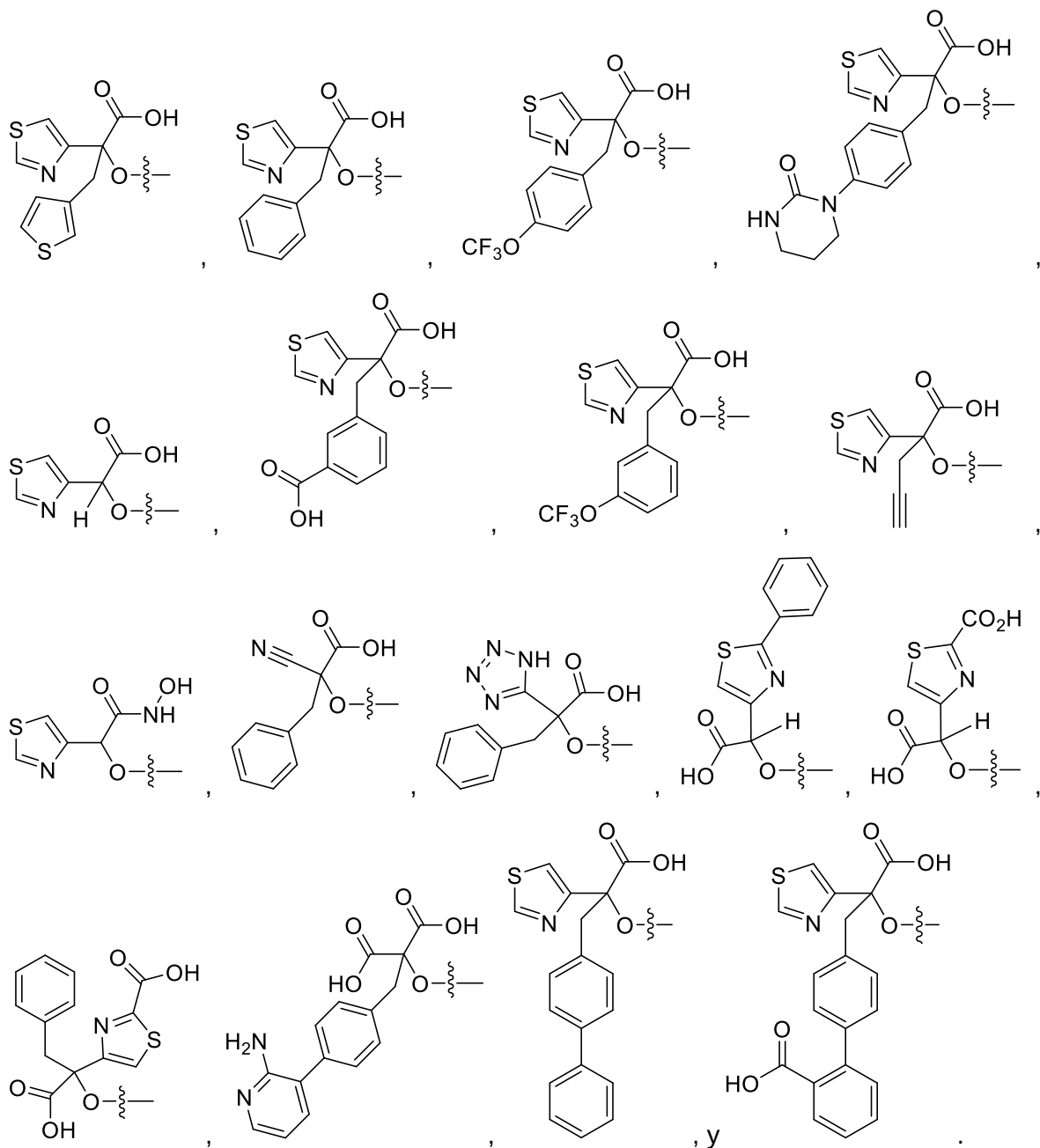
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde R⁵ es bencilo



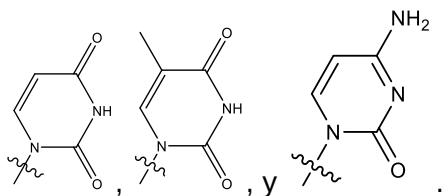
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde



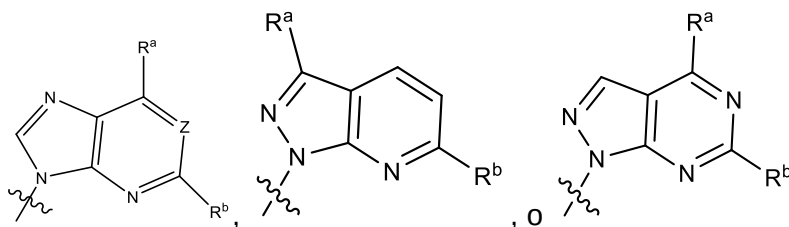




21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde Het se selecciona de



22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde Het es



donde

Z es CH o N;

R^a se selecciona de H, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , tiofenilo, $-NR^7R^8$, aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-10} y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R^b se selecciona de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amido, carbonilo, y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

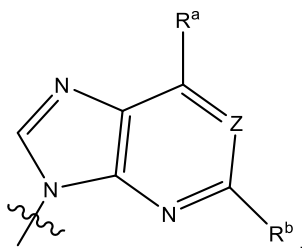
R^7 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} que contienen de uno a cuatro nitrógenos, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos; y

R^8 es H o alquilo C_{1-6} ; o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

23. El compuesto de la reivindicación 22, o una de sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que R^a se selecciona de H, Cl, $-NR^7R^8$ y fenilo.

24. El compuesto de la reivindicación 22, donde Het es



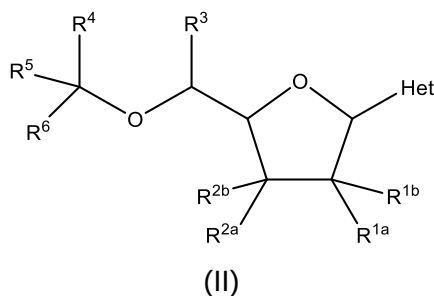
25. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones 22-24, donde R^a se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , tienilo, $-NR^7R^8$, arilo C_{5-10} y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que R^a se selecciona de H, Cl, $-NR^7R^8$ y fenilo.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-26, donde R^b se selecciona de halo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amido, carbonilo, amido, y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-27, donde R^7 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , heteroarilquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

29. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Het es heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos o heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos;

R^{1a} se selecciona de H, hidroxil, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxil alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, aciloxil C₁₋₆, alcoxil C₁₋₆, alquencil C₂₋₆, y alquencil C₂₋₆;

R^{1b} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquencil C₂₋₆, y alquencil C₂₋₆;

R^{2a} se selecciona de hidroxil, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, aciloxil C₁₋₆, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, alcoxil C₁₋₆, alquencil C₂₋₆, y alquencil C₂₋₆;

R^{2b} es alquencil C₂₋₆;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona de alquilo, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), y -P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴);

R⁵ se selecciona de H, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₆, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos y -C(O)OR⁹;

R⁶ se selecciona de -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹² y -P(O)(OR¹¹)(OR¹²);

R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo, alquencil C₂₋₆, alquencil C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y heteroralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heterociclilalquilo C₁₋₆ que contiene de uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos y heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos; y

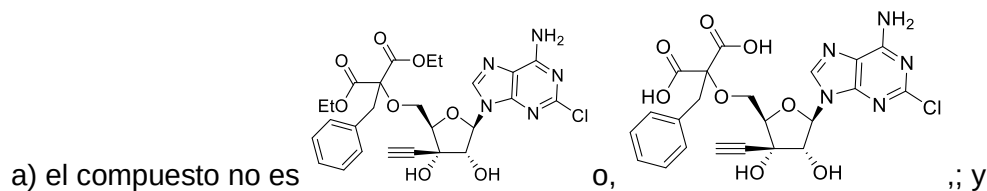
cada R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heterociclilalquilo C₁₋₆ de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R¹³ es H o alquilo C₁₋₆; y

R¹⁴ es alquilo C₁₋₆ o aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆;

siempre que a), b) y c); o a), b) y d);



b) R_{2b} se selecciona de halo, alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, preferentemente alquinilo C₂ sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C₂ no sustituido,

c) si R⁴ y R⁶ son cada uno -C(O)OH y R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, entonces el

sustituyente de anillo fenilo se selecciona de piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituido o no sustituido; y

si R^4 es $-C(O)OH$ o tetrazolilo, R^6 es $-C(O)OH$, y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo, entonces cualquiera del anillo fenilo de bencilo o el segundo anillo fenilo se sustituye con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde R^{1a} es H o hidroxilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde R^{1b} es H o hidroxilo.

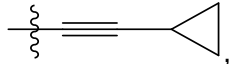
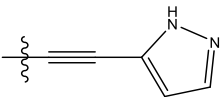
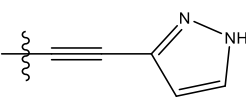
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde R^{1a} y R^{2a} son cada uno hidroxilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde R^{1a} es hidroxilo y R^{1b} es H.

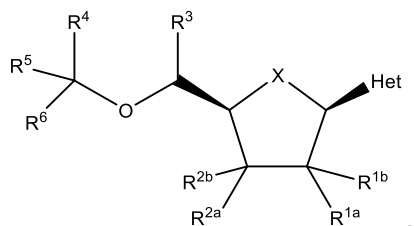
34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde R^{2a} es hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde R^{2a} es Me y R^{2b} es etinilo.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde R^{2a} es hidroxilo y R^{2b} es etinilo.

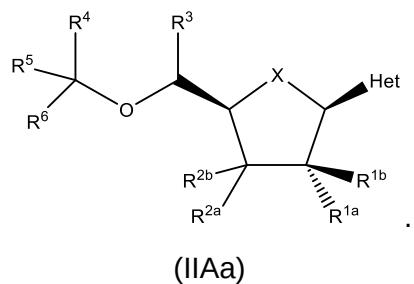
37. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{2b} es propinilo, butinilo, ,  o sustituido o no sustituido .

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde el compuesto de Fórmula II tiene la estructura:



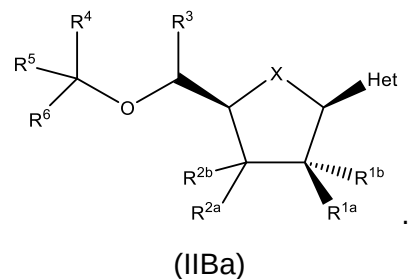
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, donde R^{1a} se encuentra en la configuración α .

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIAa):



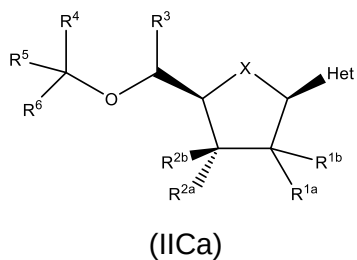
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde R^{1a} se encuentra en la configuración β .

42. El compuesto de la reivindicación 41, donde el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIBa):



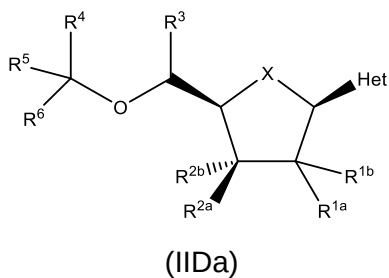
43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde R^{2a} se encuentra en la configuración α .

44. El compuesto de la reivindicación 43, donde el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIc_a):

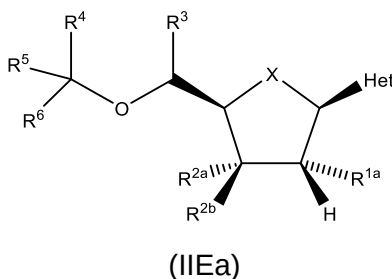


45. El compuesto decualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde R^{2a} se encuentra en la configuración β.

46. El compuesto de la reivindicación 45, donde el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IId_a):



47. El compuesto de la reivindicación 38, donde el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura (IIe_a):



48. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R³ es H.

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, donde R⁴ se selecciona de -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹⁰ y -P(O)(OR¹¹)(OR¹²).

50. El compuesto de la reivindicación 49, donde R^4 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H o alquilo C_{1-6} .
51. El compuesto de la reivindicación 49, donde R^4 es $-C(O)NR^{11}R^{12}$.
52. El compuesto de la reivindicación 51, donde cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.
53. El compuesto de la reivindicación 49, donde R^4 es $-S(O)_2R^{10}$ y R^{10} es alquilo C_{1-6} o arilo C_{5-10} .
54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-53, donde R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} , alquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.
55. El compuesto de la reivindicación 54, donde cada alquilo C_{1-6} , aralquilo y heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos a R^5 es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carbonilo, amino, amido, cicloalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.
56. El compuesto de la reivindicación 55, donde los sustituyentes en el alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} , alquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos en R^5 se seleccionan de halo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carbonilo, arilo C_{5-10} , heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.
57. El compuesto de la reivindicación 55, donde R^5 es aril C_{5-10} , alquilo C_{1-6} sustituido en anillo arilo C_{5-10} (por ejemplo, en una posición para) con un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos o un heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-52, donde R⁵ se selecciona de H, metilo, etilo, CH₂-etinilo y -CH₂-vinilo.

59. El compuesto de la reivindicación 54, donde R⁵ se selecciona de bencilo, -CH₂-piridilo, -CH₂-piridazinilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-tiofenilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tiazolilo y -CH₂-benzotiazolilo.

