

Señor

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

REF: Expediente No. **NC2021/0005987**, solicitud de patente de invención a favor de **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**. Título: **COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADO**

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. 10506 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de junio 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. Modificación de las reivindicaciones

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 definiciones de R₈ y R₉ en la reivindicación 1 se han modificado para definir más específicamente los términos "*alquilo*" y "*arilo*", el número de carbonos ahora se especifica como C₁₋₆ y C₆₋₁₄ respectivamente. Soporte para lo anterior puede ser encoentrado en los párrafos 16 y 46 de la solicitud PCT publicada (WO 2020/097537). Adicionalmente, el término "*and*" ha sido corregido por "*y*".
- Las reivindicaciones 17 a 44 han sido modificadas y ahora presentan dependencia de la reivindicación independiente 1.

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 y encuentra soporte en las reivindicaciones originalmente presentadas, así como en la descripción de la solicitud.

2. Excepción de Patentabilidad

i) El Examinador establece que las reivindicaciones 46-56 no son patentables, toda vez que se refieren a un método para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C para tratar cáncer.

ii) En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 50-56 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Con respecto a las reivindicaciones **46-49** vemos que las mismas no reivindican de manera explícita un método de tratamiento que comprenda la administración del compuesto reivindicado a un sujeto. Por lo tanto, la lectura que hace su despacho es simplista e incorrecta y por lo tanto invitamos a que se haga una lectura adecuada de dichas reivindicaciones.

3. Título

i) El Examinador asegura que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

ii) En respuesta a lo anterior, me permito señalar que el título de la solicitud refleja claramente el objeto descrito por la invención y más aún el concepto inventivo total reclamado por el Solicitante. Concretamente, el objeto principal de esta solicitud está dirigido a Compuestos de anillo fusionado, los cuales están representados por el título de la solicitud. Adicionalmente, me permito manifestar que el título además de ser breve y descriptivo coincide con el objeto enseñado en la descripción.

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto

4. Claridad de las reivindicaciones

i) El Examinador establece que la reivindicación 1, no es clara cuando menciona la expresión "*opcionalmente*", la cual precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente. Adicionalmente, establece que en esta reivindicación aparece el término en inglés "and", por lo que se sugiere reemplazarlo por el término en español.

En primer lugar, me permito manifestar que difiero totalmente de los argumentos del Examinador ya que el término objetado es completamente claro, conciso y puede ser entendido por cualquier persona versada en la materia. Es más, tal como se utiliza en las reivindicaciones es totalmente comprensible para cualquier persona versada en la materia con conocimiento en el área técnica de la presente solicitud, ya que el mismo corresponde a un término común que permite poner en contexto a dicha persona experta, además de permitir la comparación de los diferentes sustituyentes de las reivindicaciones. El término "*opcionalmente*" indica que algunos grupos de la fórmula (II) reclamada pueden ser optativamente sustituidos, lo que permite obtener distintas modalidades específicas de la solicitud y de ninguna forma evitan limitar el alcance de las reivindicaciones.

Específicamente, este término simplemente indica que cuando el sustituyente R₈ o R₉ es alquilo C₁₋₆, o en el caso de X un piperazinilo, estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente o no; sin embargo, si se sustituyen, la reivindicación 1 de igual forma específica claramente una lista de la cual se debe seleccionar dicho sustituyente adicional.

Así entonces, considero importante hacer hincapié en que este tipo de términos no pueden ser tomados fuera de contexto y ser considerados como “aislados”, sino que deben ser interpretados en el contexto de la reivindicación en la que se encuentran, y por lo tanto, deben ser entendido por la persona experta en la técnica a la que se dirigen. En este sentido, de manera atenta solicito que la objeción al respecto sea retirada.

Por otro lado, en cuanto al término en inglés “and”, me permito señalar que el mismo ha sido eliminado de la reivindicación 1. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

ii) El Examinador establece que el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

Con relación a lo anterior, me permito señalar que difiero de los señalamientos del Examinador, ya que el capítulo reivindicatorio puede estar conformado por una o más reivindicaciones independientes, de hecho, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad, en su numeral 2.6.4.1 establece lo siguiente:

“una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente. La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto, o de proceso.”

Así las cosas, restringir el alcance de la materia reclamada de la presente solicitud correspondería a una limitación injusta al concepto inventivo al que los inventores tienen derecho a reclamar. En este sentido, me permito manifestar que la cantidad de reivindicaciones independientes de ninguna manera inhibe la capacidad de una persona versada en la materia para definir el objeto que la presente solicitud busca proteger. No obstante, y con el propósito de superar dichas objeciones, el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para adicionar dependencia a las reivindicaciones 17-44. Por lo tanto, y en vista de tales consideraciones, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

iii) El Examinador establece que las reivindicaciones 1-4 no son concisas porque las definiciones de R₇, R₈, R₉, X, Y, 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, una vez más, me permito señalar que cualquier persona con habilidades ordinarias en el área técnica de esta solicitud, no tendría alguna dificultad para comprender el alcance previsto de los sustituyentes mencionados en las reivindicaciones 1-4, particularmente dado que R₇ solo puede ser una de tres opciones: h, ciano y halo, y se requiere específicamente que X sea piperazinilo. Por otra parte, los sustituyentes R₈ y R₉ de igual forma se encuentran definidos por sustituyentes concretos, por lo que una persona

versada en la materia estaría en capacidad de reconocer los mismos, así como el alcance de las reivindicaciones y concluir que en efecto, las definiciones de estas sustituciones no comprenden un extenso número de alternativas.

En este sentido, restringir estos elementos a un único componente, como lo esperaría el Examinador, resultaría en una restricción injusta del concepto global aquí reclamado y al que los inventores tienen derecho. Por lo tanto, atentamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, ya que el Capítulo Reivindicatorio Modificado es completamente claro y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

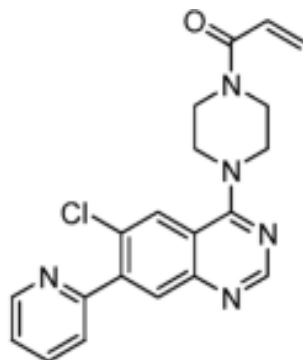
iv) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado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

5. Nivel Inventivo

i) Con referencia al nivel inventivo de la presente solicitud, me permito señalar no comparto los señalamientos expuestos por el Examinador ya que no hay motivación alguna para combinar las enseñanzas de D2 con D1 para llegar a los compuestos reclamados por la presente solicitud.

Inicialmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido para modificado para definir R8 y R9 en la reivindicación 1 mencionando el número de carbonos de los términos "alquilo" y "arilo. Adicionalmente, las reivindicaciones 17 a 44 han sido modificadas y ahora presentan dependencia de la reivindicación independiente 1.

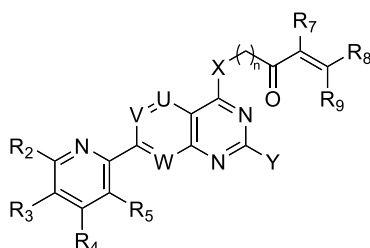
Considerando lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el examinador se refiere específicamente al compuesto 92 en D1 y al compuesto I-92 en D2 (que corresponde al mismo compuesto 92 en D1) como compuestos particularmente relevantes que permiten desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud. Concretamente, el compuesto 92 de D1 comprende la siguiente estructura:



Compuesto 92 de D1

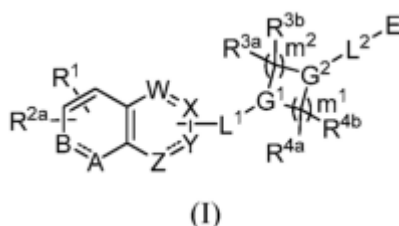
De este compuesto es posible observar que tanto la posición R₂ como la posición Y están limitadas a H. Por el contrario, en las reivindicaciones modificadas de esta solicitud, R₂ es NH₂, mientras que el sustituyente Y se selecciona de un grupo específico de sustituyentes que no incluye H, y que es significativamente más complejo estructuralmente que H.

Lo anterior es posible de verificar al analizar estructuralmente la Fórmula (II) de la presente solicitud:

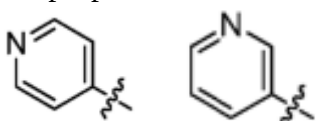


Fórmula II de la presente solicitud

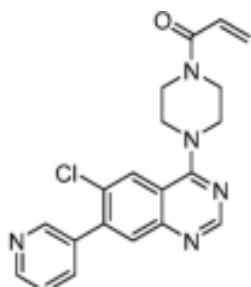
Como tal, un experto en la técnica no estaría motivado a modificar los compuestos de D1 y/o D2 para obtener los compuestos de esta solicitud, especialmente, dicha persona no estaría motivada a modificar el compuesto 92 (de D1) o I-92 (de D2) de modo que (a) R₂ sea EL GRUPO NH₂, y (b) Y sea seleccionado del grupo especificado de sustituyentes establecidos en la reivindicación 1 modificada y aquí adjunta. Además, es pertinente señalar que D1 divulga la siguiente fórmula general:



y además indica que B puede ser un enlace, CR₁ o CR_{2c}, en donde R₁ o R_{2c} pueden ser cada uno de ellos heteroarilo, entre otras opciones. Ahora bien, con respecto a R₁, D1 menciona que puede ser un piridinilo, entre otras opciones, y hace referencia específicamente a piridinilo no sustituido (página 50, línea 16 de D1). Así las cosas, aunque D1 proporciona numerosos ejemplos de sustituyentes adecuados para R₁, en particular, en D1 los únicos ejemplos proporcionados cuando R₁ es piridinilo son para **piridinilo no sustituido**, tales



como , y (párrafo 51 de D1). Así, compuestos específicos que tienen esta estructura R₁ incluyen los compuestos 90 (a continuación, mostrado) y 92 (mostrado arriba):



Compuesto 90 de D1

Así, aunque D1 proporcione ejemplos de sustituyentes adecuados para R₁ en los ejemplos en los que R₁ es piridina, la piridina siempre está sin sustituir. Por lo tanto, D1 **no sugiere ejemplos que evidencien el sustituyente R₁ como una piridina donde las posiciones R₂-R₅ sean tal y como se definen en las reivindicaciones modificadas y adjuntas al presente documento.**

Además, tal y como ese Despacho puede visualizar, de las reivindicaciones modificadas en esta solicitud, ninguna cubre realizaciones en las que el sustituyente "Y" sea hidrógeno, como en los Compuestos 90 o 92 de D1. Por lo tanto, los compuestos reivindicados contienen múltiples diferencias estructurales con respecto a los compuestos ejemplificados en D1 donde R₁ es piridina (es decir, de los compuestos 90 y 92 mencionados por el Examinador). Además, no hay nada en D1 que sugiera modificar los compuestos allí descritos para llegar a la combinación específica de R₂-R₅ e Y, como lo requieren las reivindicaciones modificadas. De igual forma, ocurre con las enseñanzas de D2, es más, D2 no subsana las deficiencias mostradas por D1.

Finalmente, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que los ejemplos de esta solicitud demuestran que los compuestos que tienen R₂-R₅ e Y como se define en las reivindicaciones presentan una actividad inhibidora de K-Ras G12C (ver, por ejemplo, la Tabla 3 en la página 490 de la descripción). Además, los solicitantes de esta solicitud también han descubierto que los compuestos reivindicados son estables en sangre completa, como lo demuestra el ensayo de sangre completa descrito en el párrafo 916 y la Tabla 4 de la descripción, en donde tal efecto no es descrito y/o sugerido en ninguna parte en D1 o D2.

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

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

Es más, aceptar el estándar de nivel inventivo del Señor Examinador y de la SIC, donde supuestamente la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incorporar las enseñanzas de D2 en los compuestos de D1, pasando por alto todo lo anteriormente mencionado: sustituyentes, efectos, entre otras características, equivaldría a destruir el

objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman en las mejoras específicas a lo que se ya conoce. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

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

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

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

iii) 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

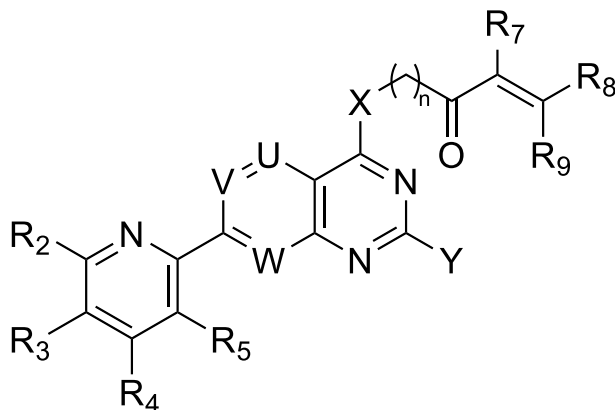
Atentamente,

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 formula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde,

R₂ es NH₂;

R₃ es H;

R₄ es H o alquilo C₁₋₆;