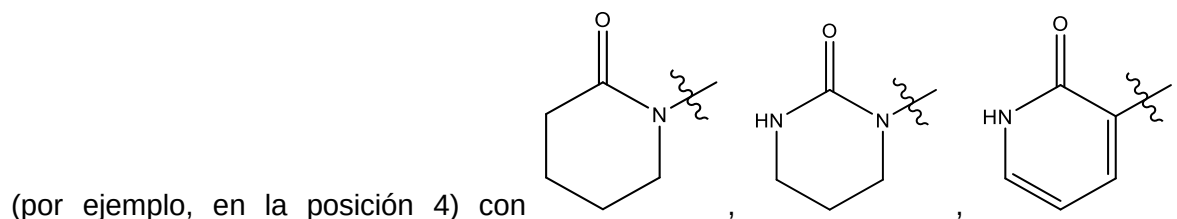
60. El compuesto de la reivindicación 59, en el que R⁵ es bencilo y -CH₂-tiofenilo.

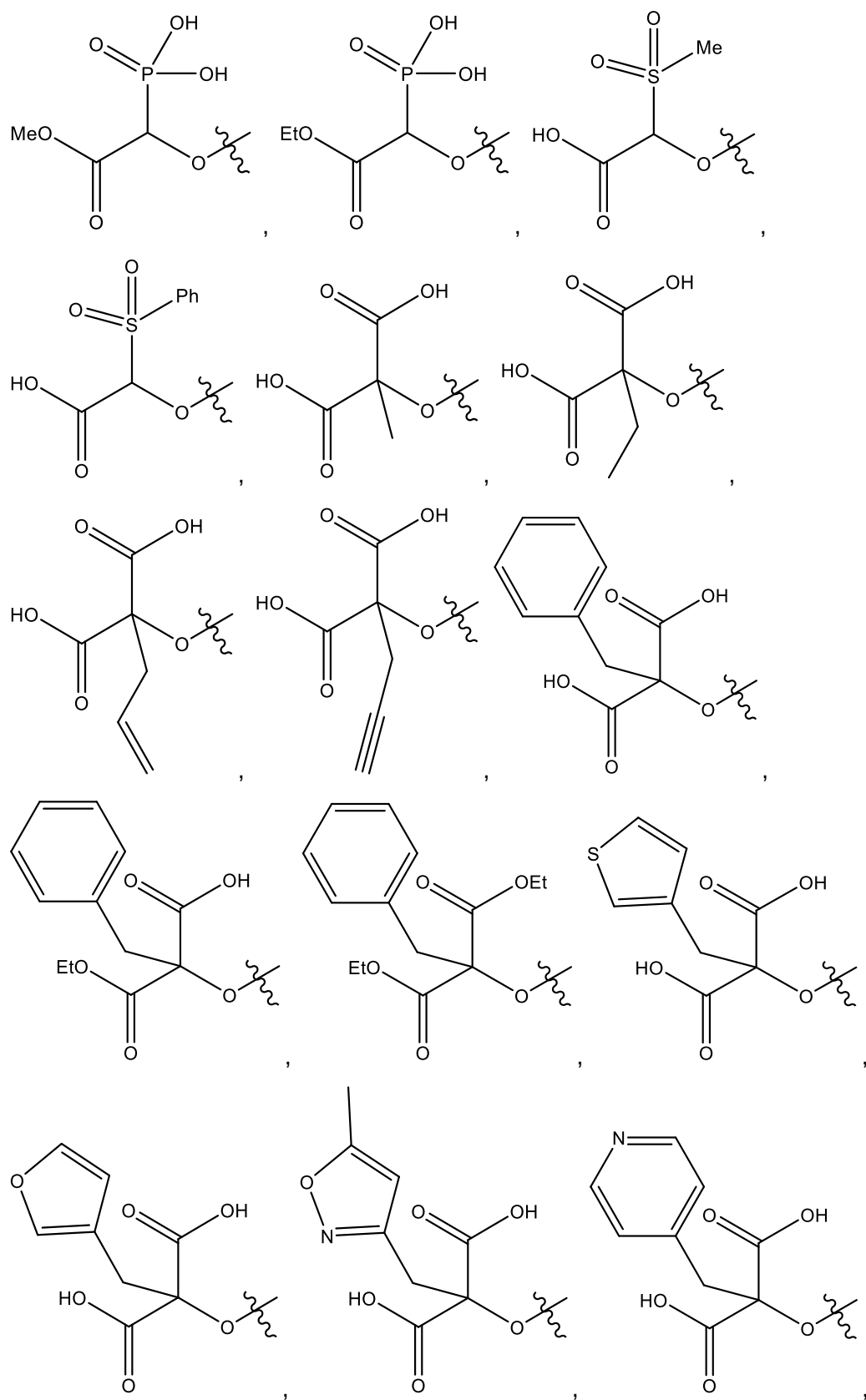
61. El compuesto de la reivindicación 54, donde R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo, donde:

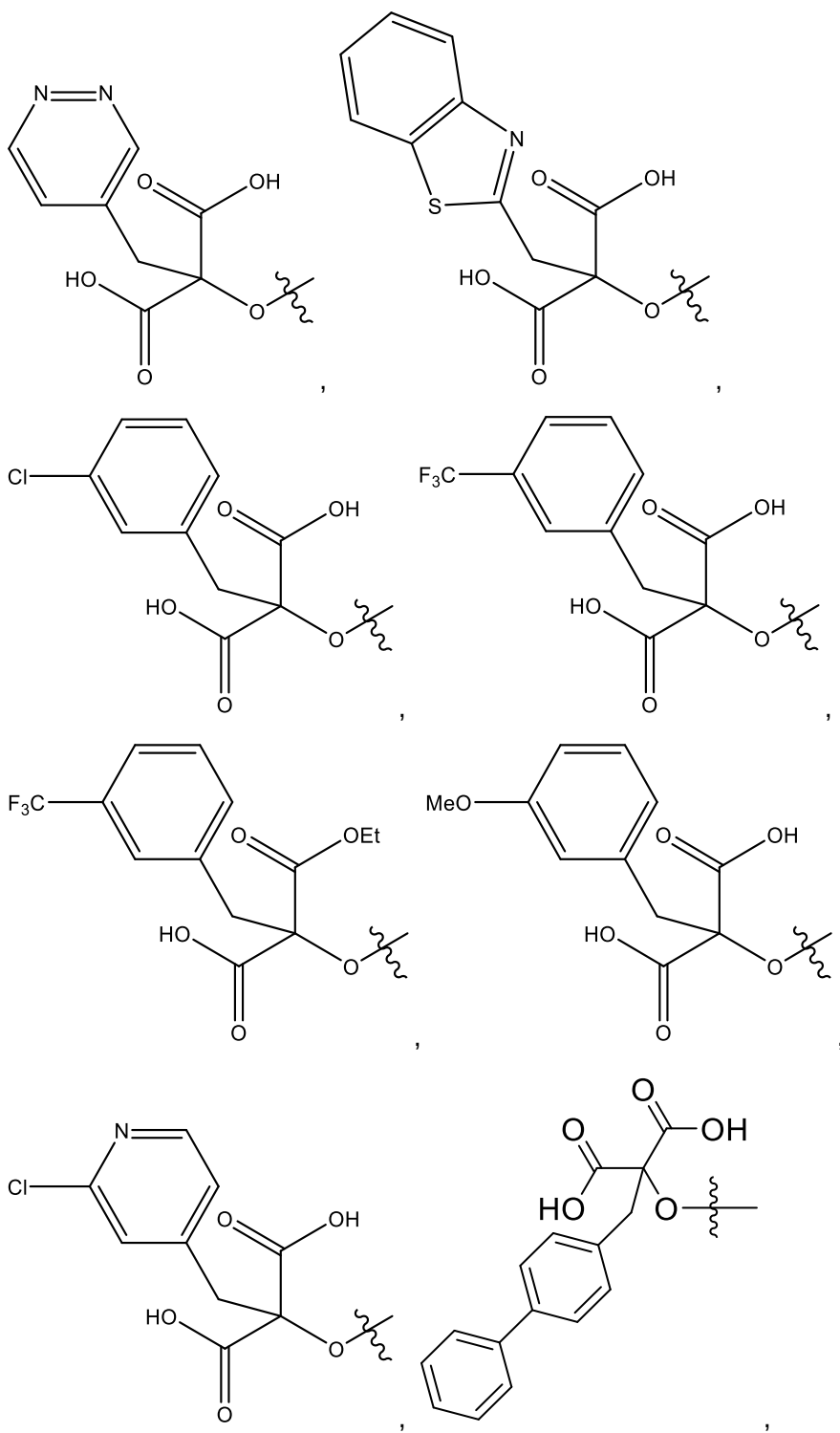
el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo, y opcionalmente,

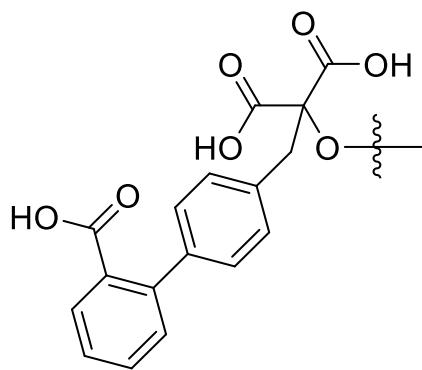
el piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo, o piridilo se sustituye con uno a cuatro de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆.