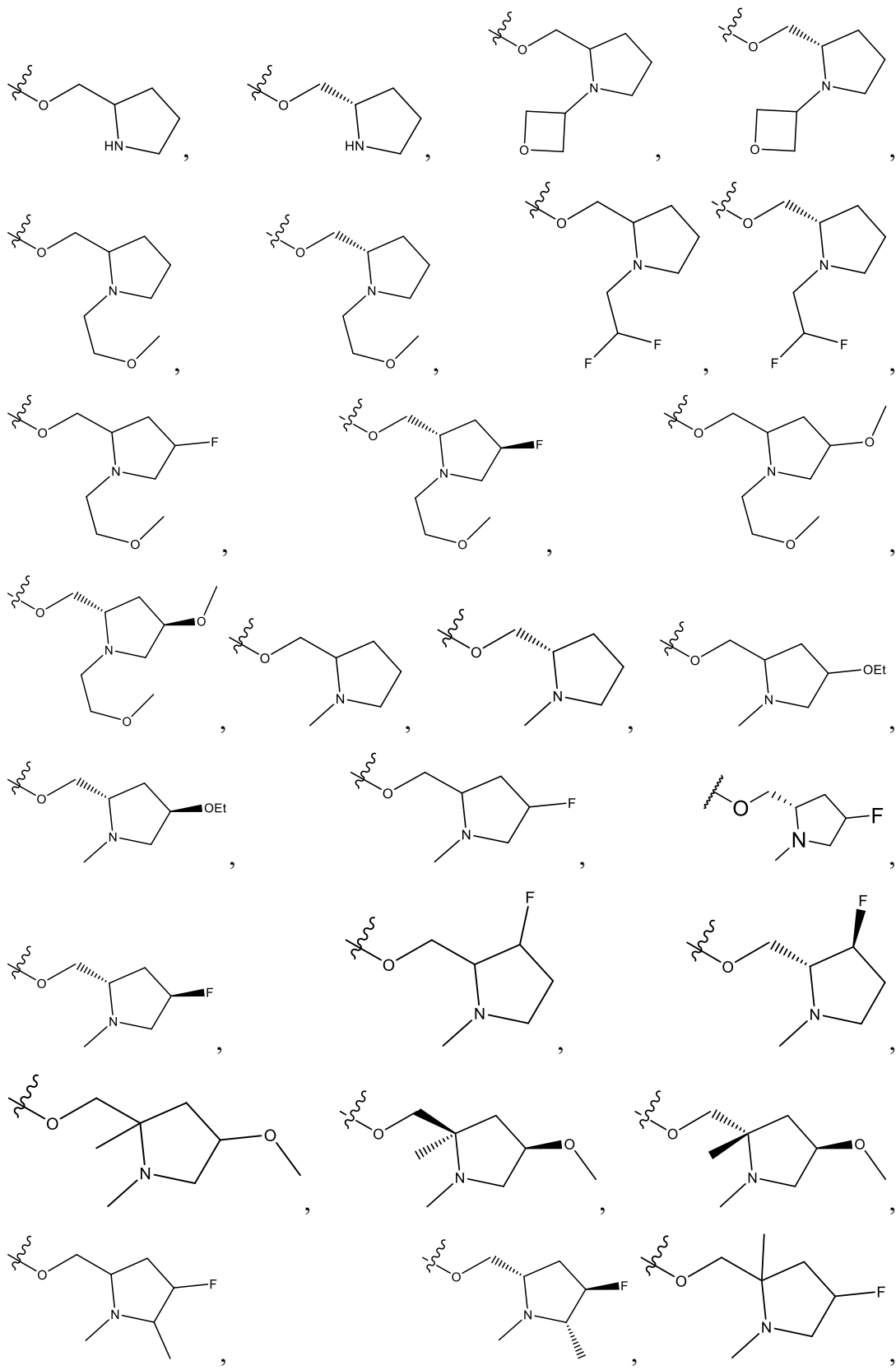
R₅ es CF₃;

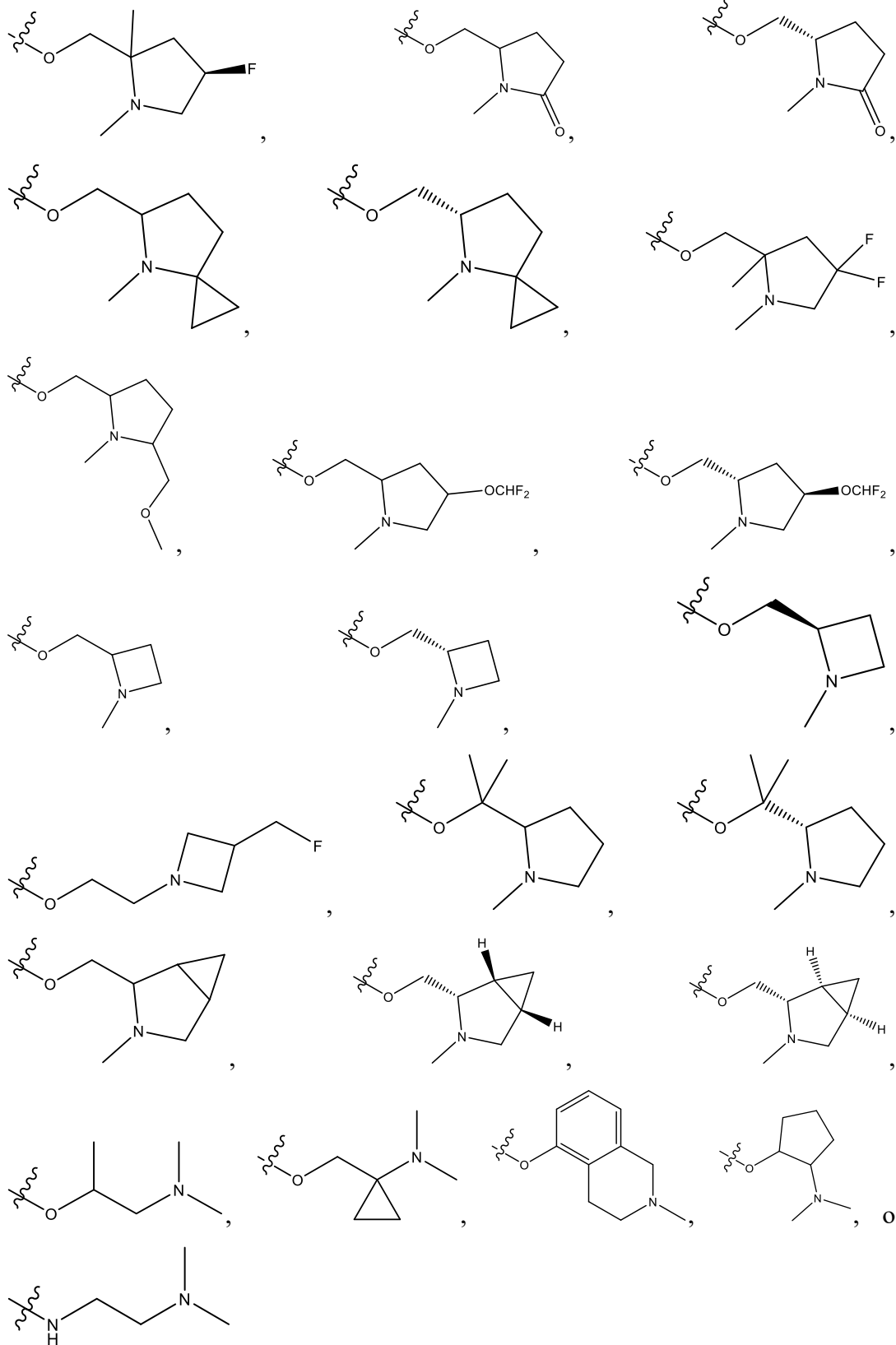
R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano y halo; en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metanosulfonilo (mesilo), p-toluenosulfonilo (tosilo), un grupo saliente alquilo C₁₋₆ o aril C₆₋₁₄ sulfonato, alcanoilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, C₁₋₆ alquilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, dialquilamino C₆₋₁₂ y haloalcoxi C₁₋₆;

X es piperazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

Y es





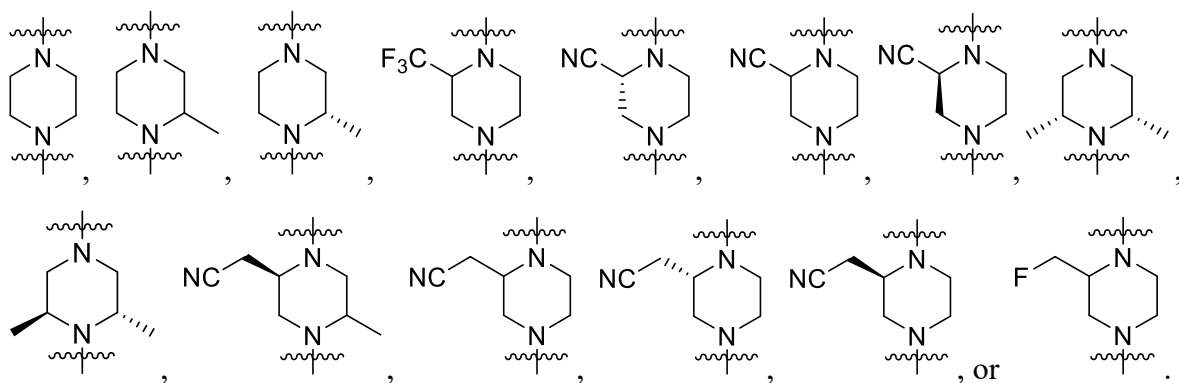
U es C(R_{6a}), donde R_{6a} is H;

V es C(R_{6b}); donde R_{6b} is H or halo;

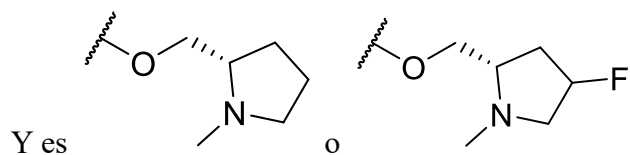
W es C(R_{6c}), donde R_{6c} is H or halo; y

n es 0.

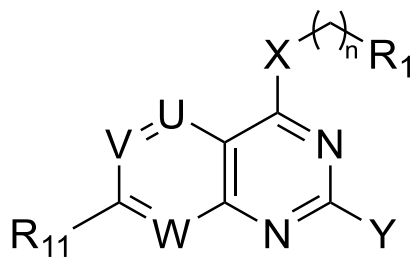
2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que X es:



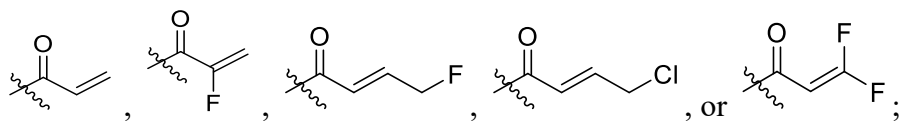
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



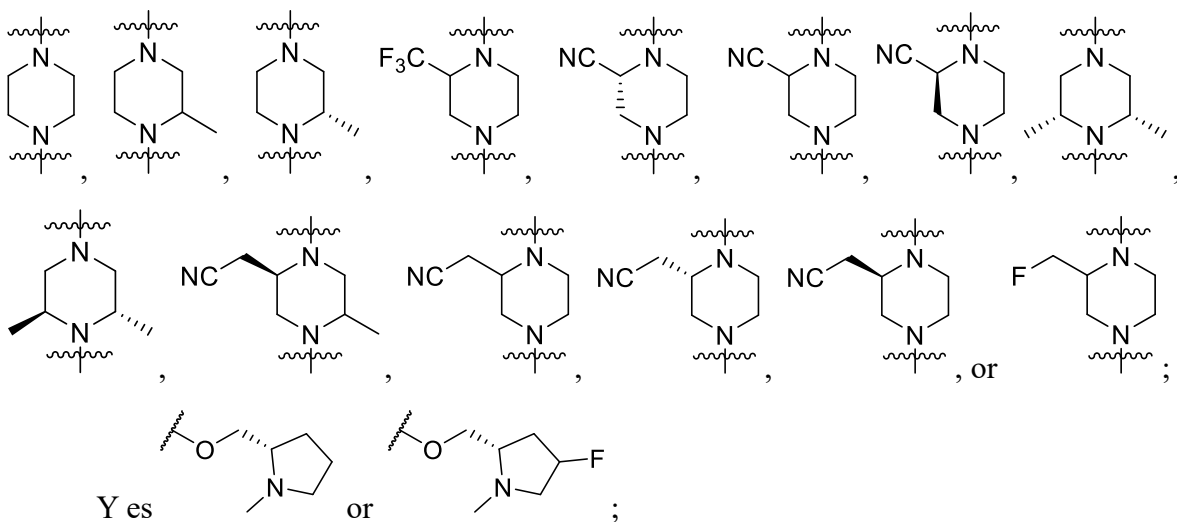
4. Un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde, R_1 es:



X is:



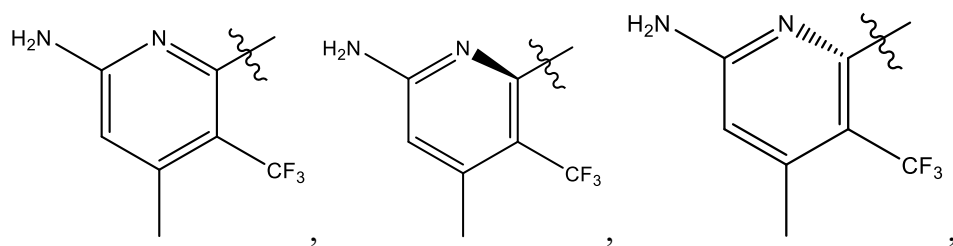
U es C (R_{6a}), en el que R_{6a} es H;

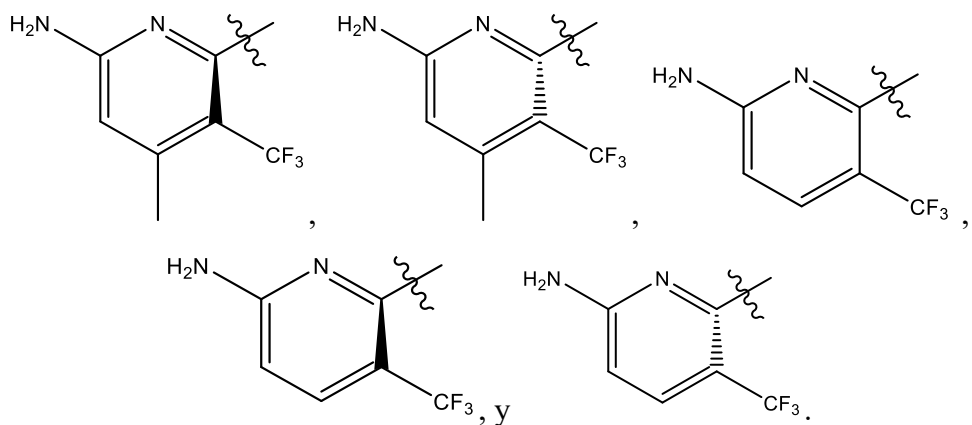
V es C (R_{6b}), en el que R_{6b} es H o halo;

W es C (R_{6c}), en el que R_{6c} es H o halo;

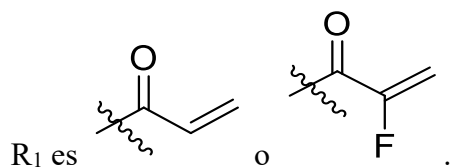
n es 0; y

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en:

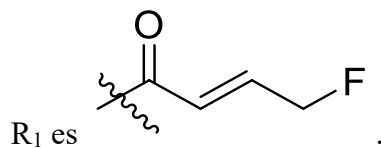




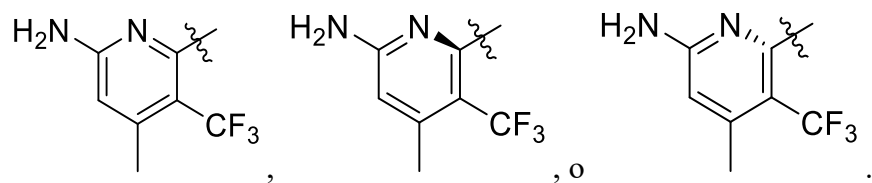
5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



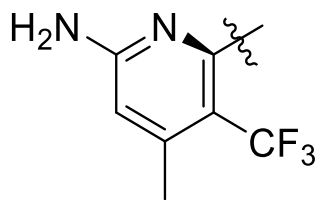
6. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



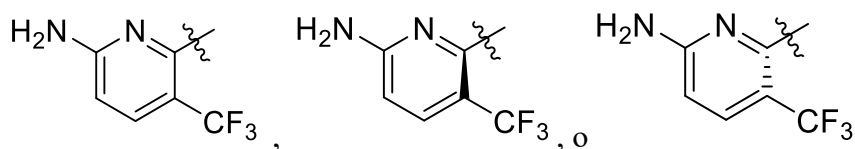
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{11} es:



8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁₁ es



9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁₁ es

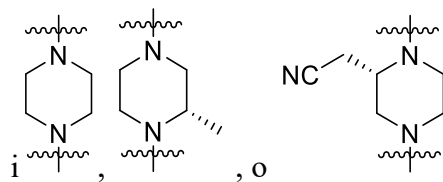


10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6c} es halo.