62. El compuesto de la reivindicación 61, donde R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo

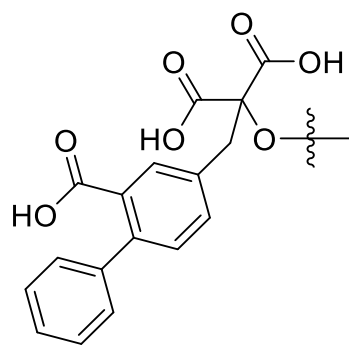




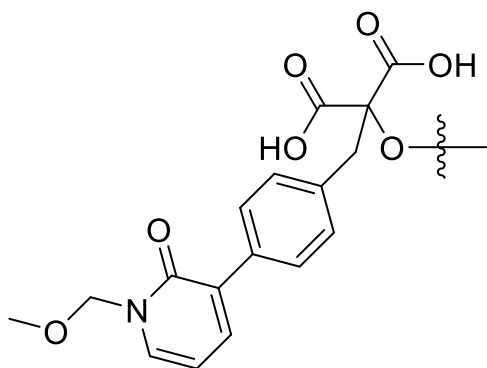




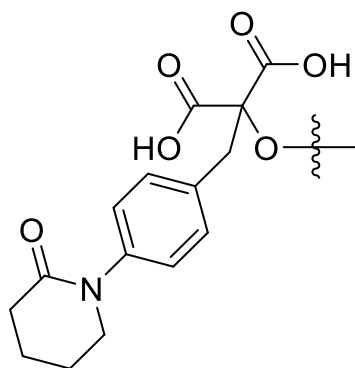
,



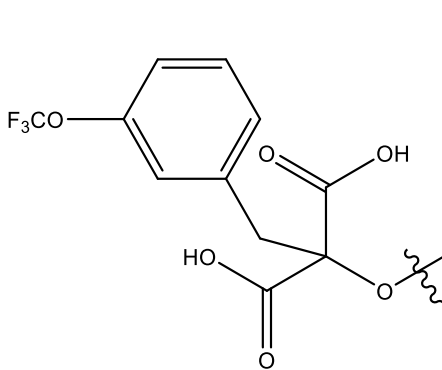
,



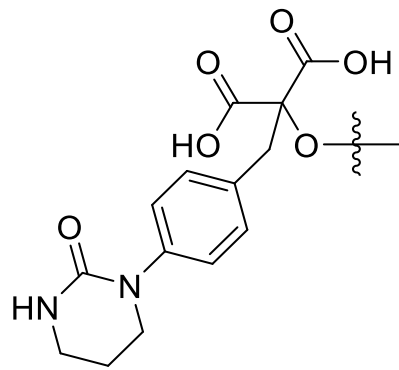
,



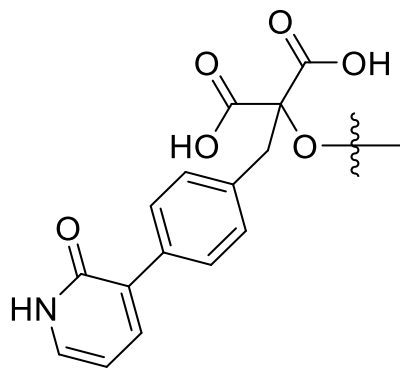
,



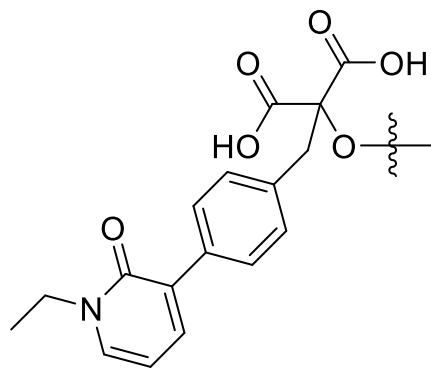
,



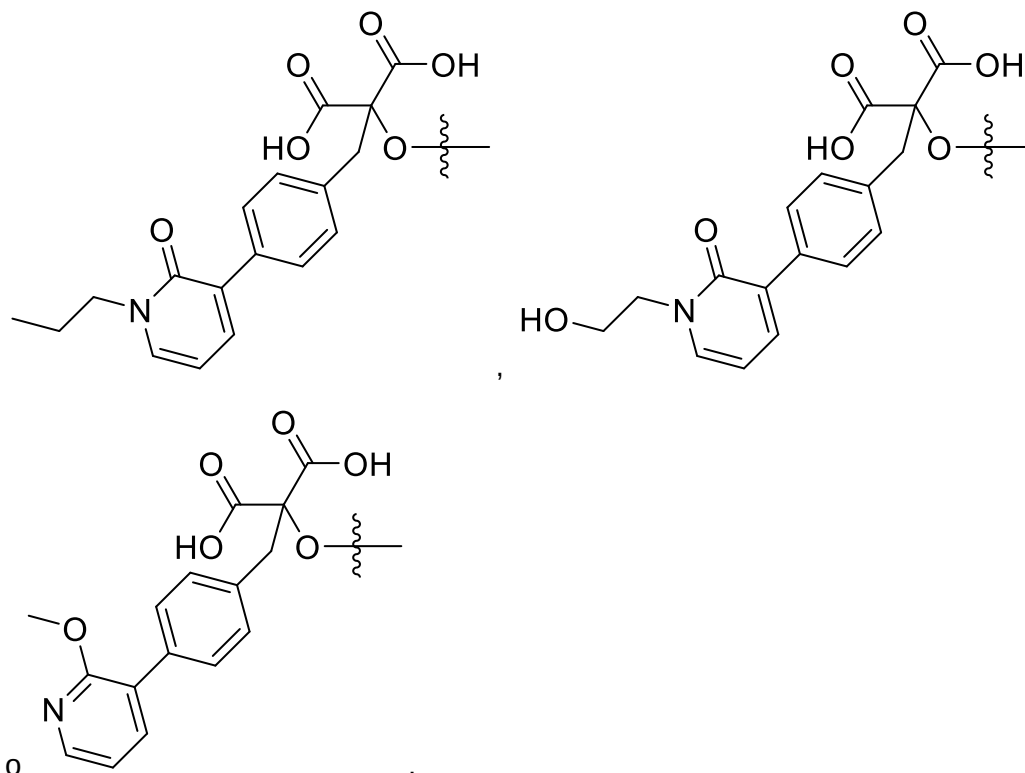
,



,

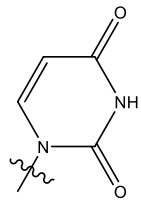


,



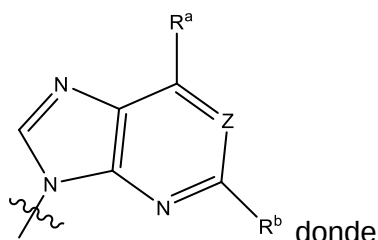
68. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .
69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-67, donde Het se selecciona de un arilo de 6 a 10 miembros, un heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, un heteroarilo monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, y es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carbonilo, amino, amido, alquiltio C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{5-10} , heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos..
70. El compuesto de la reivindicación 69, donde los sustituyentes Het se seleccionan de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino y heterociclilo de 5-8 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

71. El compuesto de la reivindicación 69, donde Het es un heterociclilo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno o heteroarilo monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno.



72. El compuesto de la reivindicación 69, donde Het es

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-68, donde Het es



Z es CH o N;

R^a se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , tiofenilo, $-NR^7R^8$, arilo C_{5-10} y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R^b se selecciona de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amido, carbonilo, amido y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R^7 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclil de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos; y

R^8 es H o alquilo C_{1-6} ; o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

74. El compuesto de la reivindicación 73, en el que R^a se selecciona de H, Cl, $-NR^7R^8$ y fenilo.

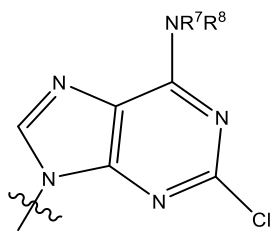
75. El compuesto de la reivindicación 73, donde Z es CH.

76. El compuesto de la reivindicación 73, donde Z es N.

77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-76, donde R^a es $-NR^7R^8$.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-77, donde R^b se selecciona de Cl, $-CF_3$, carbonilo y $-CONH_2$.

79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-78, donde Het es



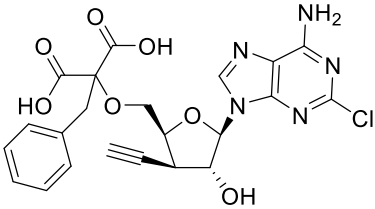
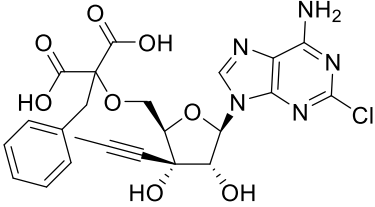
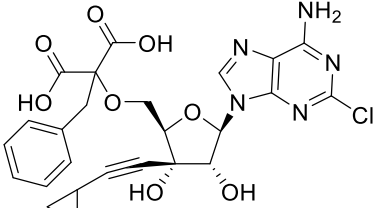
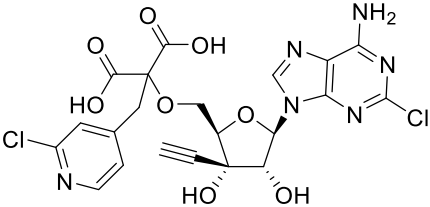
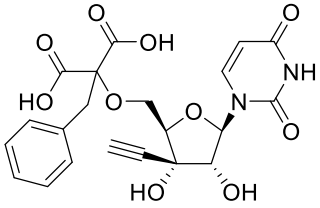
80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-79, donde R^7 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , arilo C_{5-10} , amino y cicloalquilo C_{3-6} .

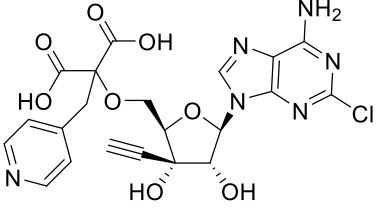
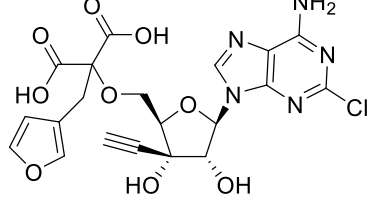
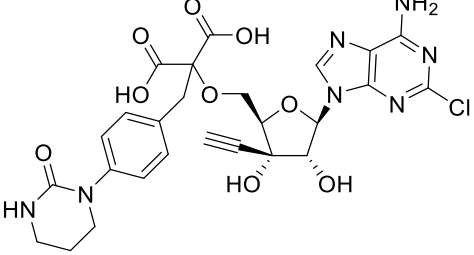
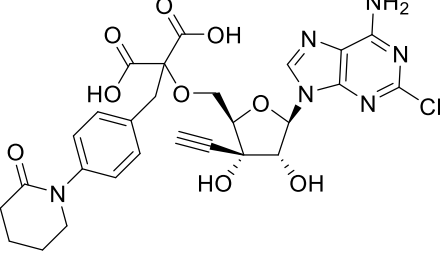
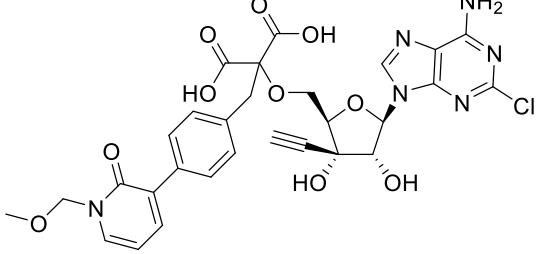
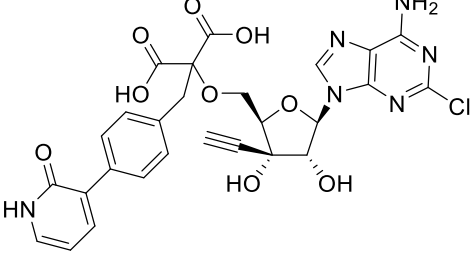
81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 76-79, donde R^7 es aril C_{5-10} , alquilo C_{1-6} o heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, donde el aril C_{5-10} , alquilo C_{1-6} o el heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros es no sustituido o sustituido con halo o alquilo C_{1-6} .

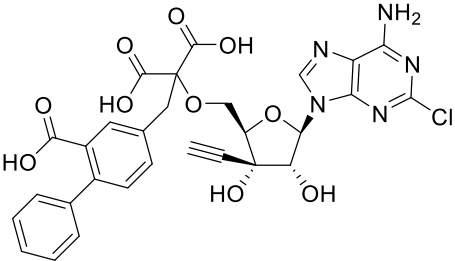
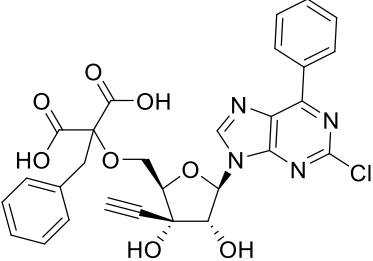
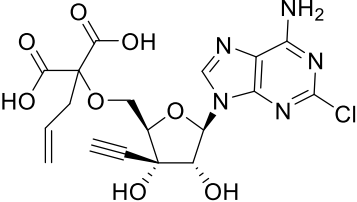
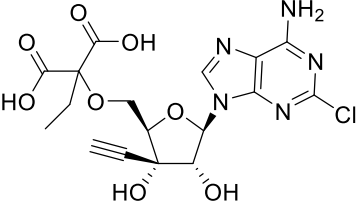
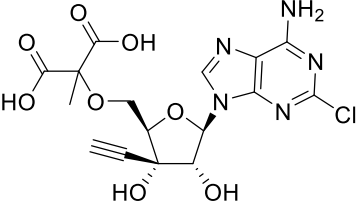
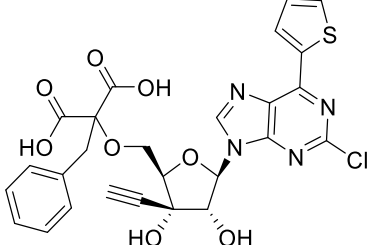
82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-81 caracterizado por que R^8 se selecciona de H, metilo y etilo.

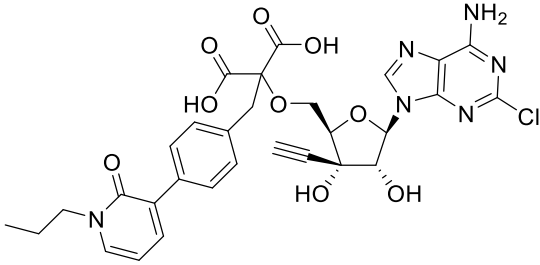
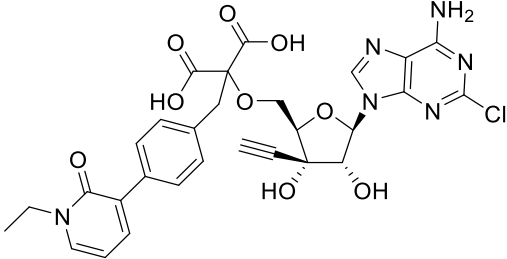
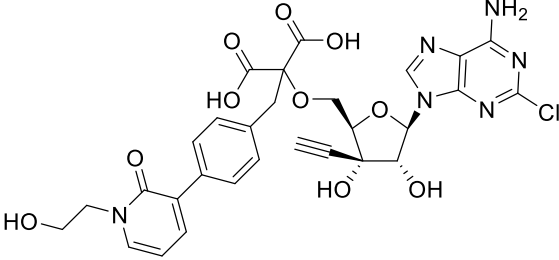
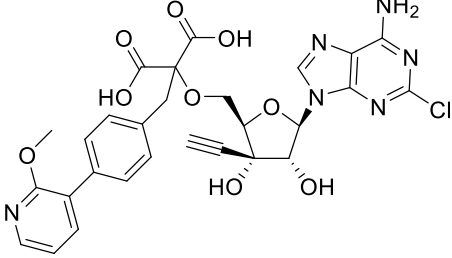
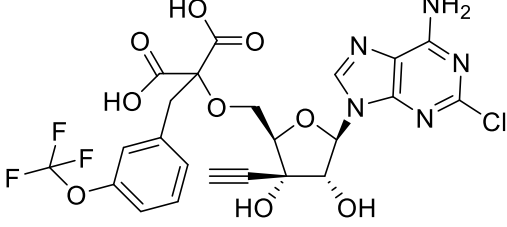
83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 78-81, donde R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, seleccionado de azetidinilo, morfolino, pirrolidinilo y azepanilo.