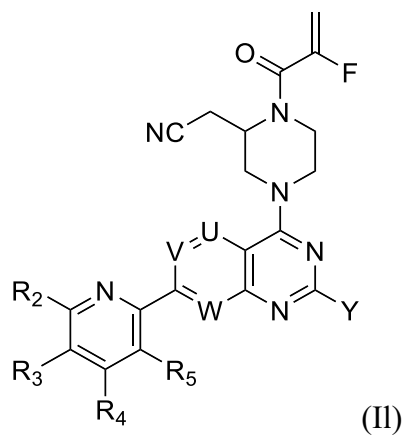
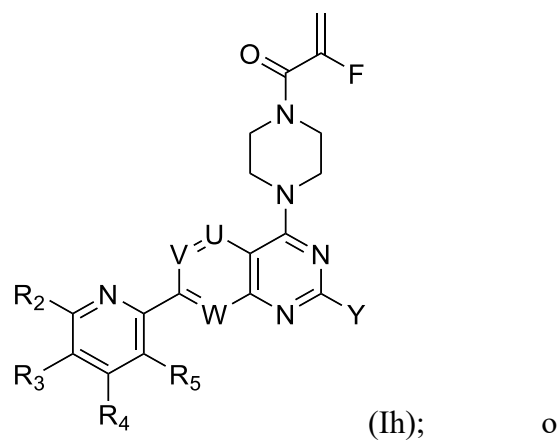
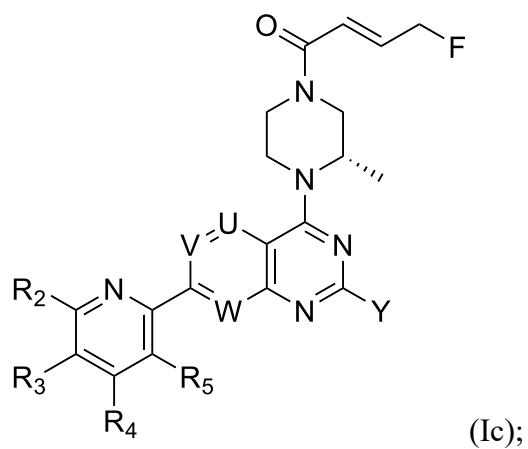
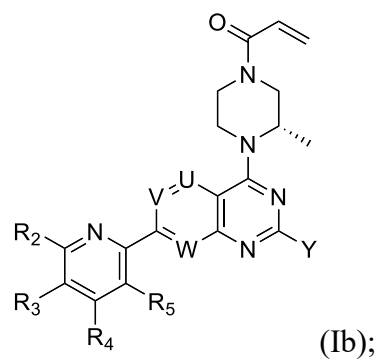
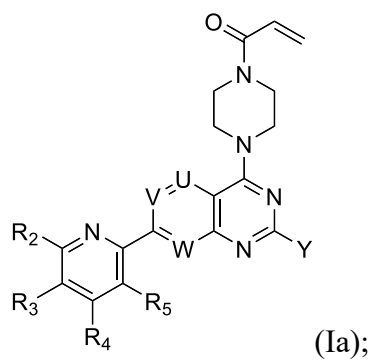
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6c} es hidrógeno.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6b} es halo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es

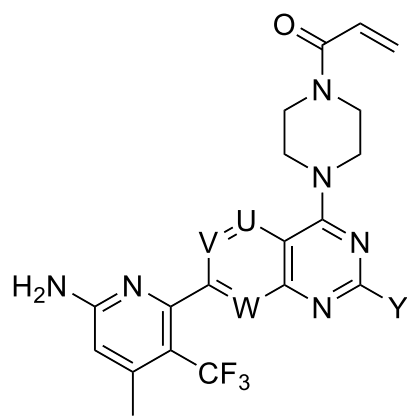


14. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una fórmula:

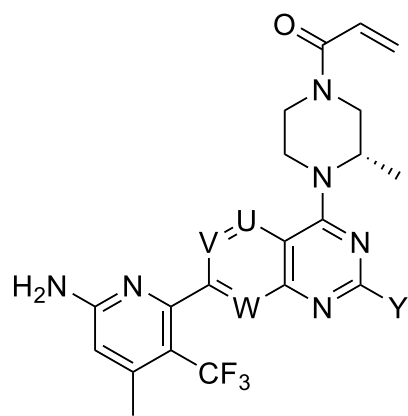


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

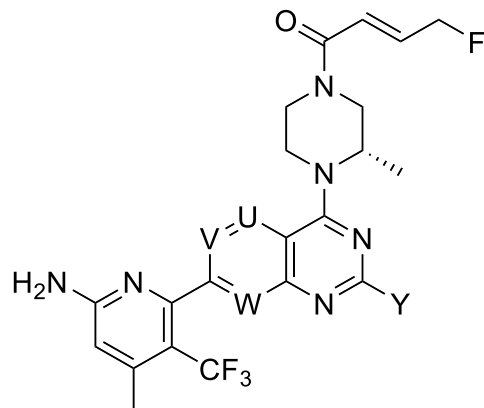
15. El compuesto de la reivindicación 1 o 4 que tiene la fórmula:



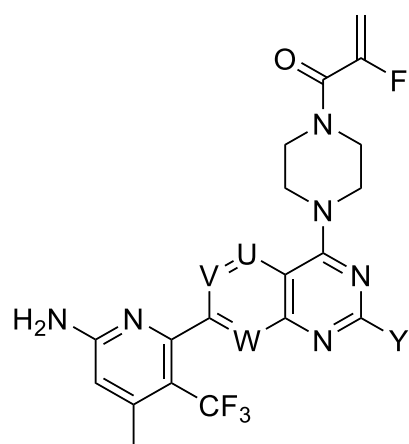
(IVa);



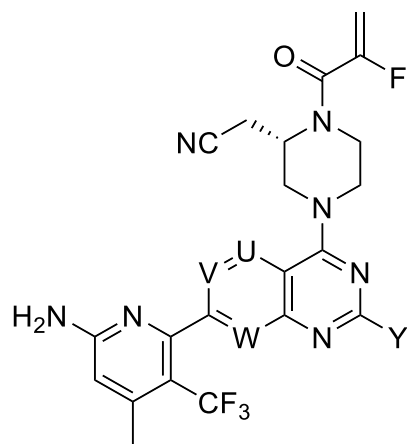
(IVb);



(IVc);



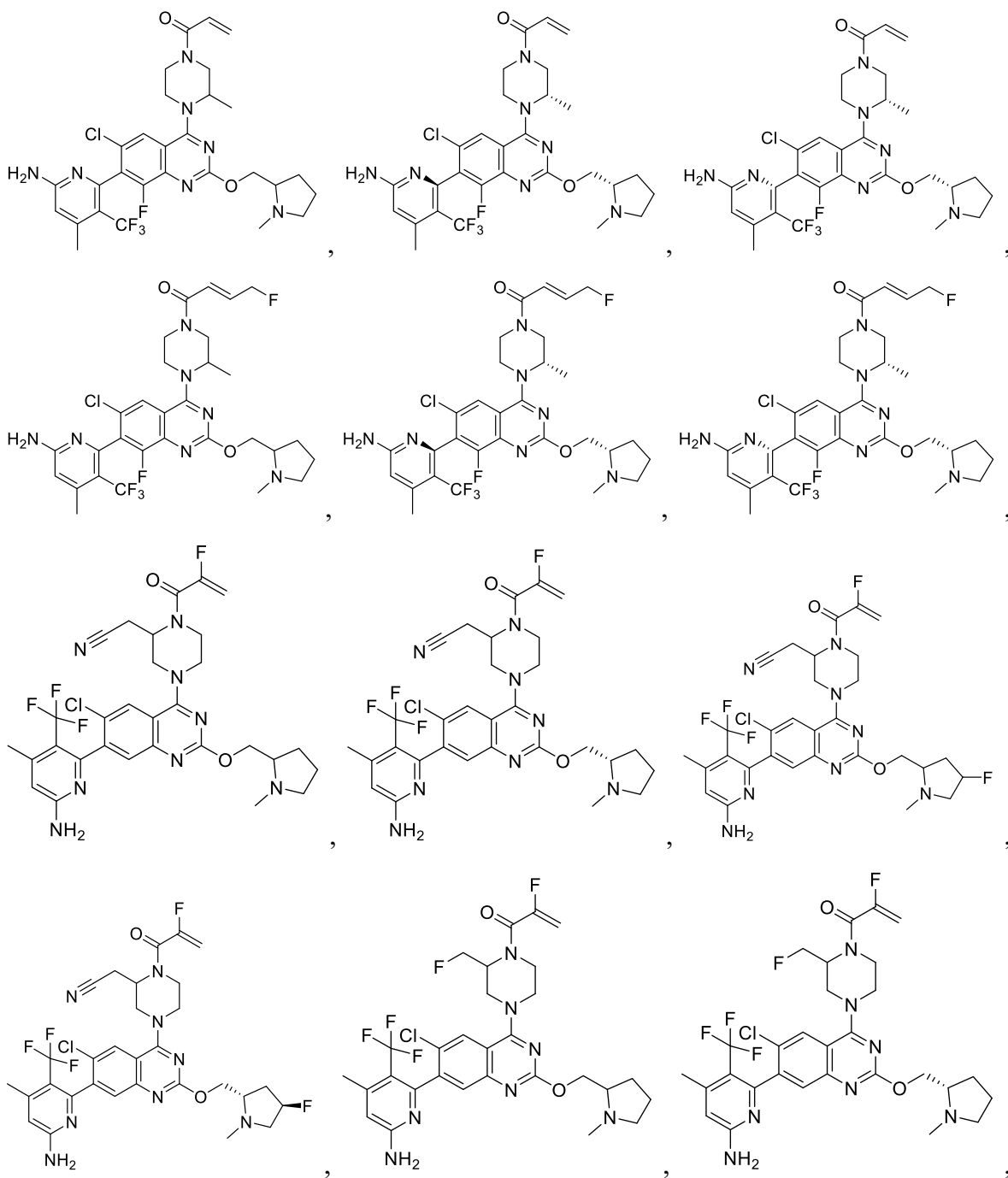
(IVd); o

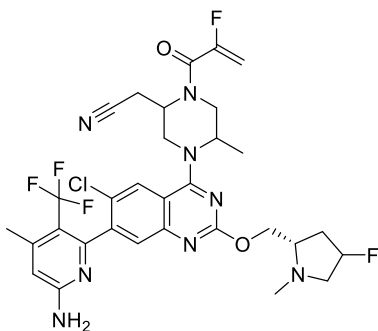


(IVg),

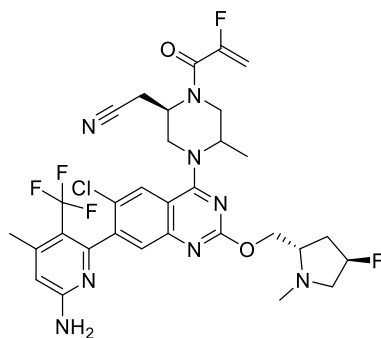
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16. Un compuesto que tiene la fórmula:

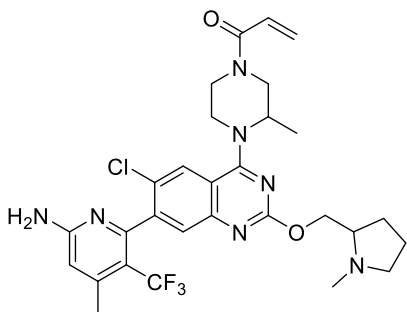




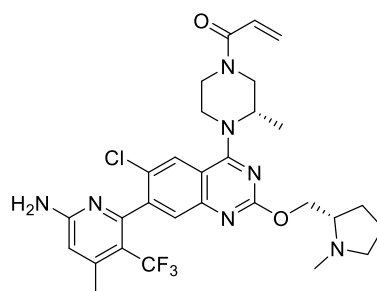
,



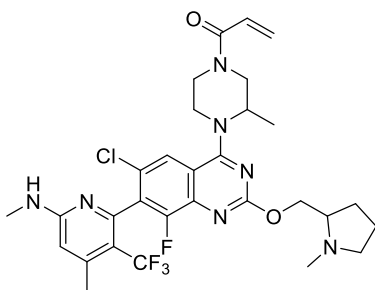
,



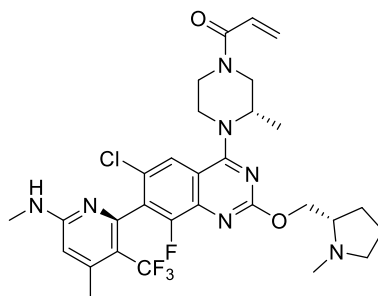
,



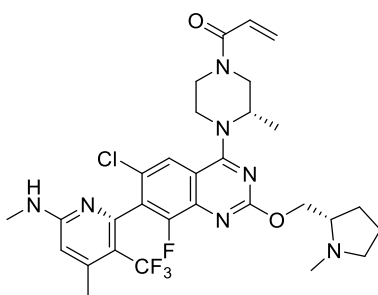
,



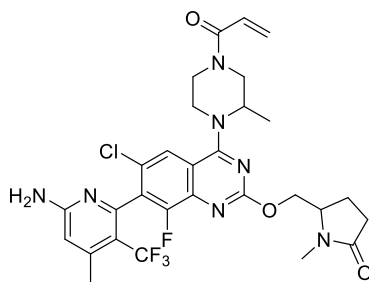
,



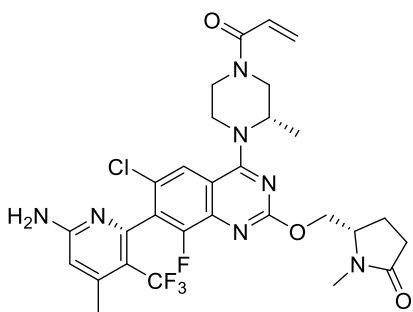
,



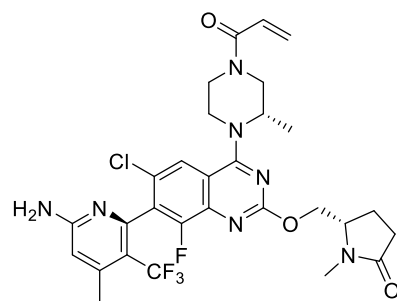
,



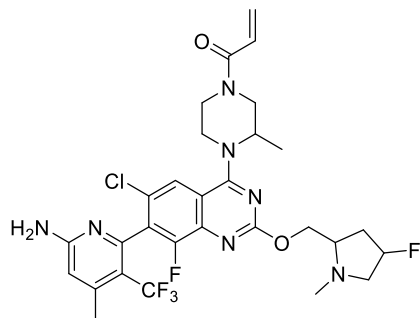
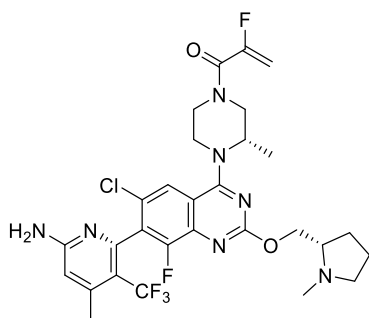
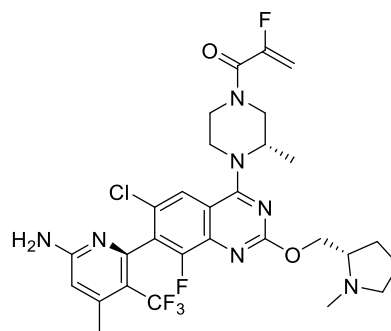
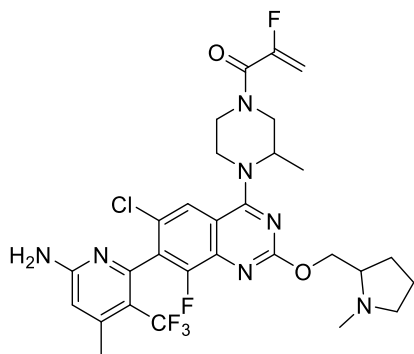
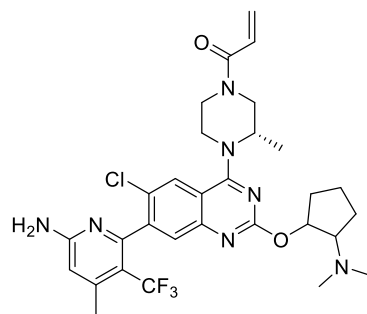
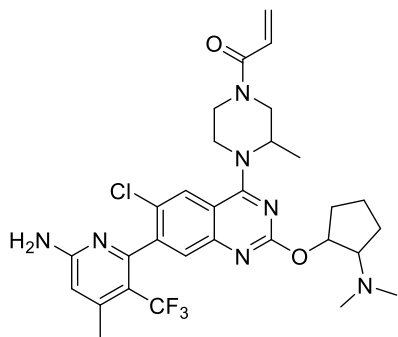
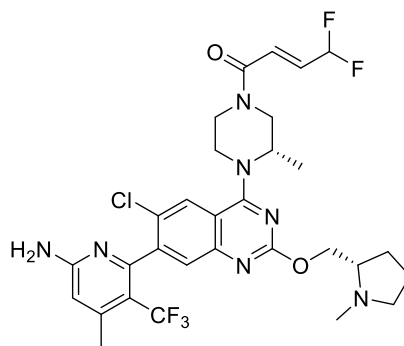
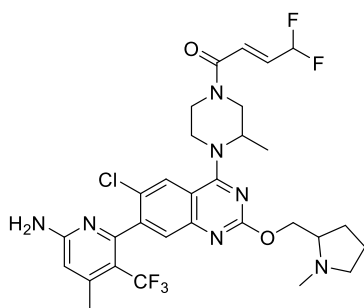
,