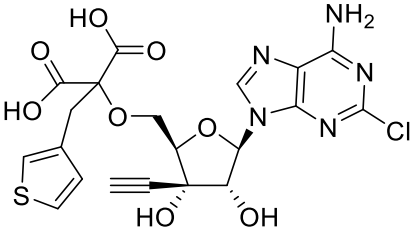
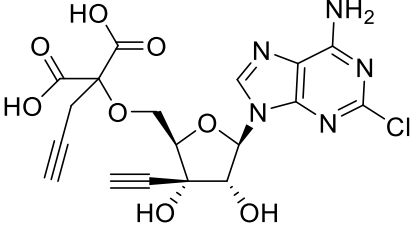
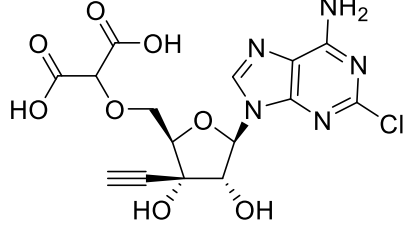
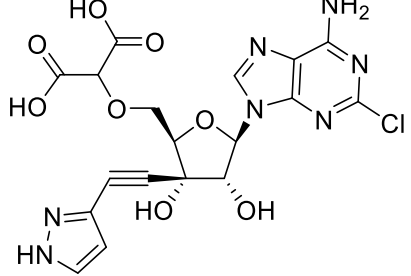
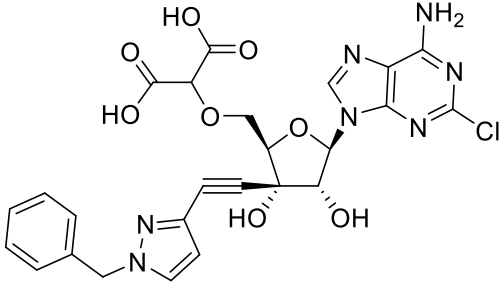
84. Un compuesto seleccionado de:

N.º de ejemplo	Compuesto
2	
3	
4	
5	
6	

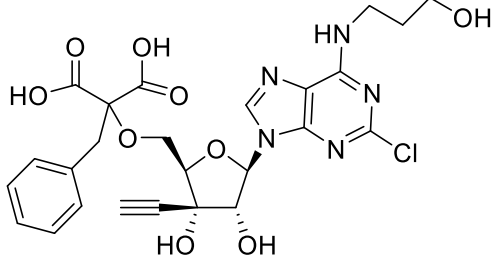
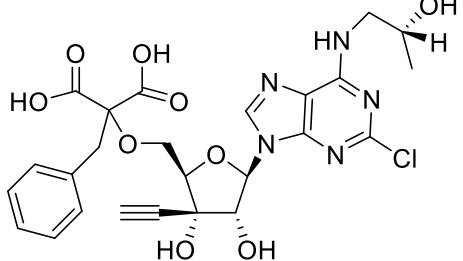
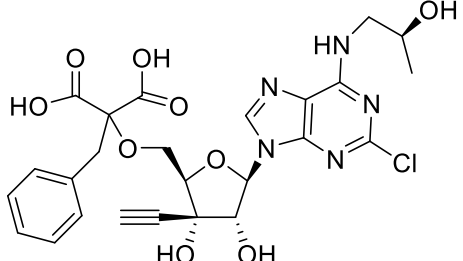
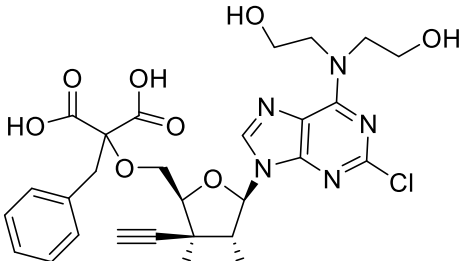
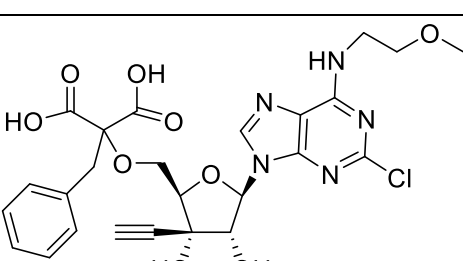
N.º de ejemplo	Compuesto
7	
8	
9	
10	
11	
12	

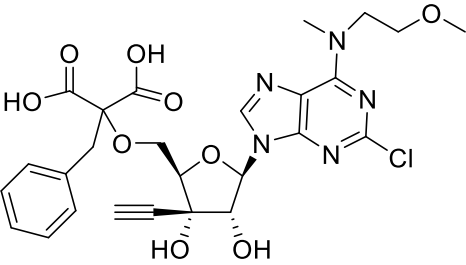
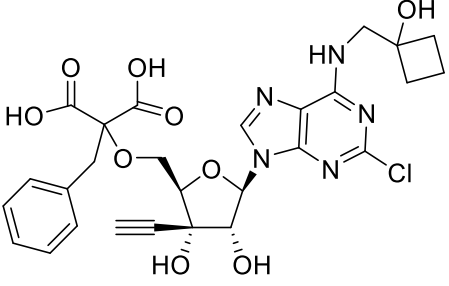
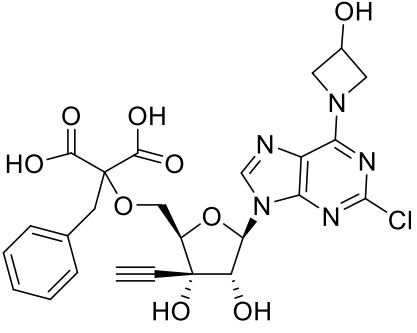
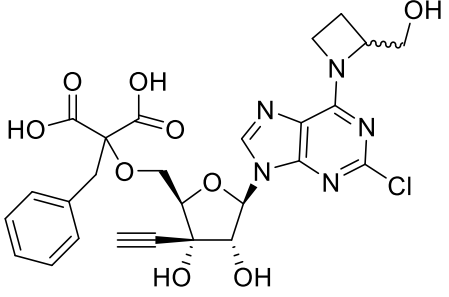
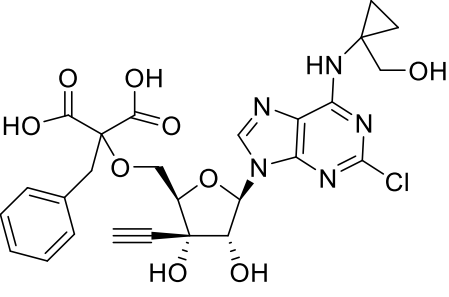
N.º de ejemplo	Compuesto
13	
14	
15	
16	
17	
18	

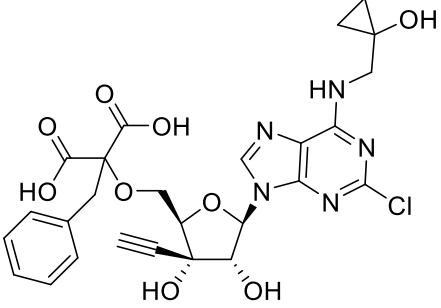
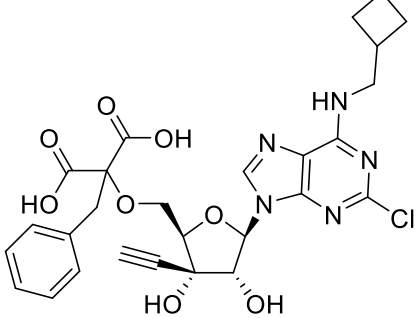
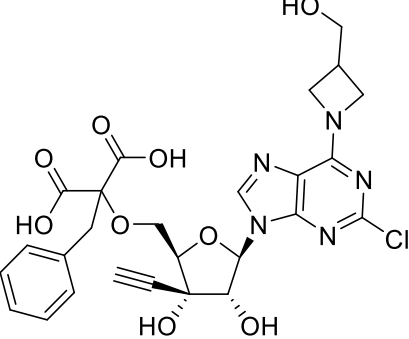
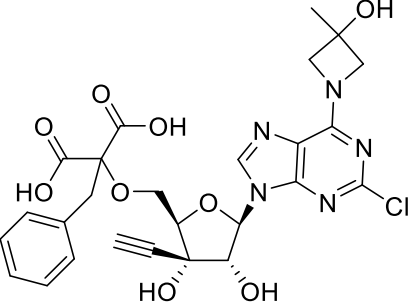
N.º de ejemplo	Compuesto
19	
20	
21	
22	
23	

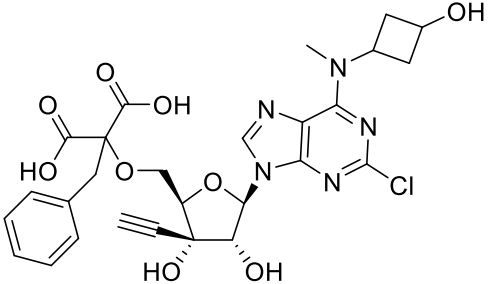
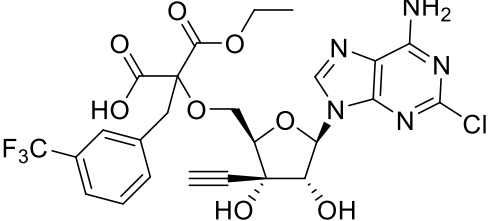
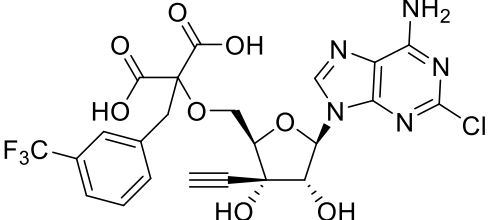
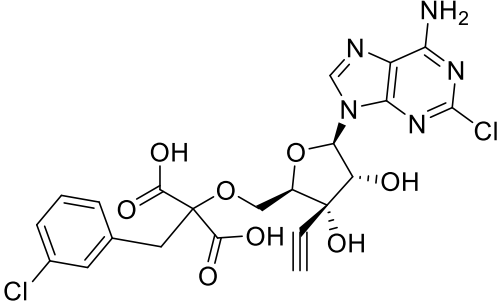
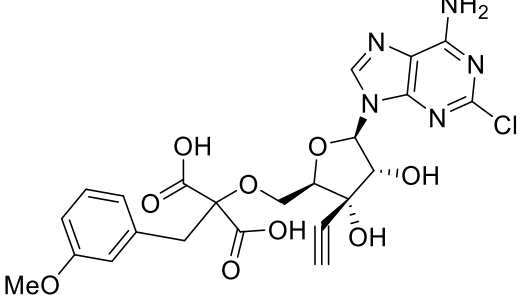
N.º de ejemplo	Compuesto
24	
25	
26	
27	
28	

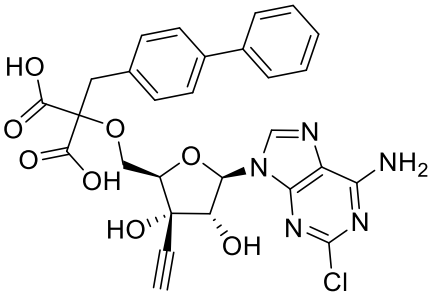
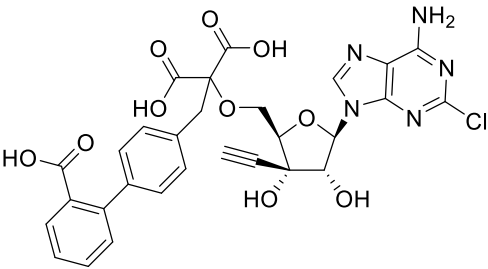
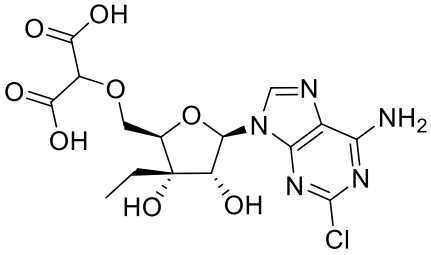
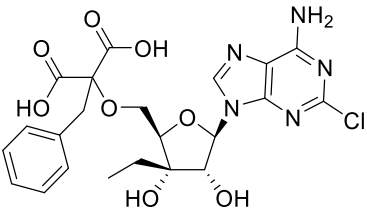
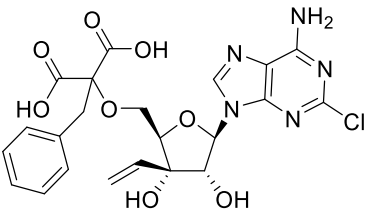
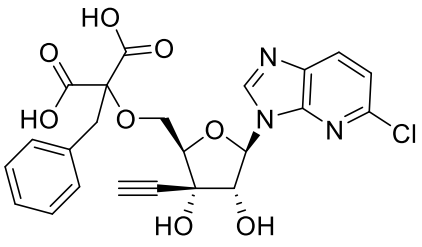
N.º de ejemplo	Compuesto
29	
30	
31	
32	
33	

N.º de ejemplo	Compuesto
34	
35	
36	
37	
38	

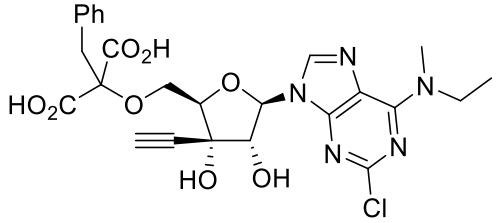
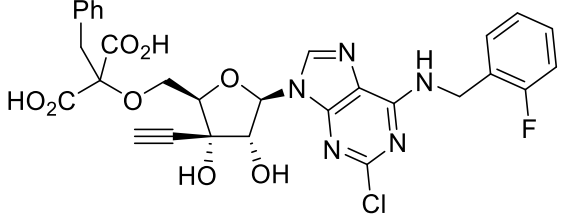
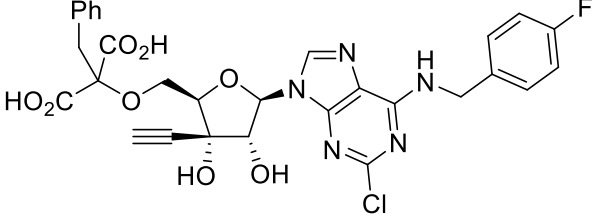
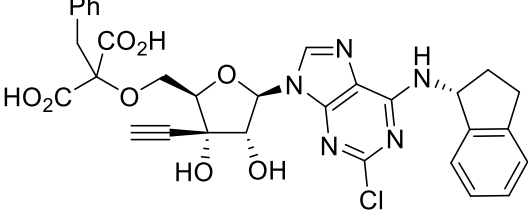
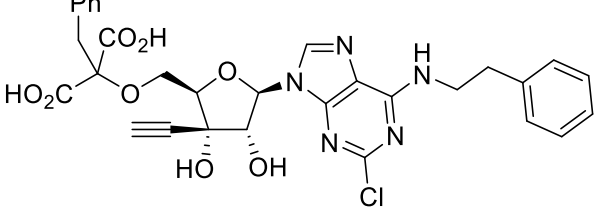
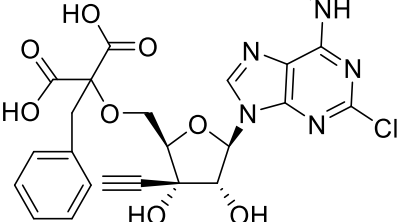
N.º de ejemplo	Compuesto
39	
40	
41	
42	
43	