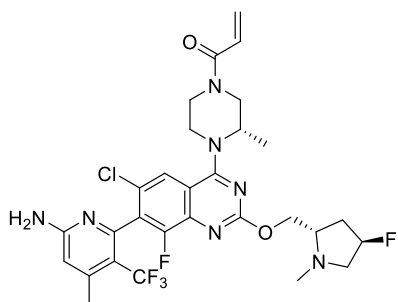


,

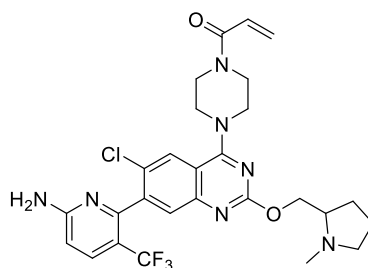


,

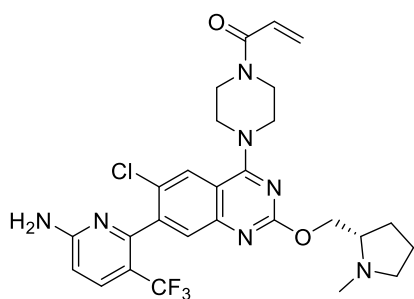




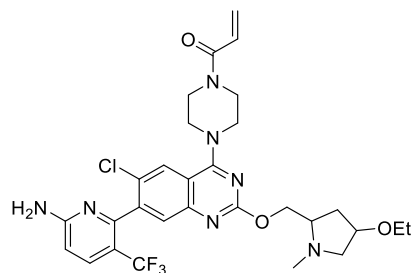
,



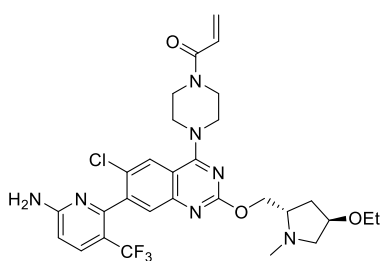
,



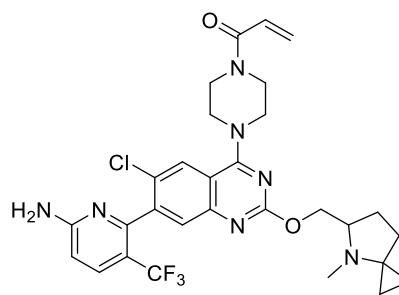
,



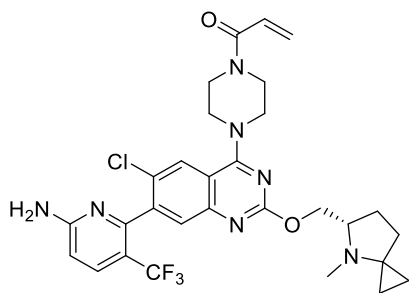
,



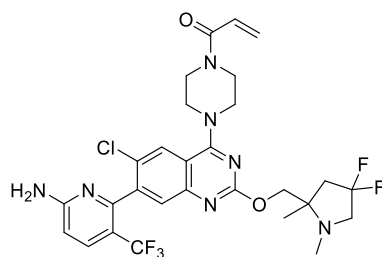
,



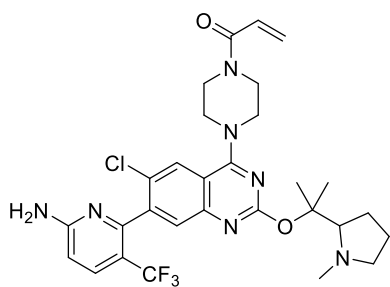
,



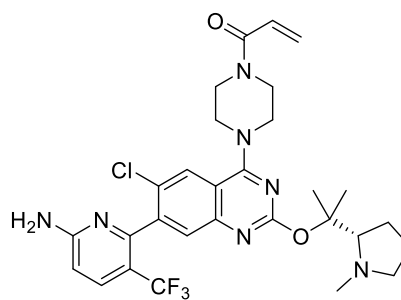
,



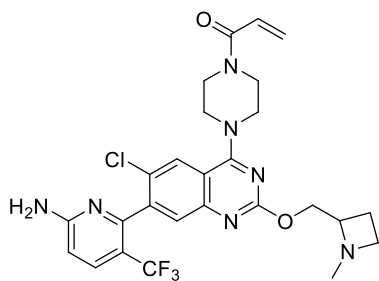
,



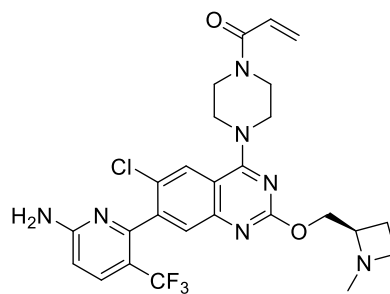
,



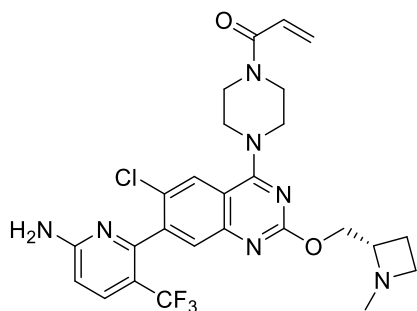
,



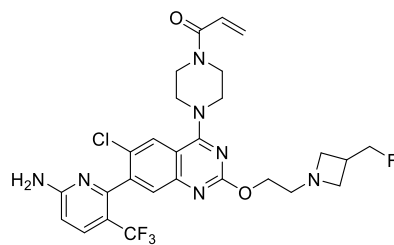
,



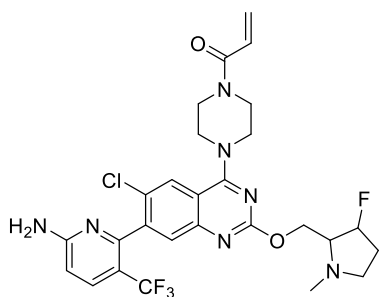
,



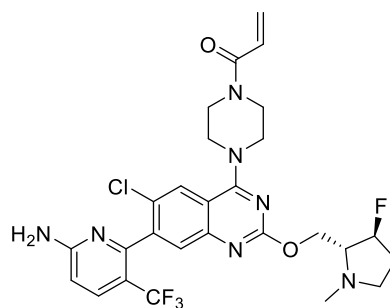
,



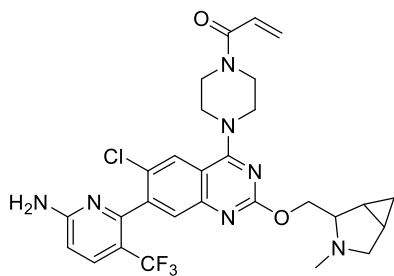
,



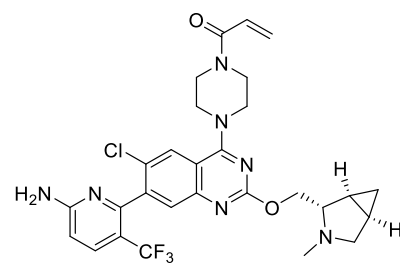
,



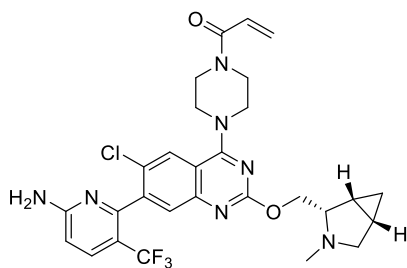
,



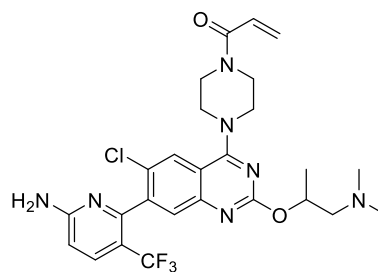
,



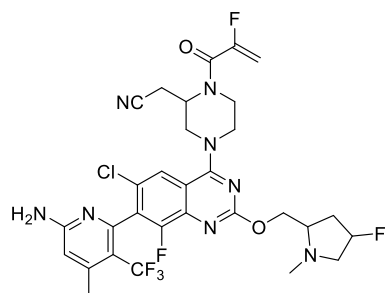
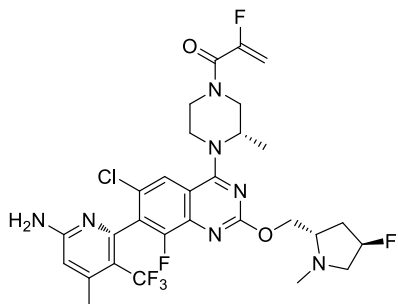
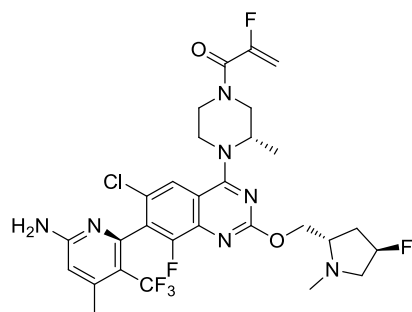
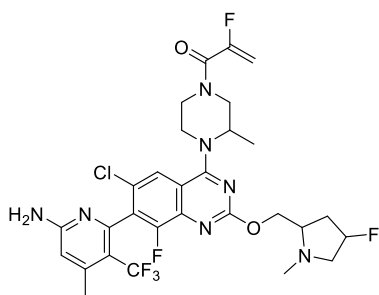
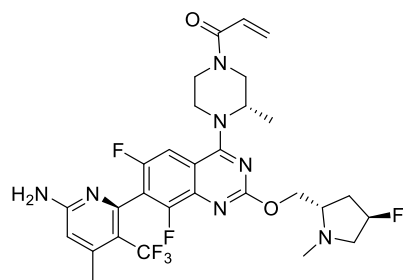
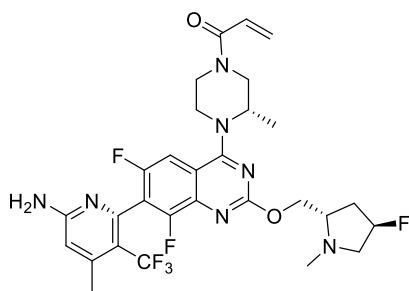
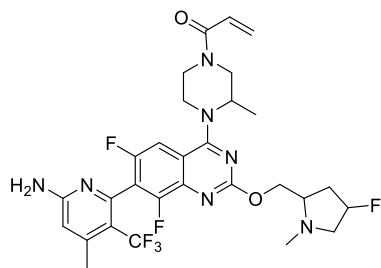
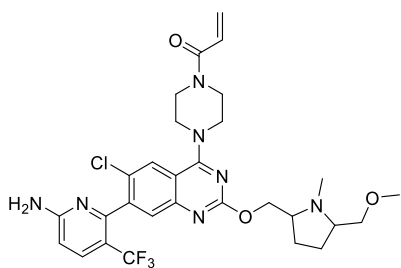
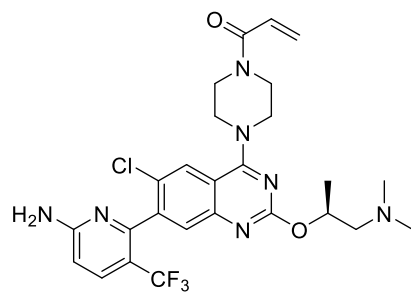
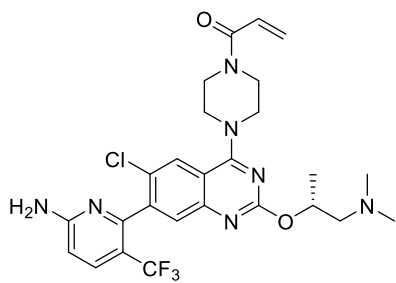
,

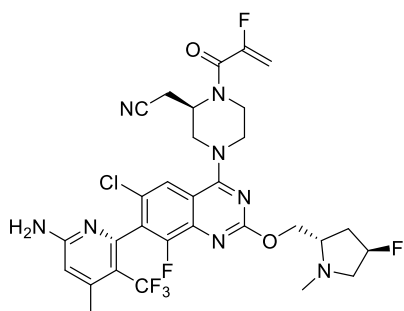


,

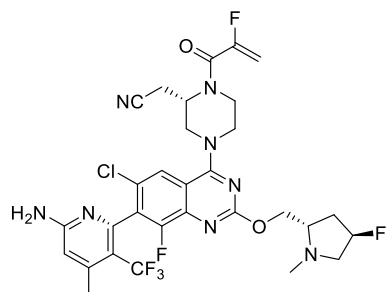


,

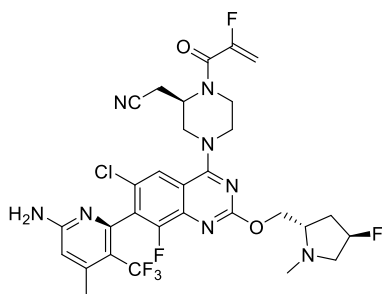




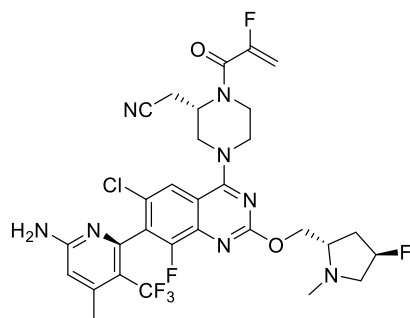
,



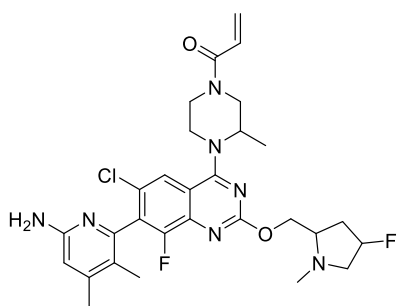
,



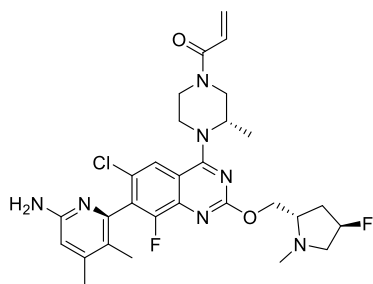
,



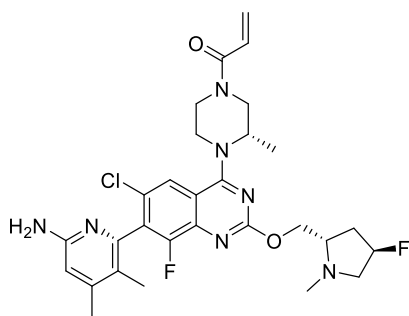
,



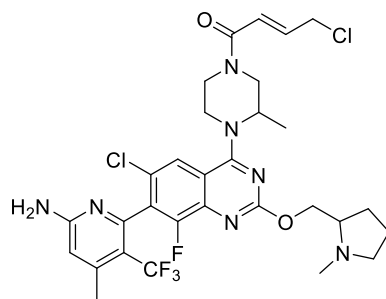
,



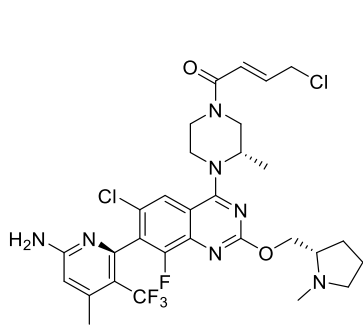
,



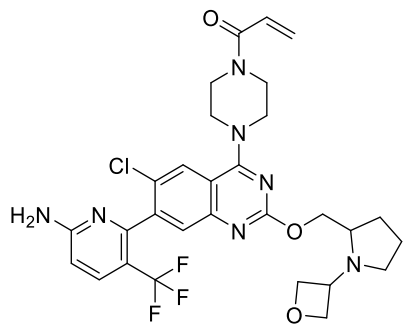
,



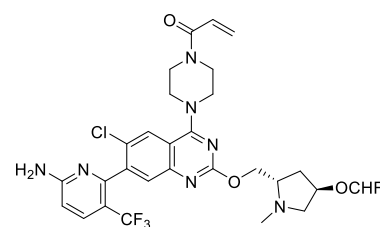
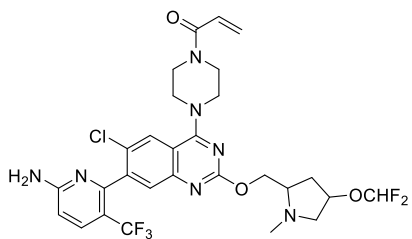
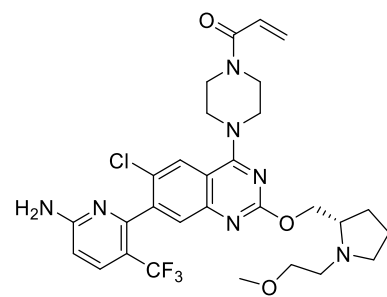
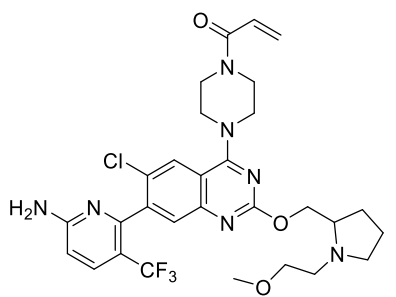
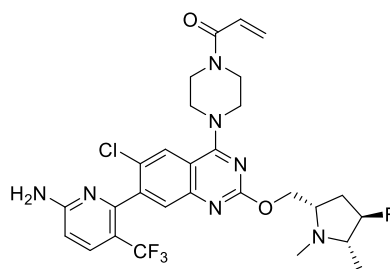
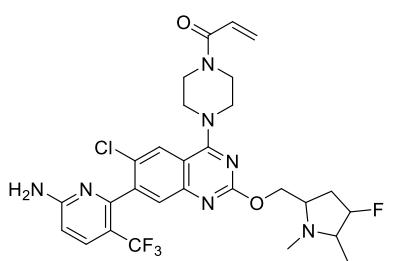
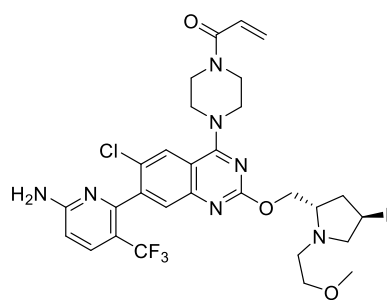
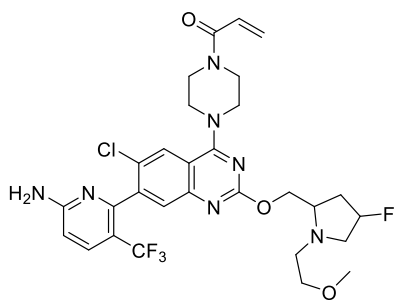
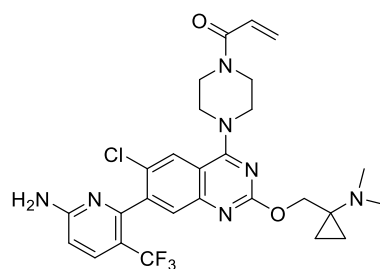
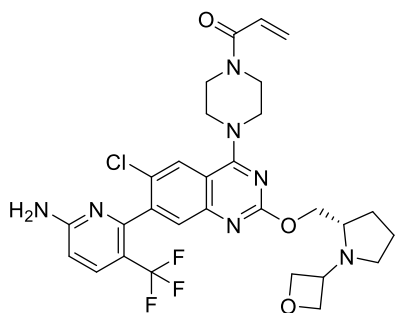
,

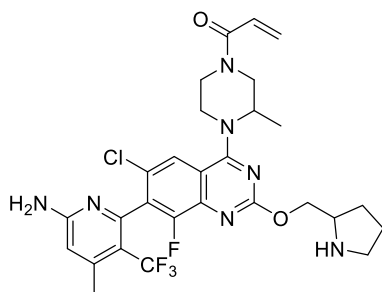


,

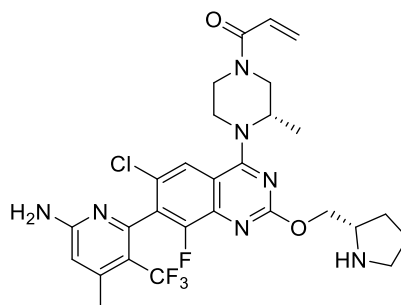


,

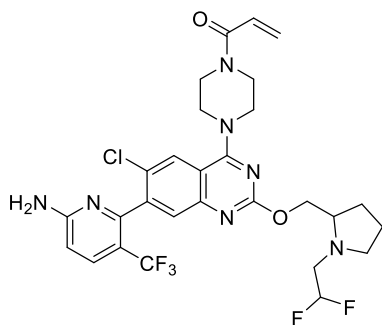




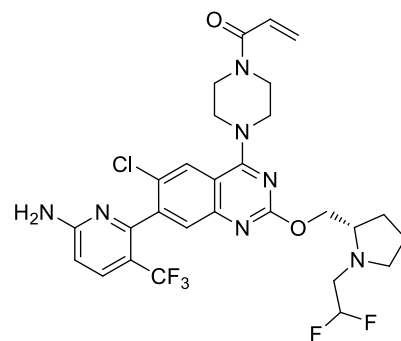
,



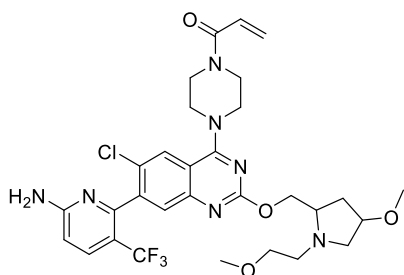
,



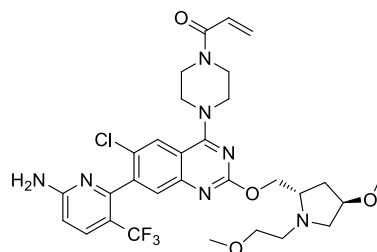
,



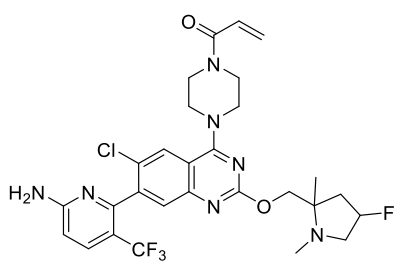
,



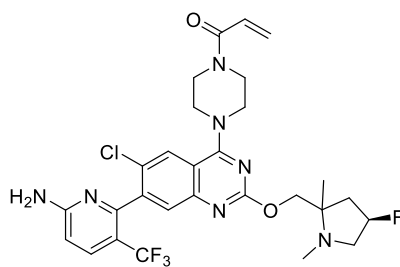
,



,

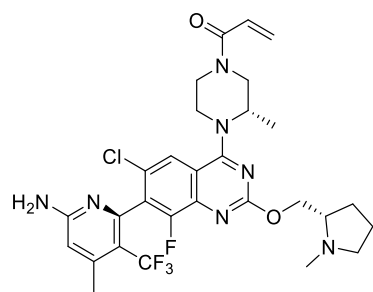


, or

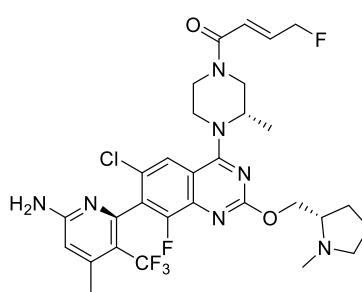


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

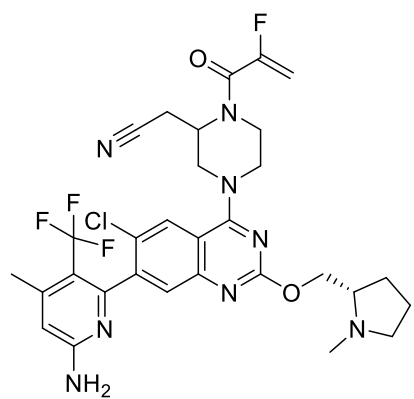
17. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



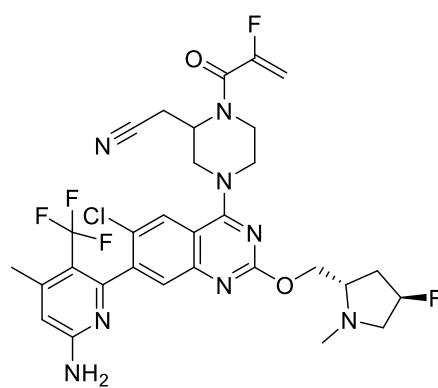
17a,



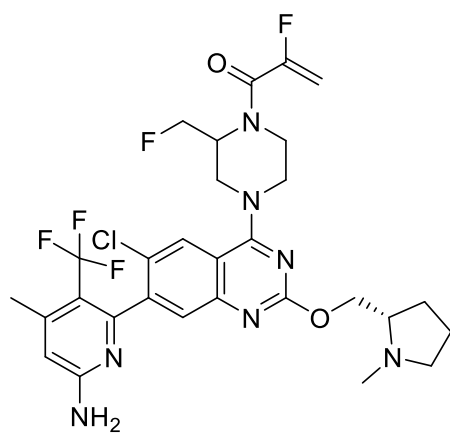
18a,



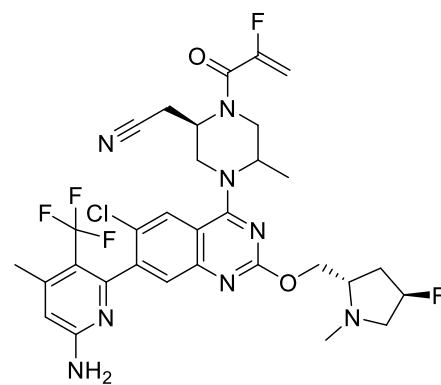
55,



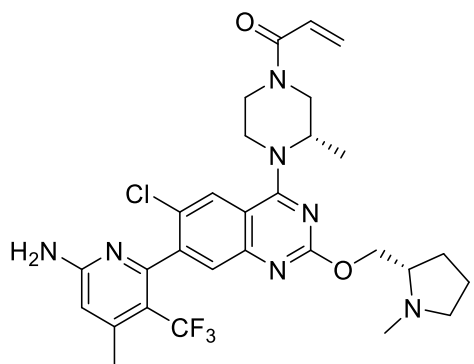
56,



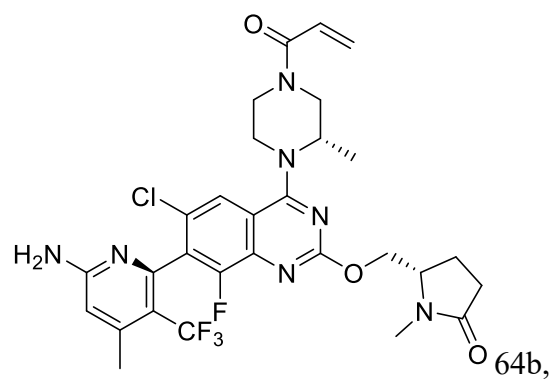
57,



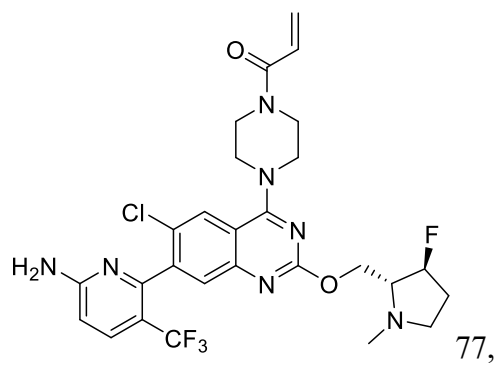
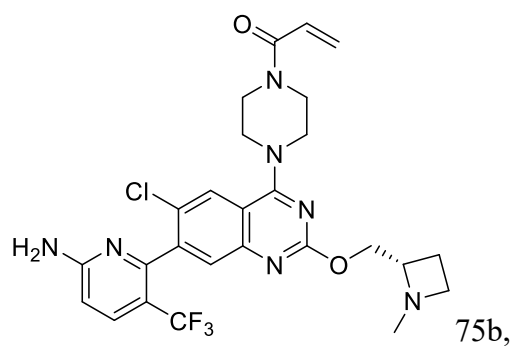
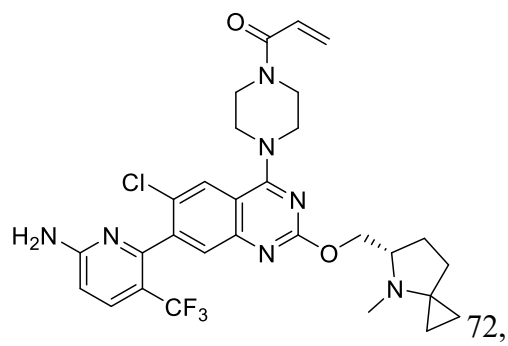
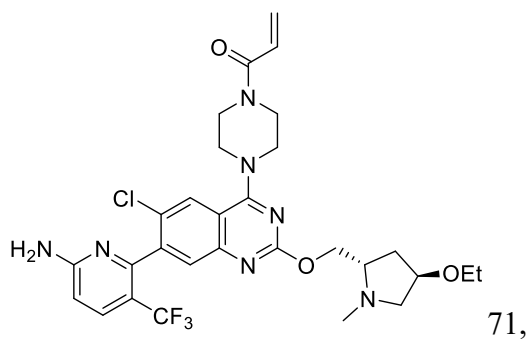
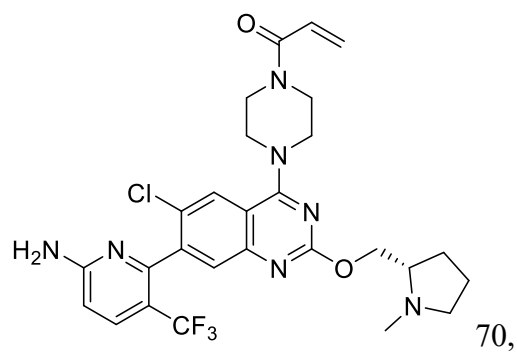
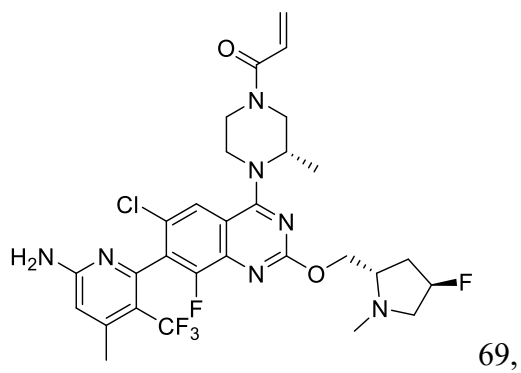
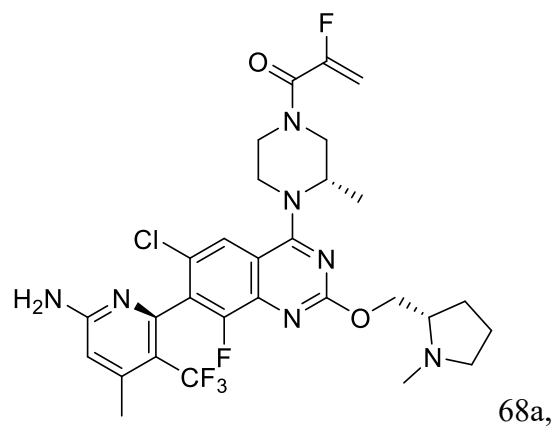
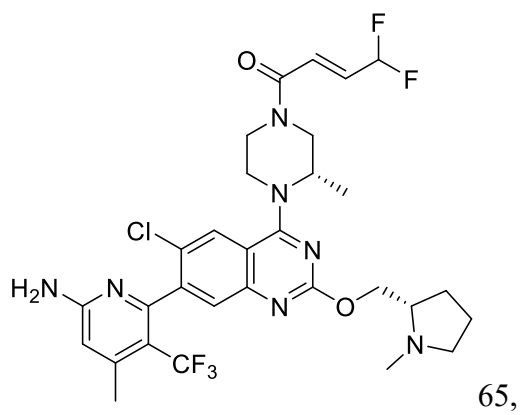
58,

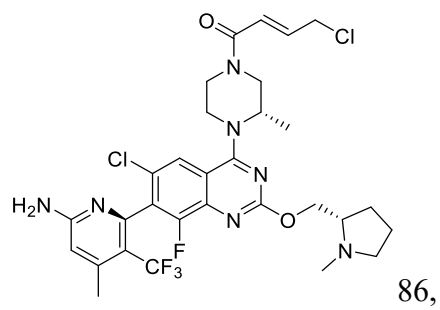
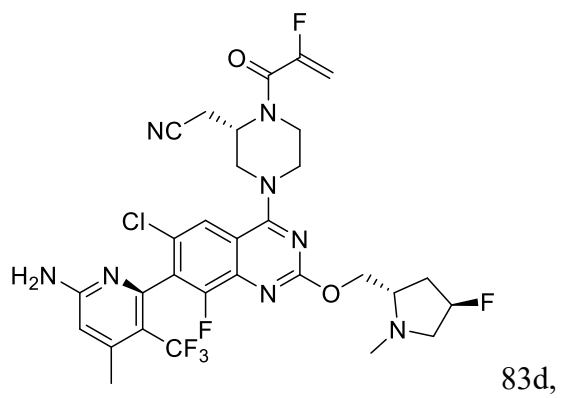
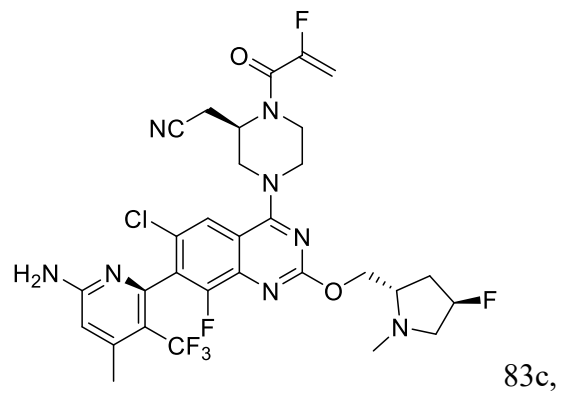
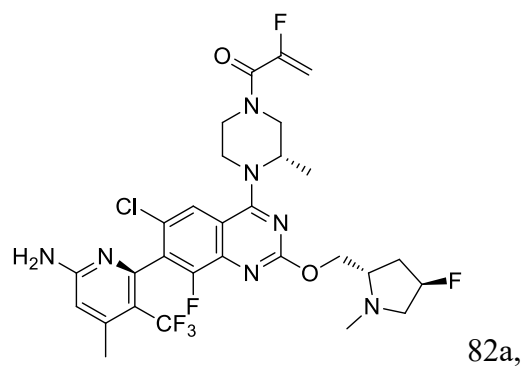
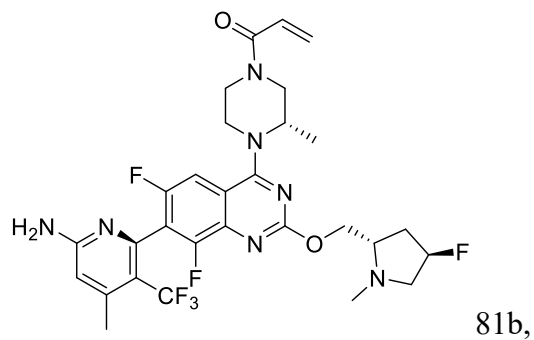
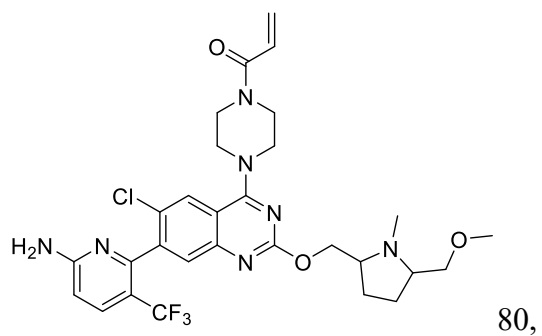
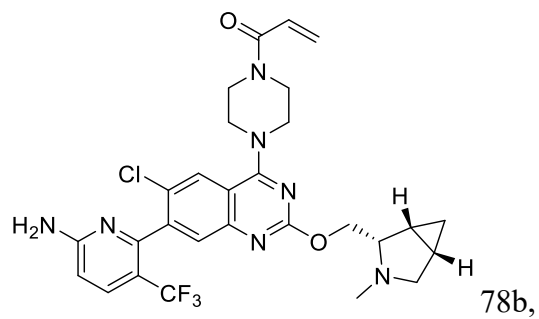
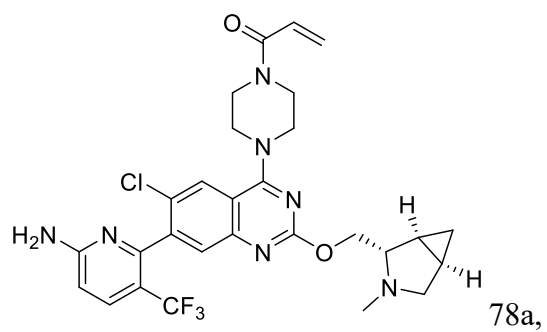