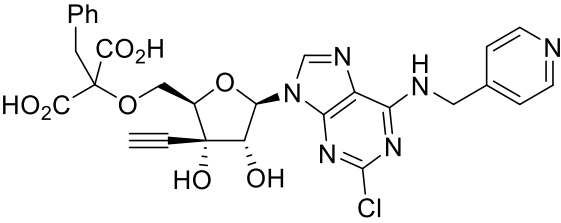
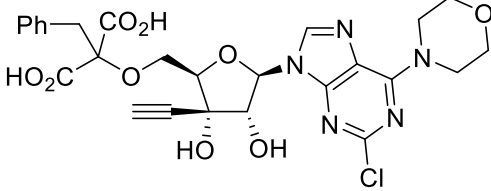
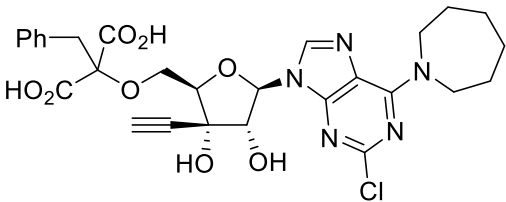
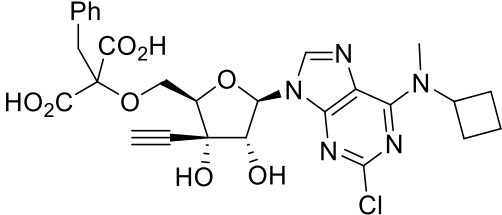
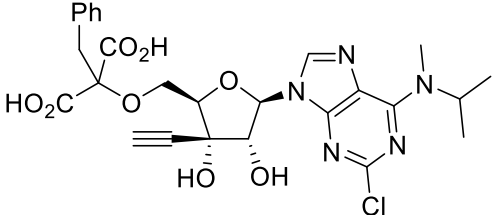
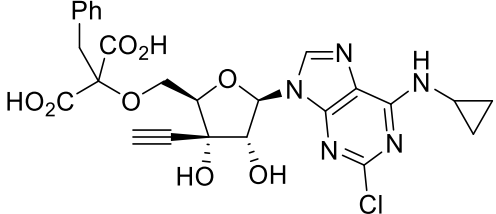
N.º de ejemplo	Compuesto
44	
45	
46	
47	

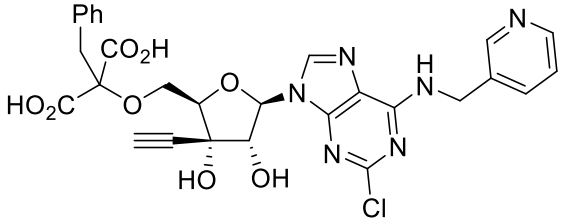
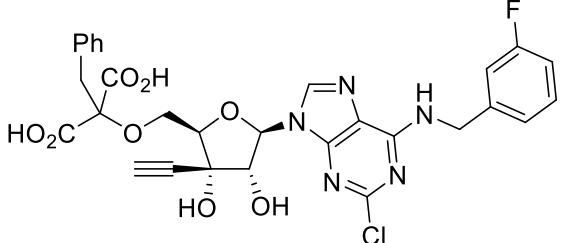
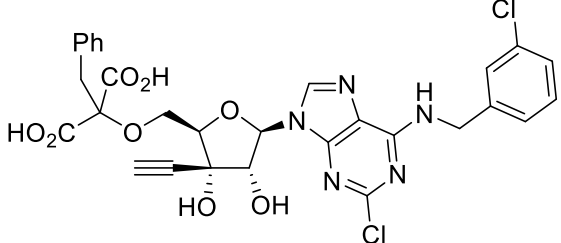
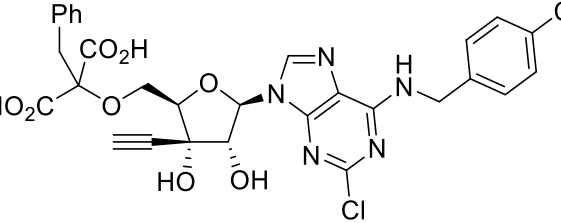
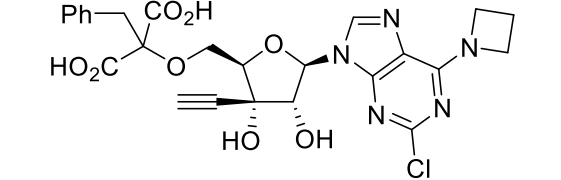
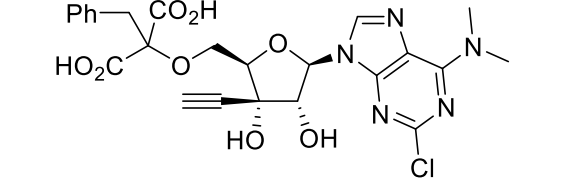
N.º de ejemplo	Compuesto
48	
49	
50	
51	
52	

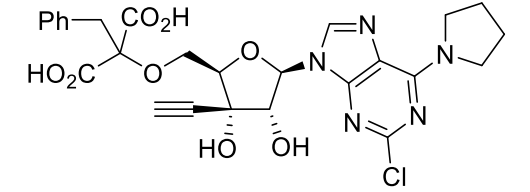
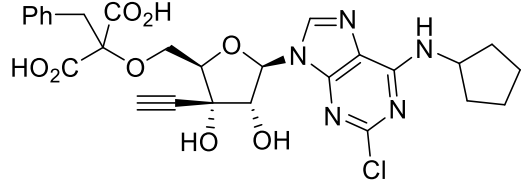
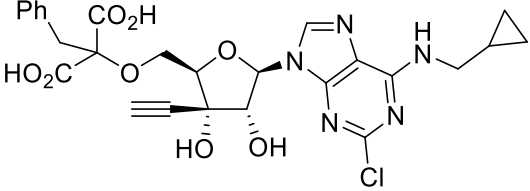
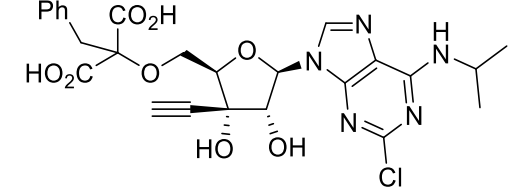
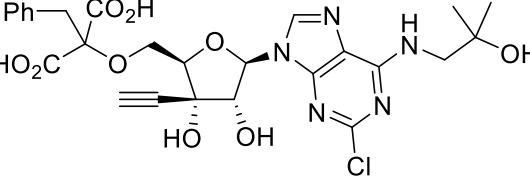
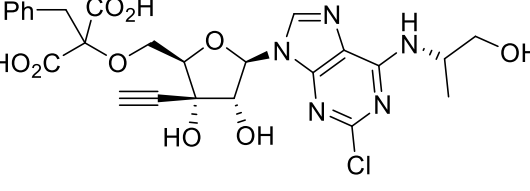
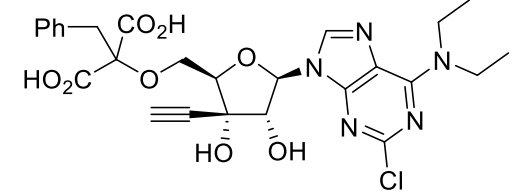
N.º de ejemplo	Compuesto
53	
54	
55	
56	
57	
58	

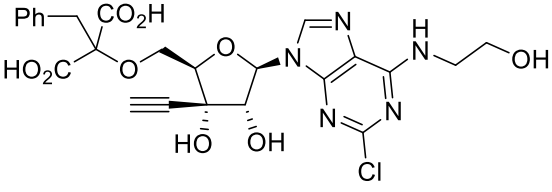
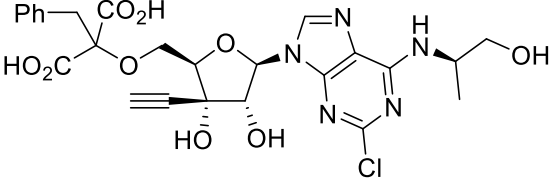
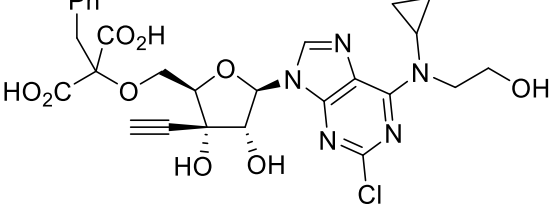
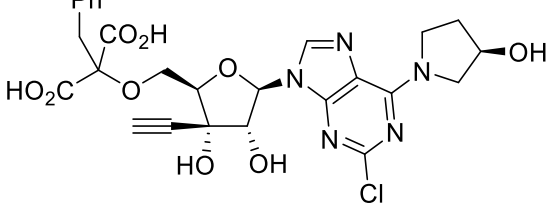
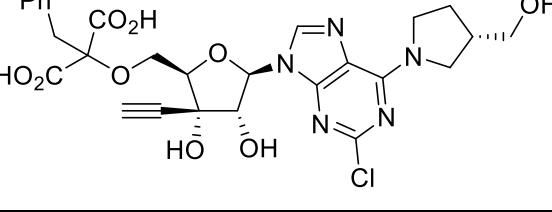
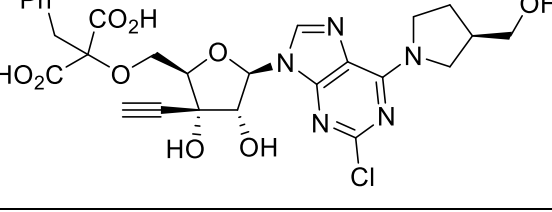
N.º de ejemplo	Compuesto
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

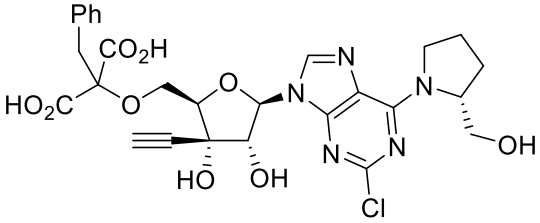
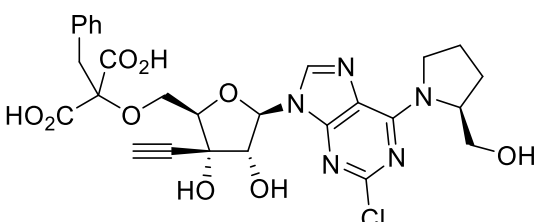
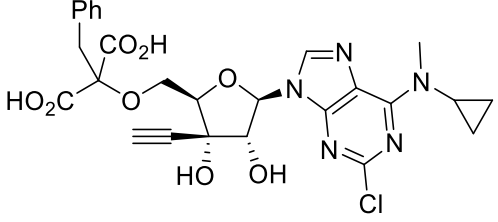
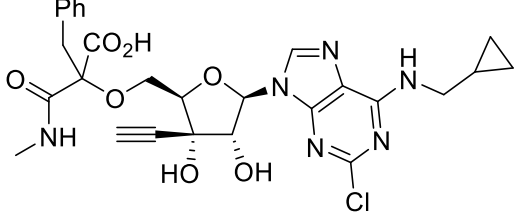
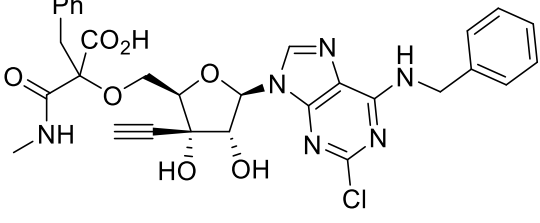
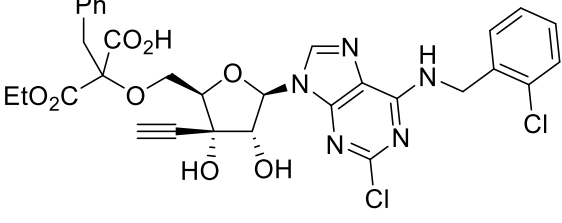
N.º de ejemplo	Compuesto
66	
67	
68	
69	
70	
71	

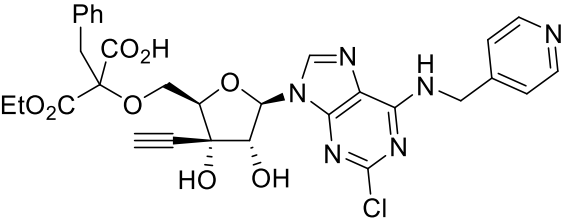
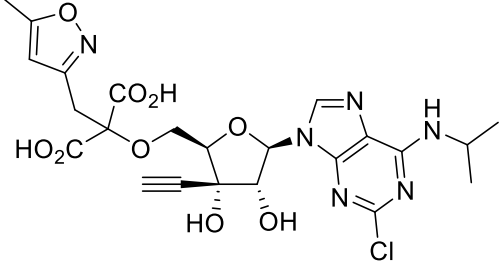
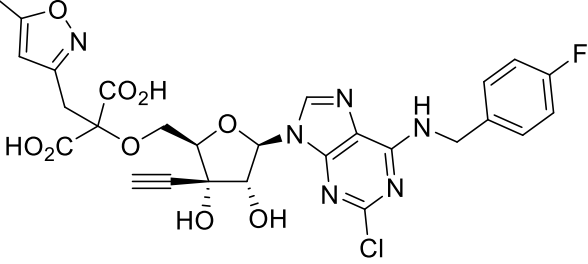
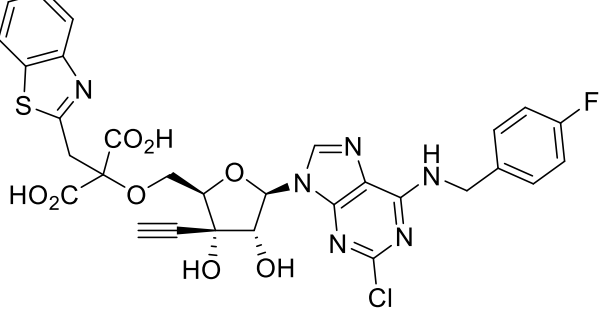
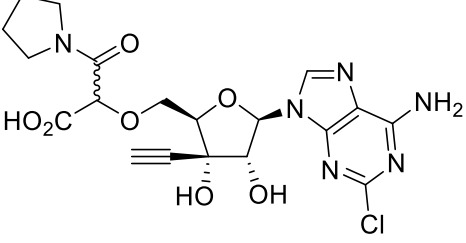
N.º de ejemplo	Compuesto
78	
79	
80	
81	
82	
83	