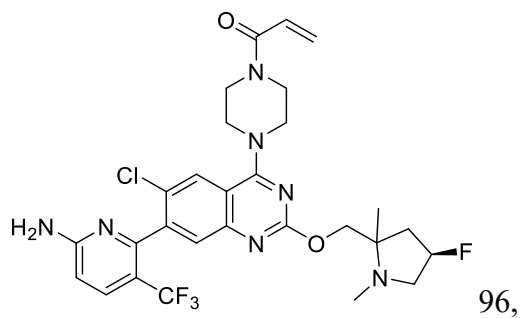
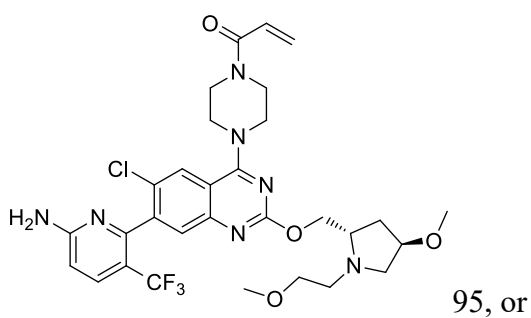
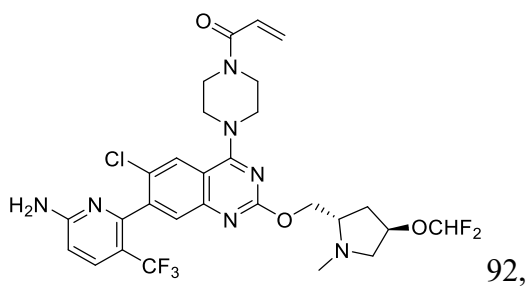
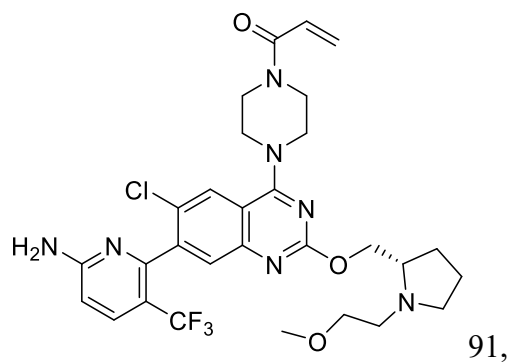
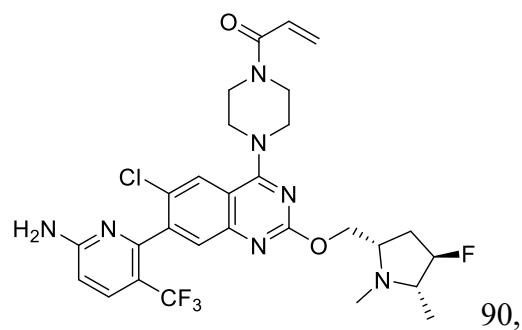
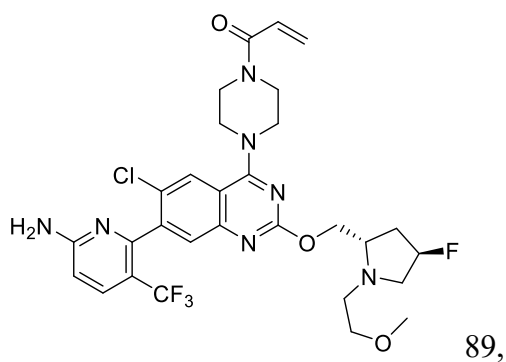
61,



64b,

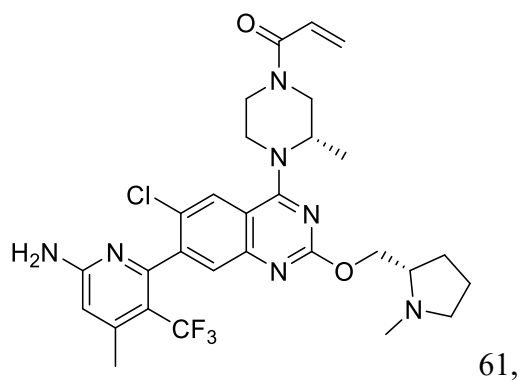
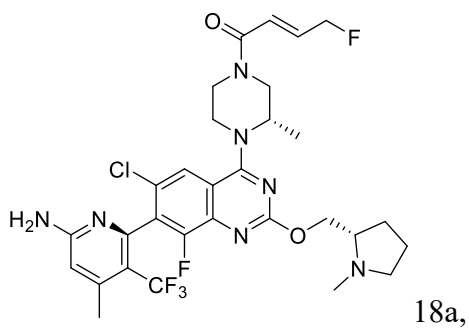


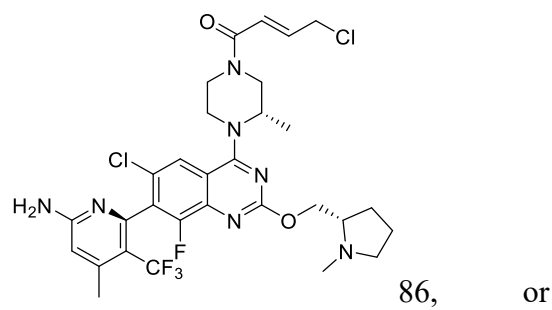
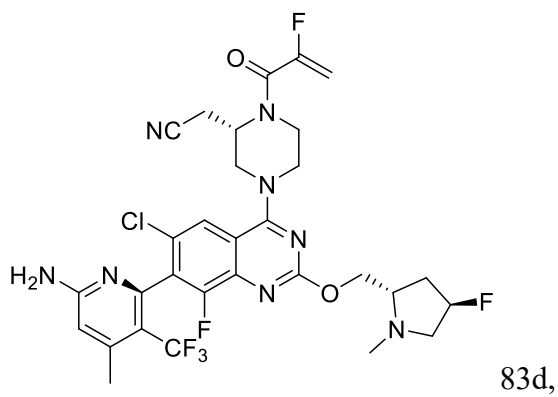
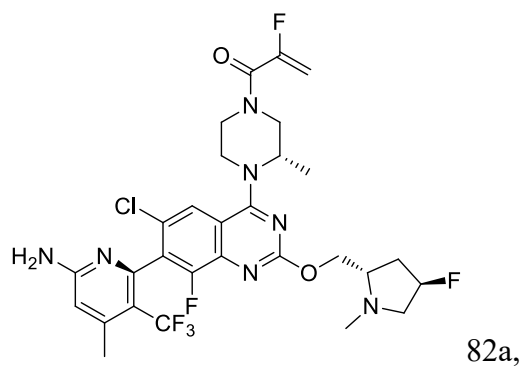
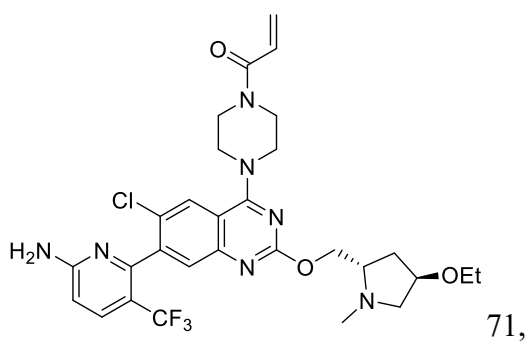
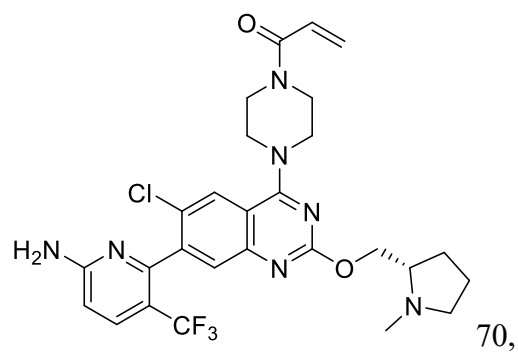
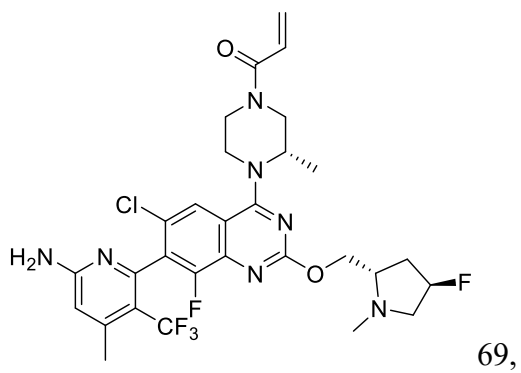
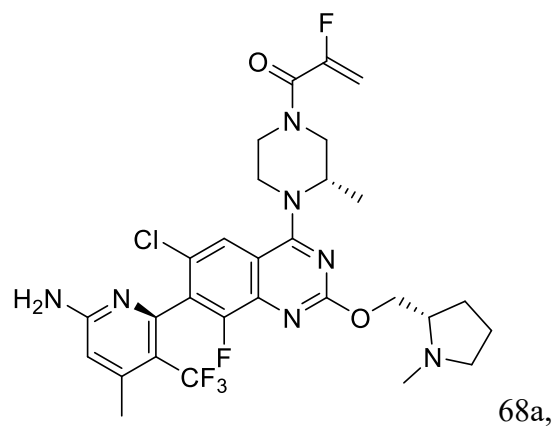
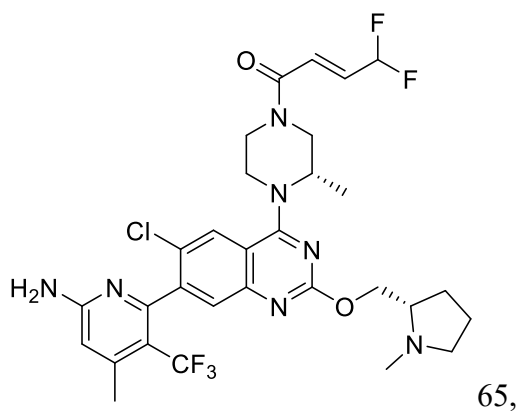


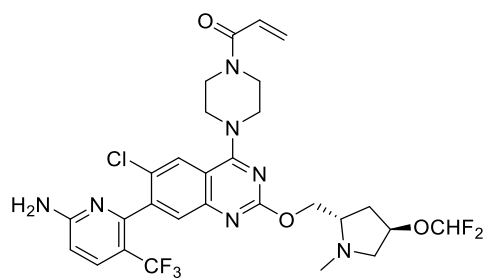


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

18. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque tiene la formula:

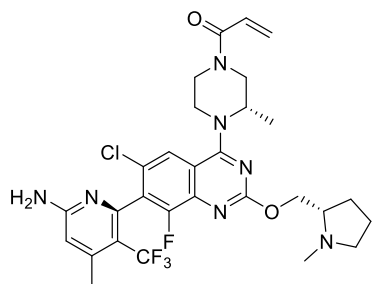




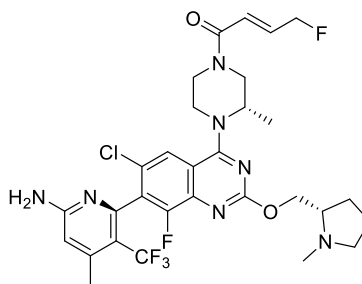


92, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

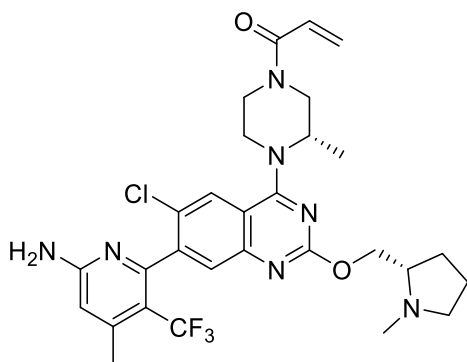
19. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque tiene la formula:



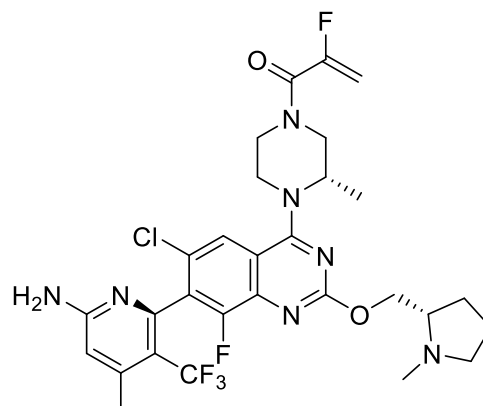
17a,



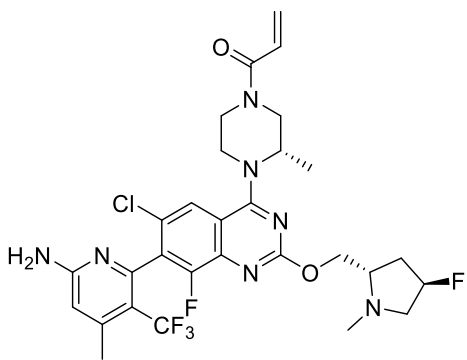
18a,



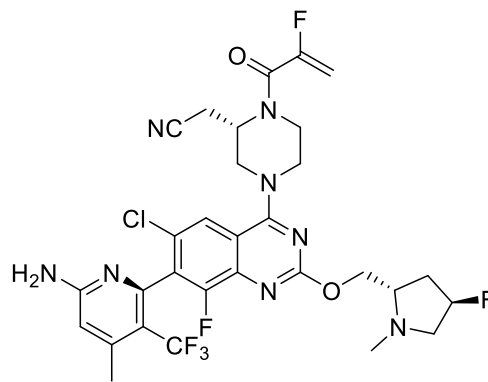
61,



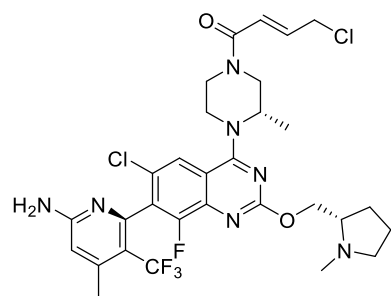
68a,



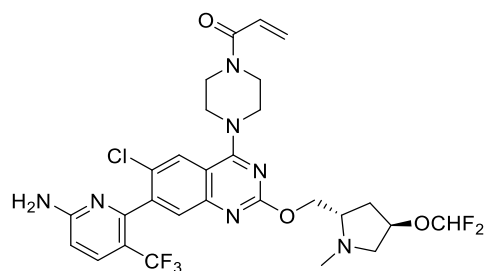
69,



83d,



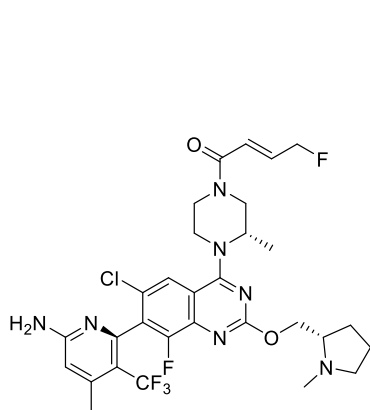
86, or



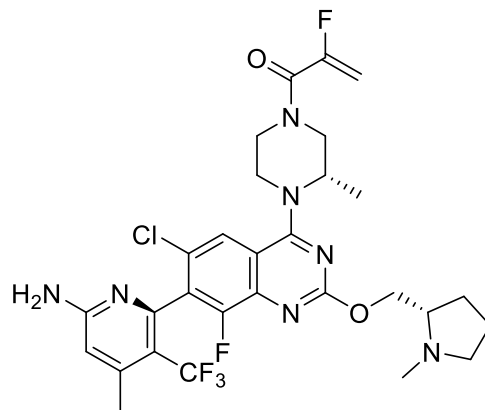
92,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