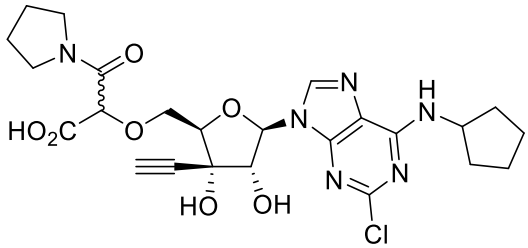
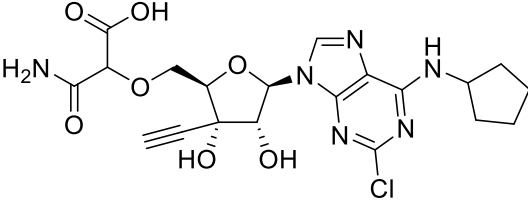
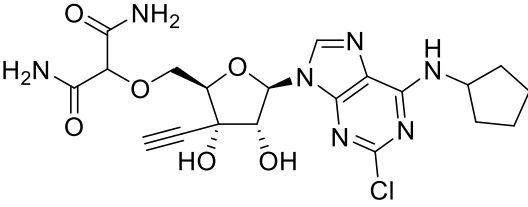
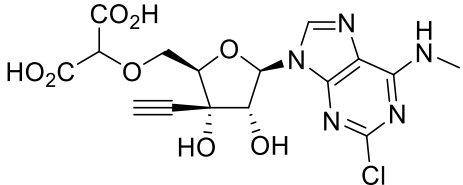
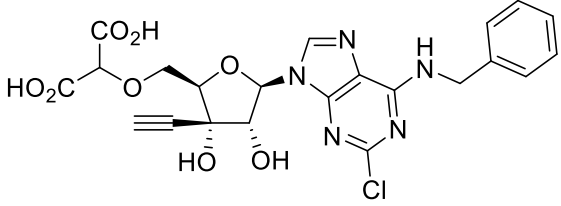
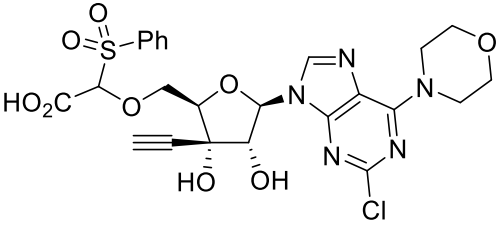
N.º de ejemplo	Compuesto
84	
85	
86	
87	
88	
89	

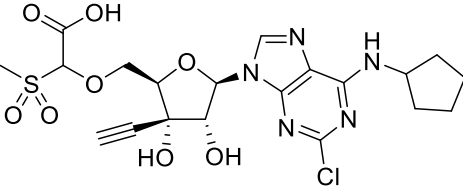
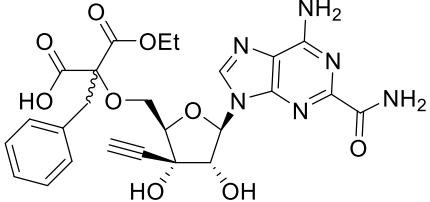
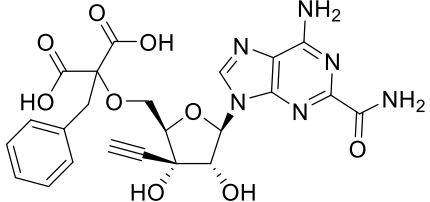
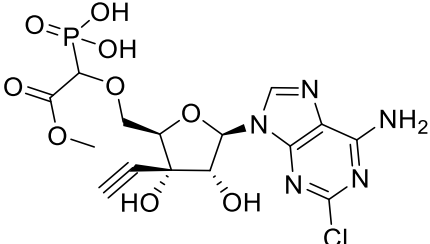
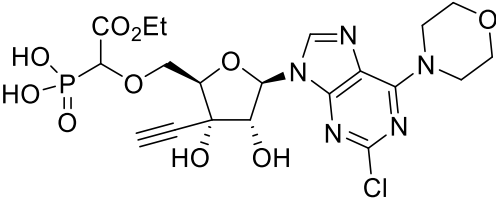
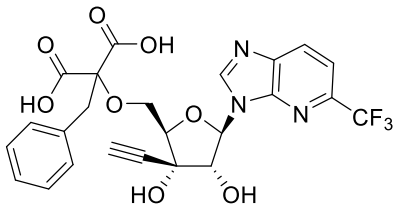
N.º de ejemplo	Compuesto
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

N.º de ejemplo	Compuesto
97	
98	
99	
100	
101	
102	

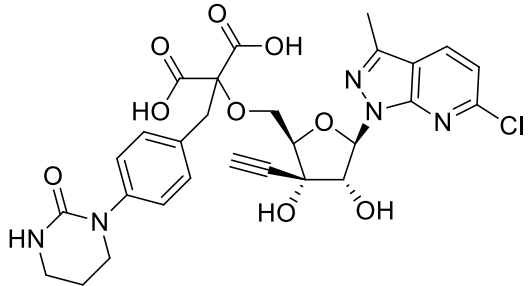
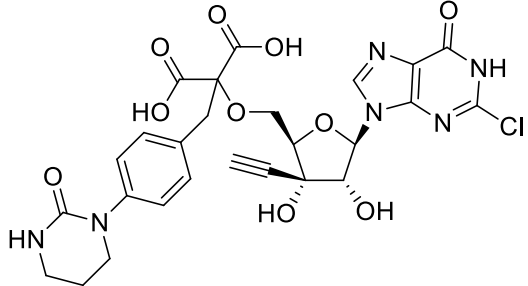
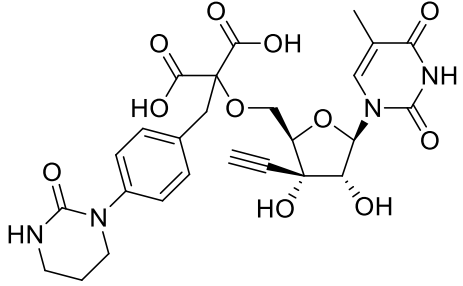
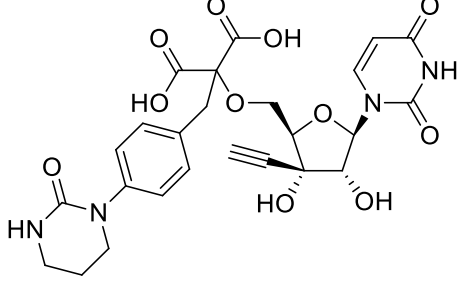
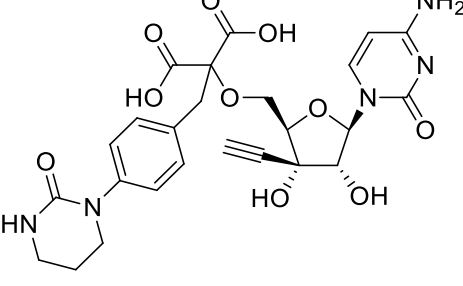
N.º de ejemplo	Compuesto
103	
104	
105	
106	
107	
108	

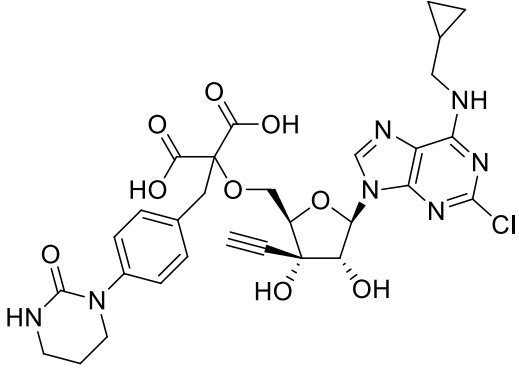
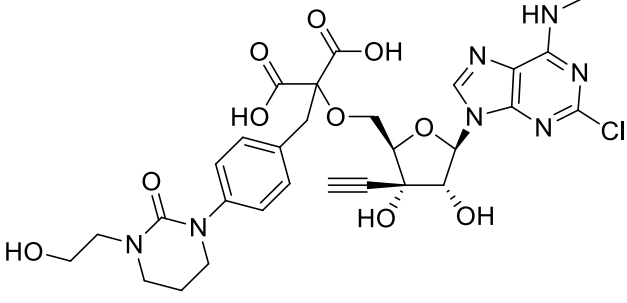
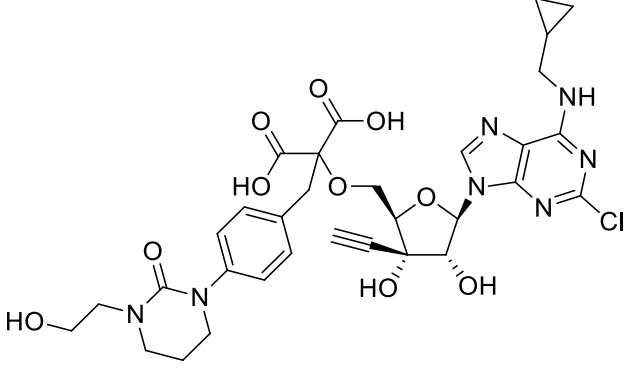
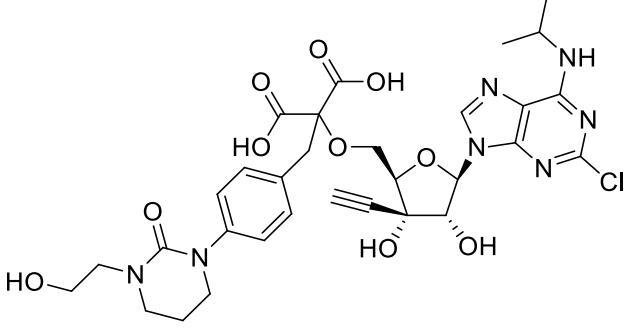
N.º de ejemplo	Compuesto
109	
110	
111	
112	
113	

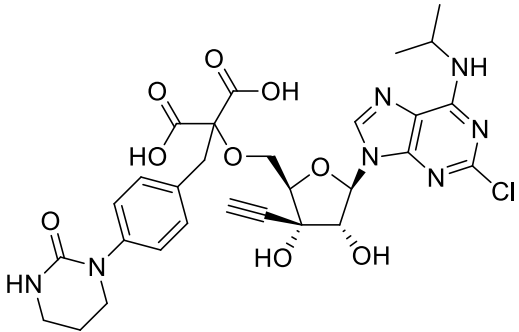
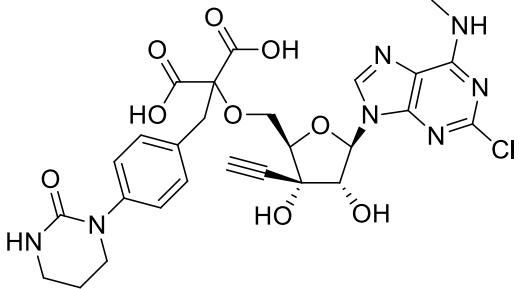
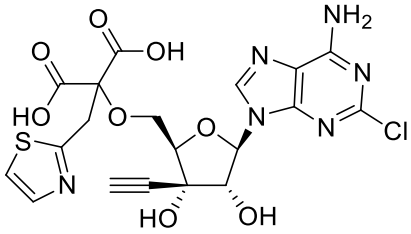
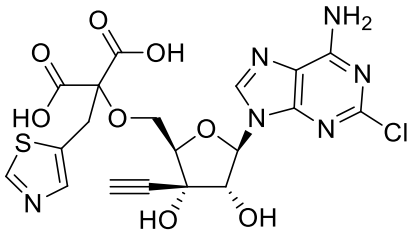
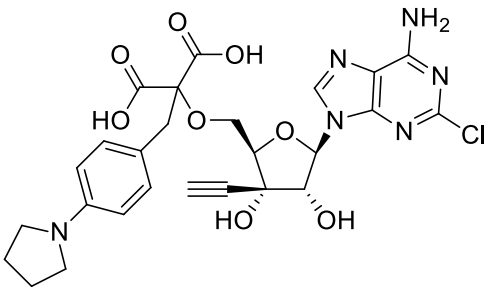
N.º de ejemplo	Compuesto
114	
115	
116	
117	
118	
119	

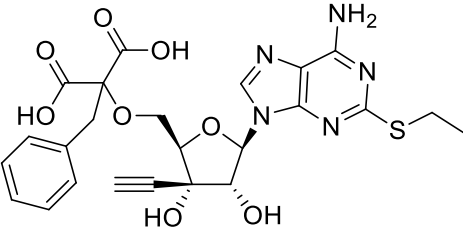
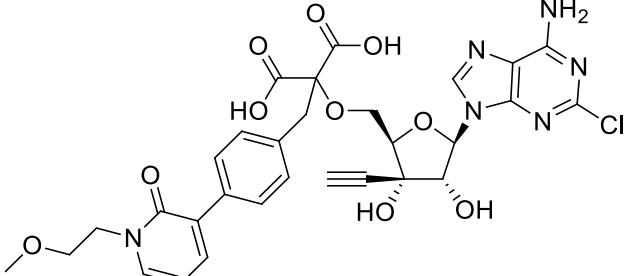
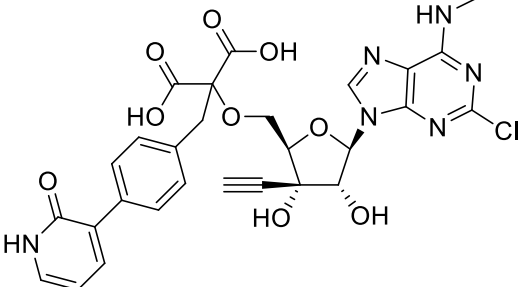
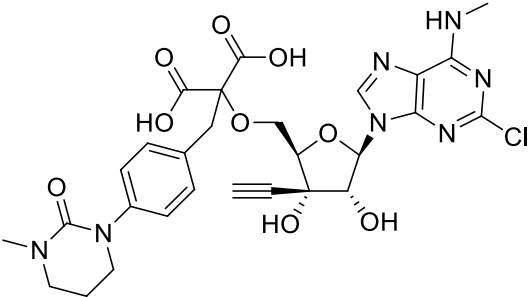
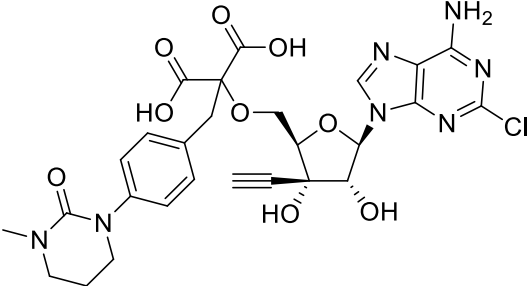
N.º de ejemplo	Compuesto
120	
121	
122	
123	
124	
125	

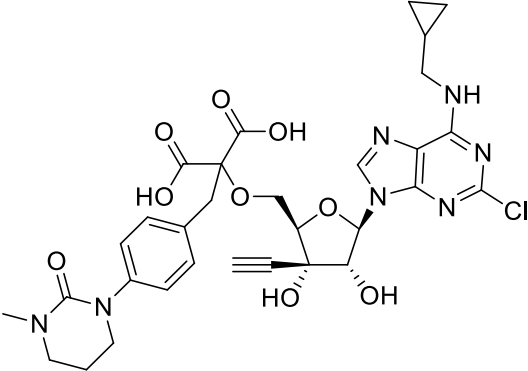
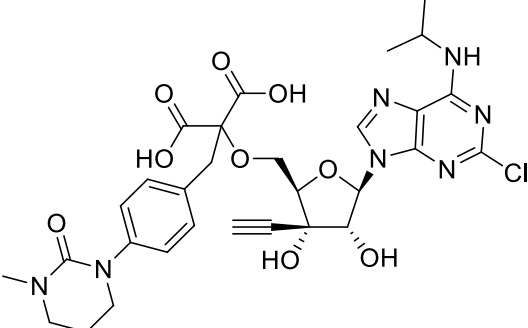
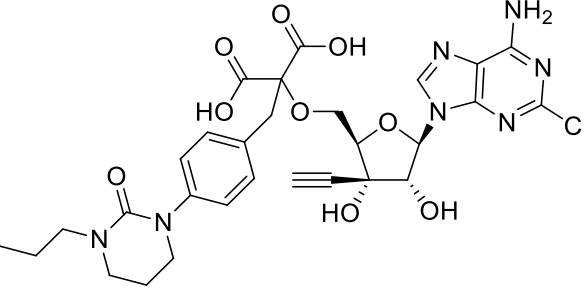
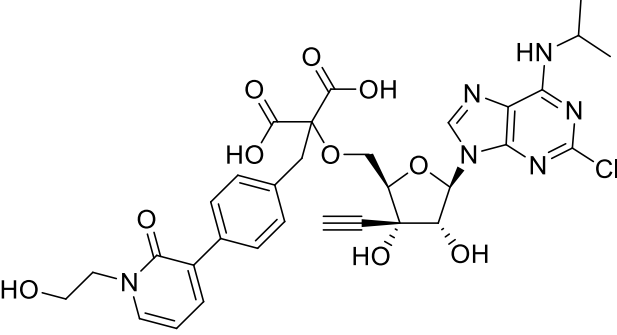
N.º de ejemplo	Compuesto
126	
127	
128	
129	
130	

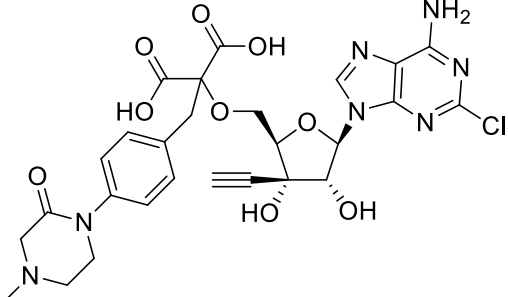
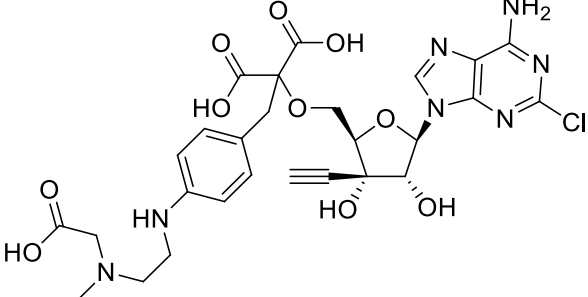
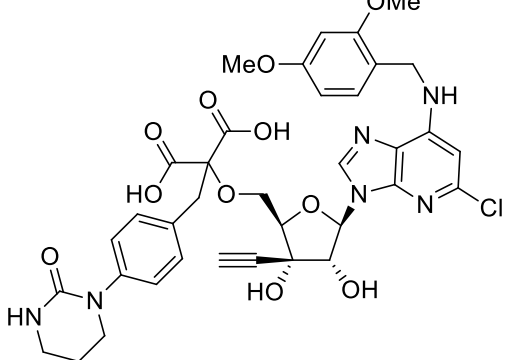
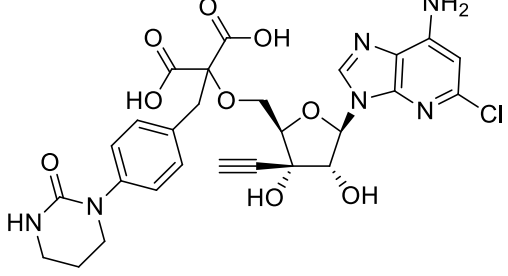
N.º de ejemplo	Compuesto
131	
132	
133	
134	
135	

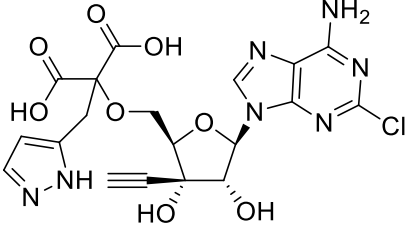
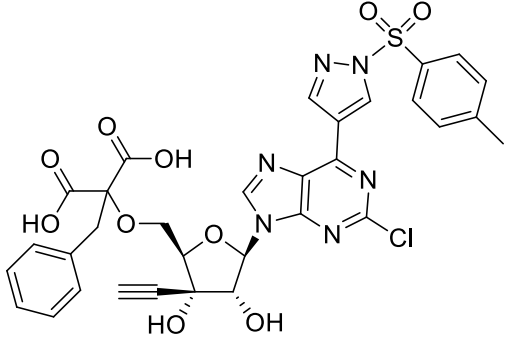
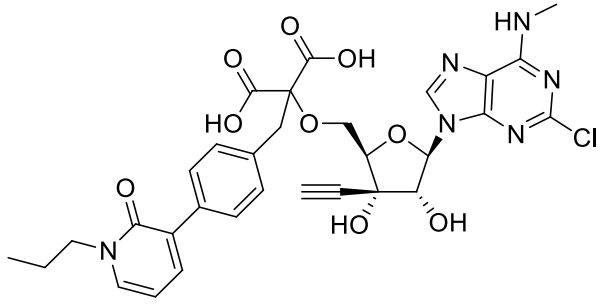
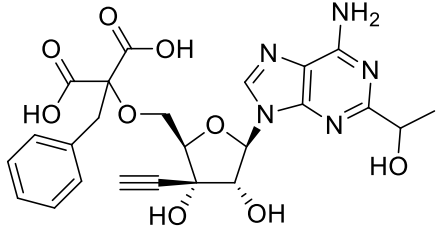
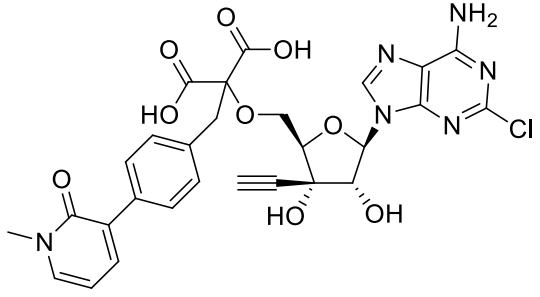
N.º de ejemplo	Compuesto
136	
137	
138	
139	

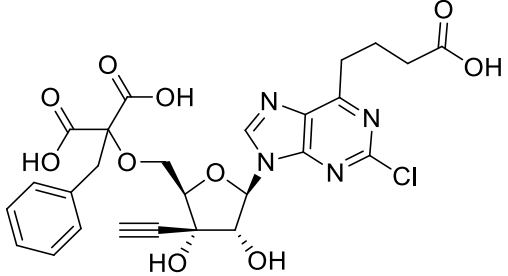
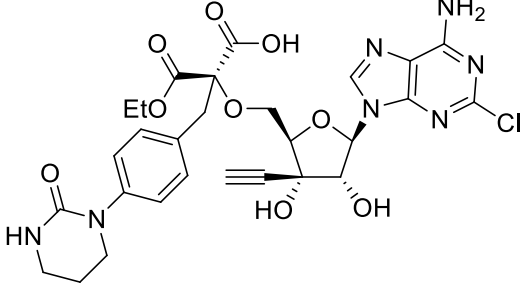
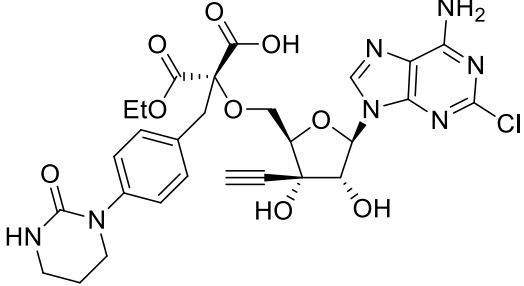
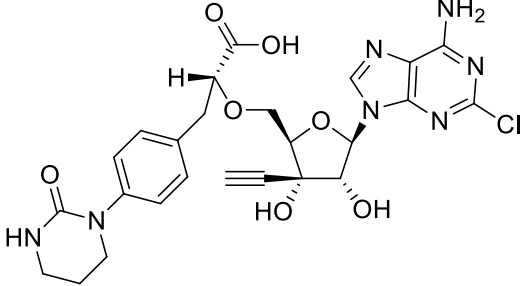
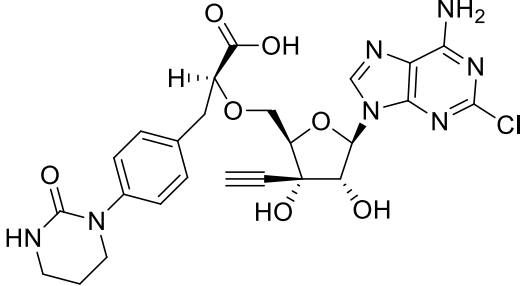
N.º de ejemplo	Compuesto
140	
141	
142	
143	
144	

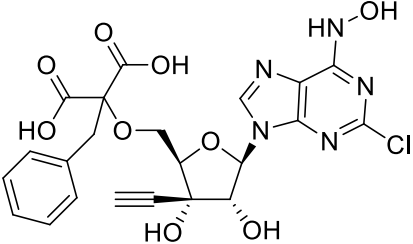
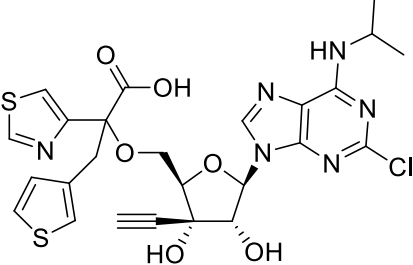
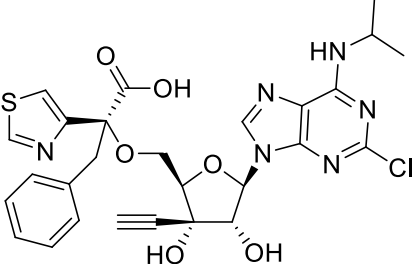
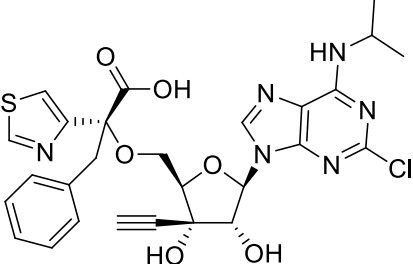
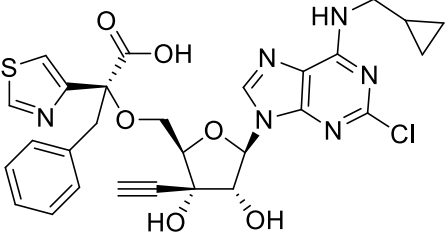
N.º de ejemplo	Compuesto
145	
146	
147	
148	
149	

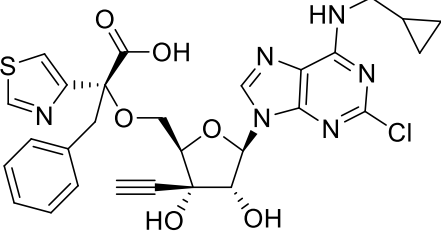
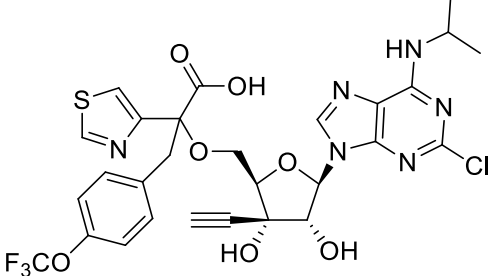
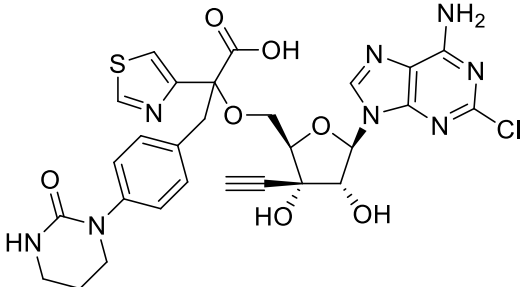
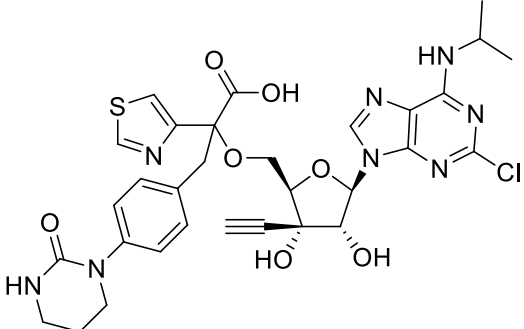
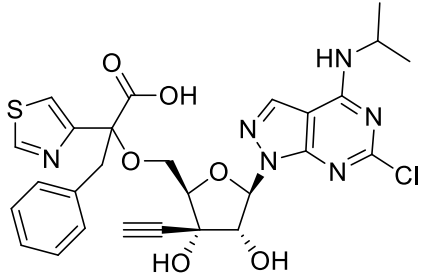
N.º de ejemplo	Compuesto
150	
151	
152	
153	

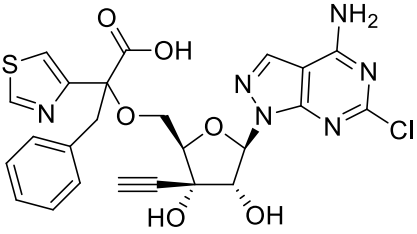
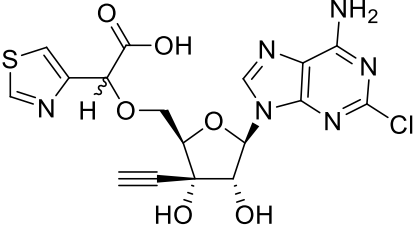
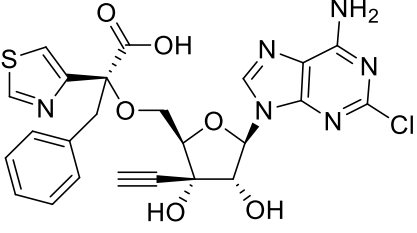
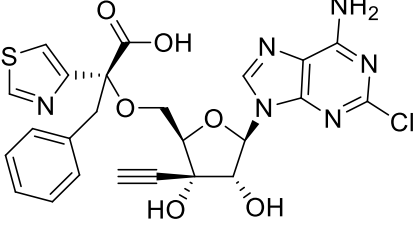
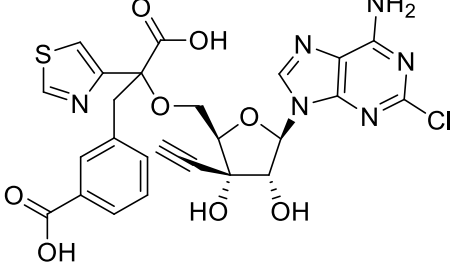
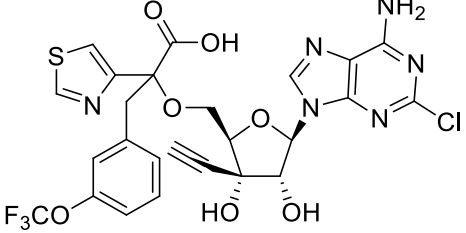
N.º de ejemplo	Compuesto
154	
155	
156	
157	

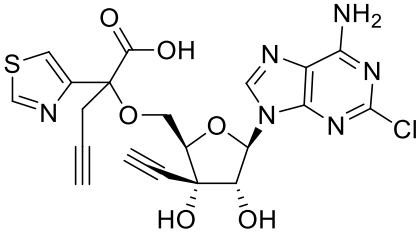
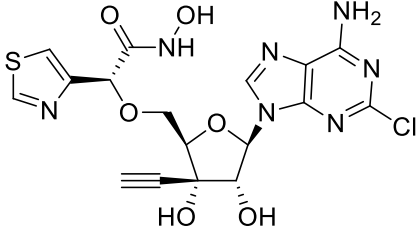
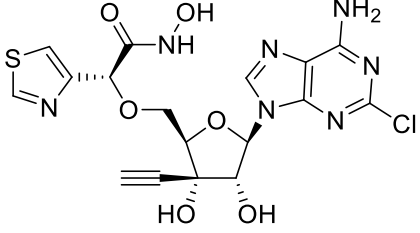
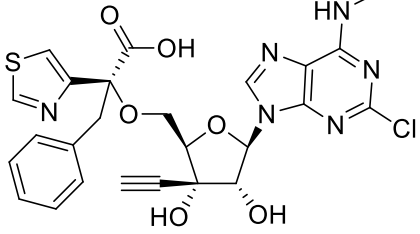
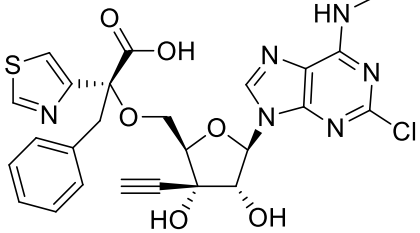
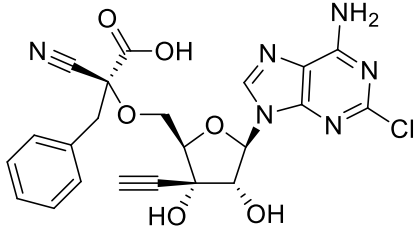
N.º de ejemplo	Compuesto
158	
159	
160	
161	
162	

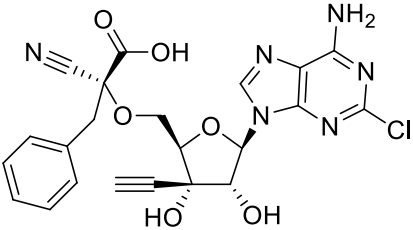
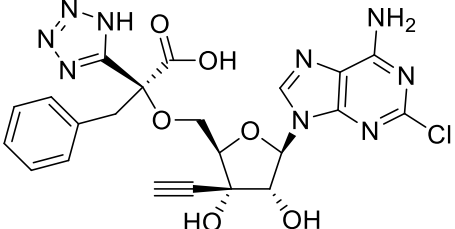
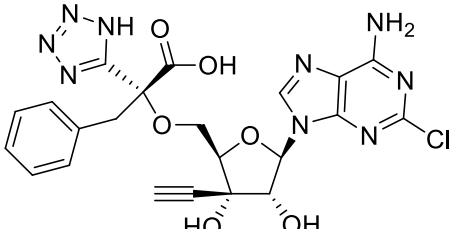
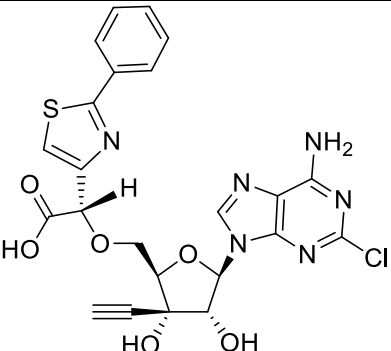
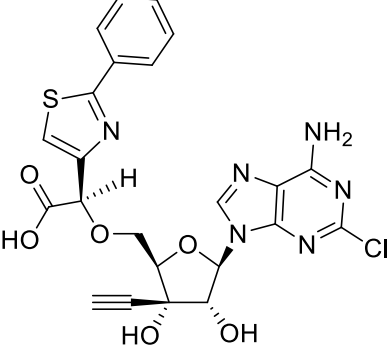
N.º de ejemplo	Compuesto
163	
164	
165	
166	
167	

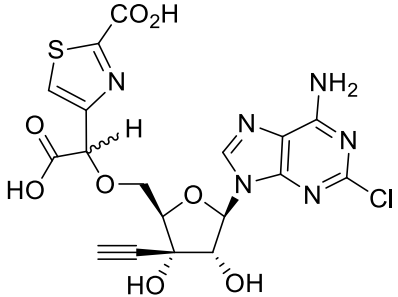
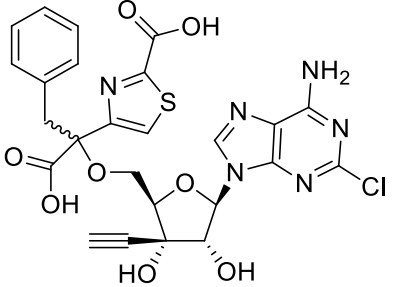
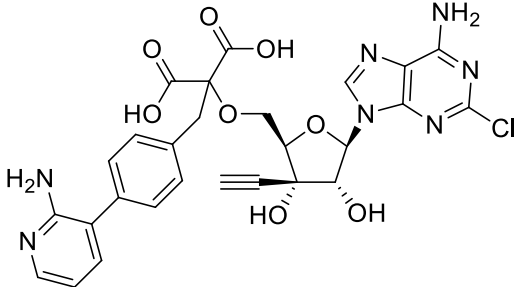
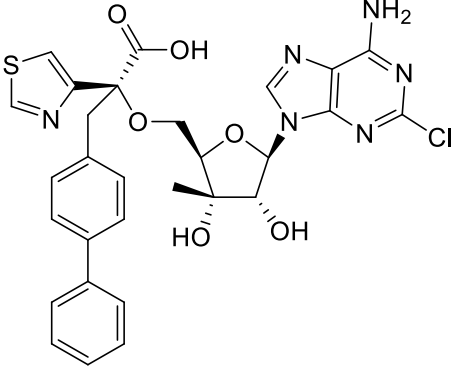
N.º de ejemplo	Compuesto
168	
169	
170	
171	
172	

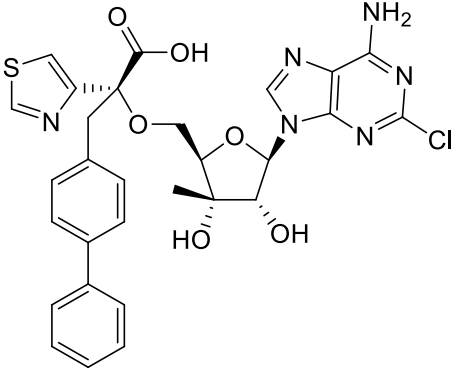
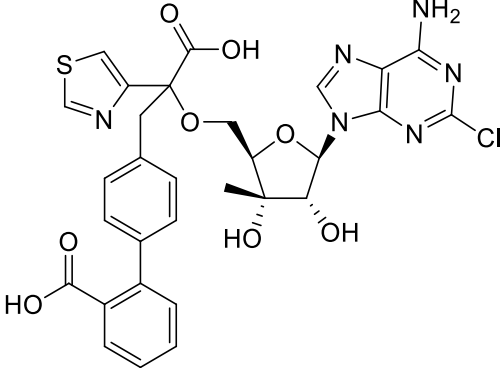
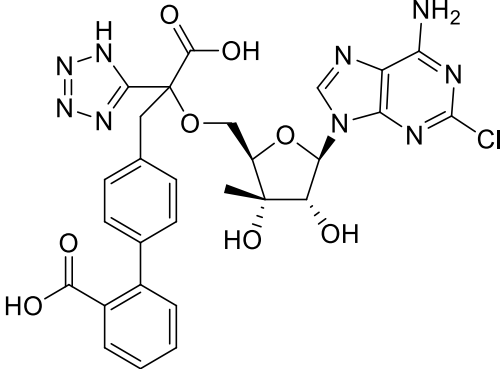
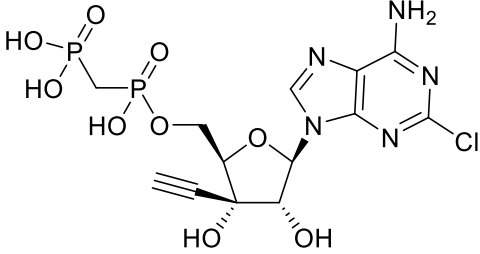
N.º de ejemplo	Compuesto
173	
174	
175	
176	
177	

N.º de ejemplo	Compuesto
178	
179	
180	
181	
182	
183	

N.º de ejemplo	Compuesto
184	
185	
186	
187	
188	
189	

N.º de ejemplo	Compuesto
190	
191	
192	
193	
194	

N.º de ejemplo	Compuesto
195	
196	
197	
198	

N.º de ejemplo	Compuesto
199	
200	
201	
202	

N.º de ejemplo	Compuesto
203	
204	
205	

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

85. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

86. Un método para inhibir CD73 en una célula *in vitro*, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.