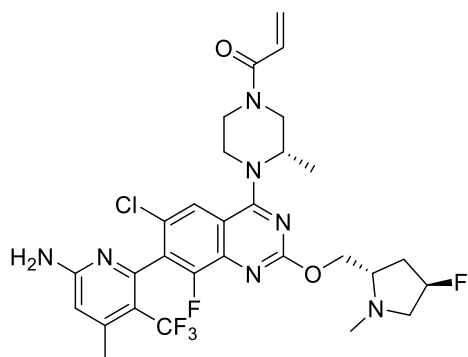
20. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



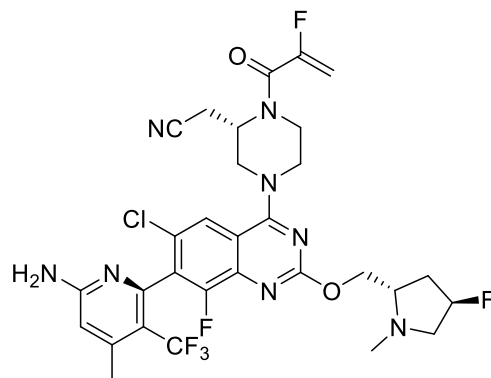
18a,



68a,



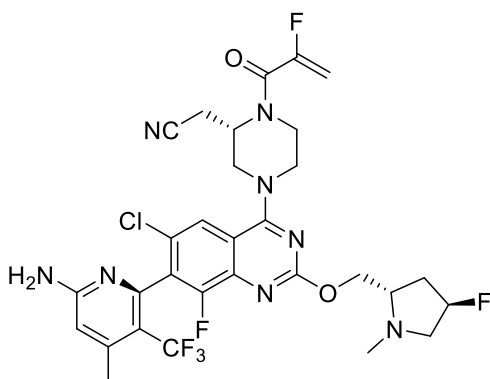
69, or



83d,

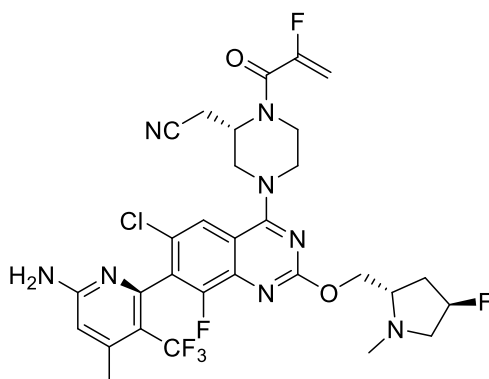
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

21. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

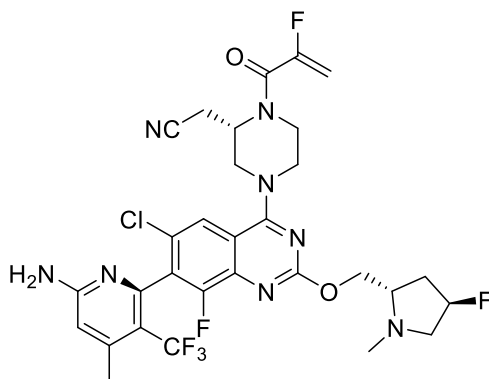


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

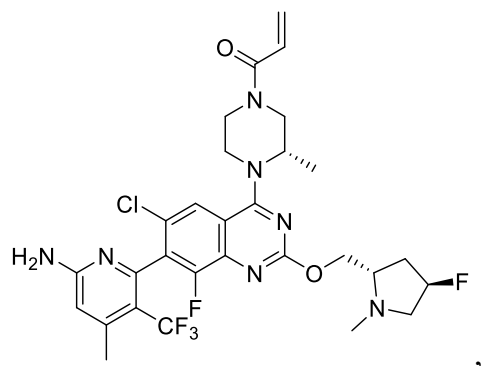
22. El compuesto de la reivindicación 21, caracterizado porque tiene la formula:



23. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21,
caracterizado porque tiene la fórmula:

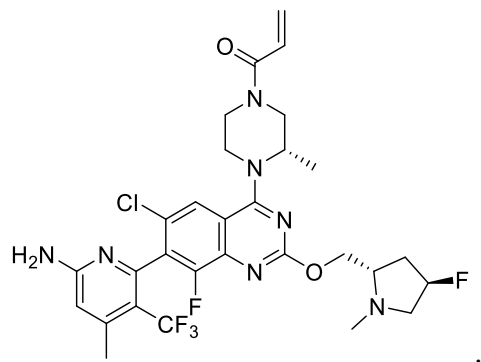


24. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

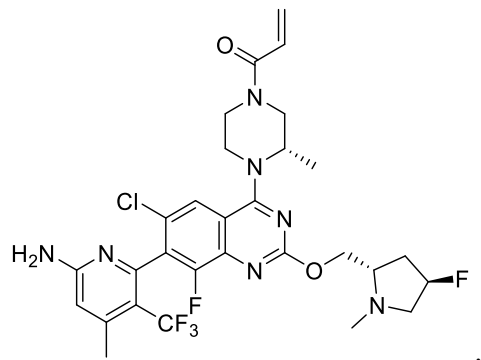


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

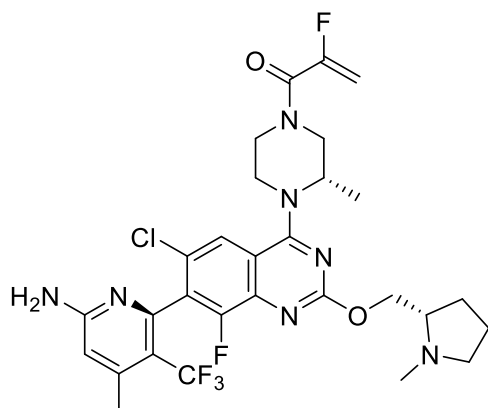
25. El compuesto de la reivindicación 24, caracterizado porque tiene la formula:



26. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 24, caracterizado porque tiene la fórmula:

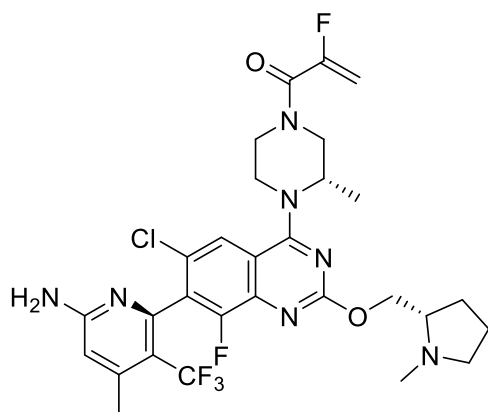


27. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

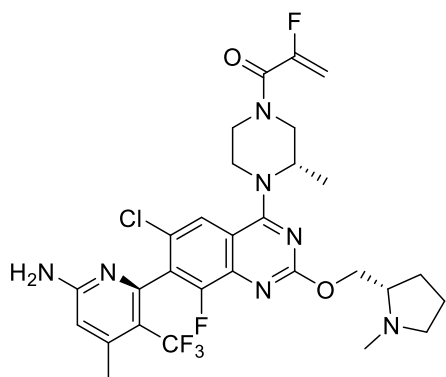


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

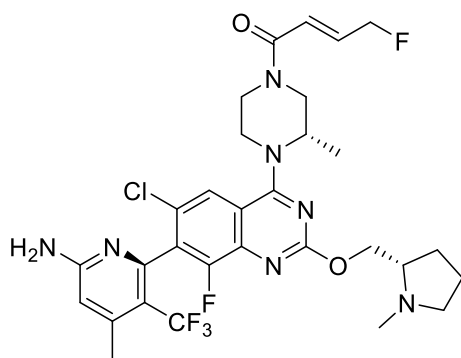
28. El compuesto de la reivindicación 27, caracterizado porque tiene la formula:



29. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 27, caracterizado porque tiene la fórmula:

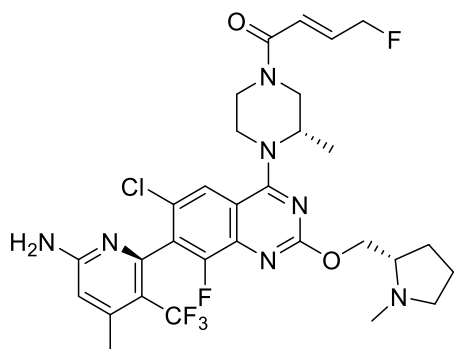


30. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

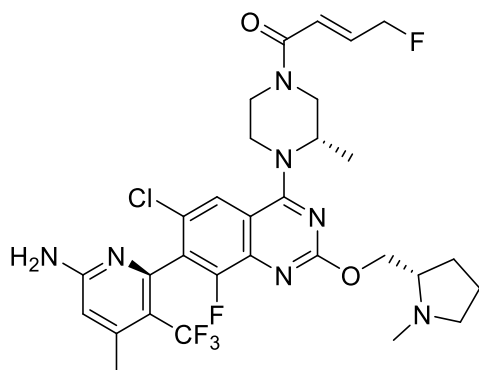


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

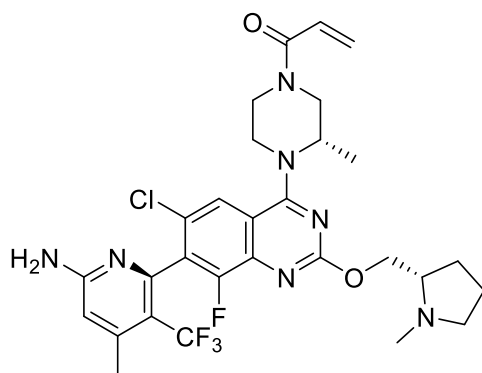
31. El compuesto de la reivindicación 30, caracterizado porque tiene la formula:



32. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 30, caracterizado porque tiene la fórmula:

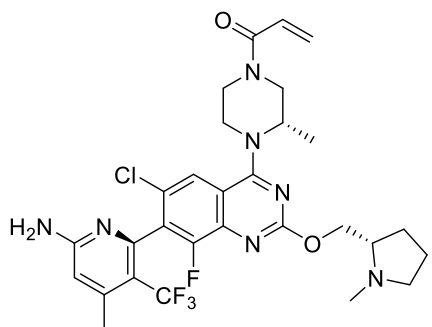


33. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

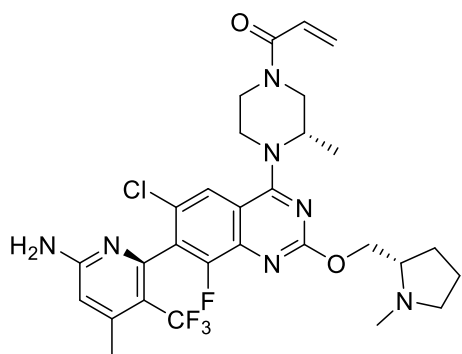


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

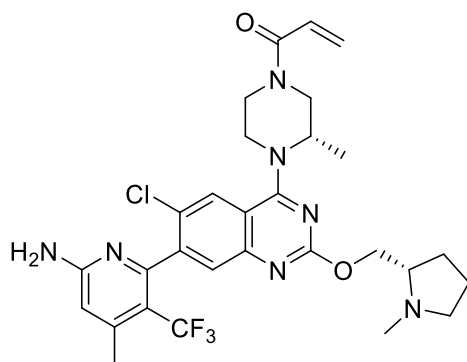
34. El compuesto de la reivindicación 33, caracterizado porque tiene la formula:



35. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, caracterizado porque tiene la fórmula:

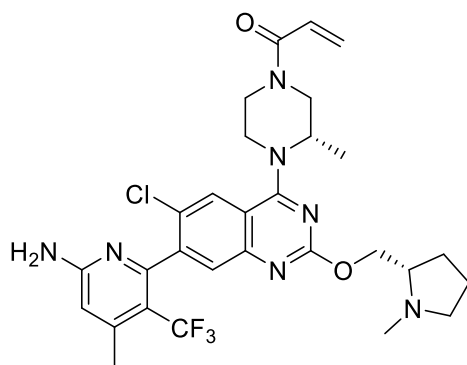


36. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

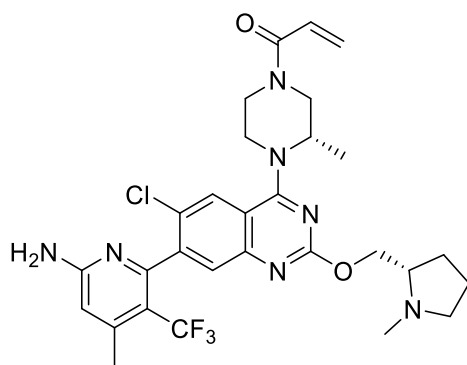


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

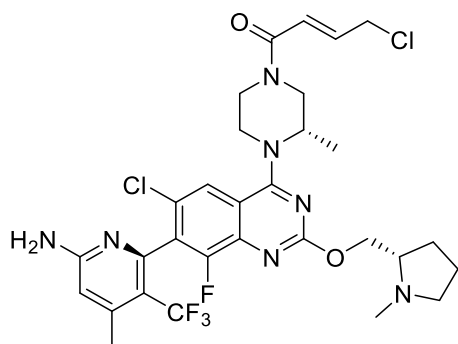
37. El compuesto de la reivindicación 36, caracterizado porque tiene la formula:



38. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 36, caracterizado porque tiene la fórmula:

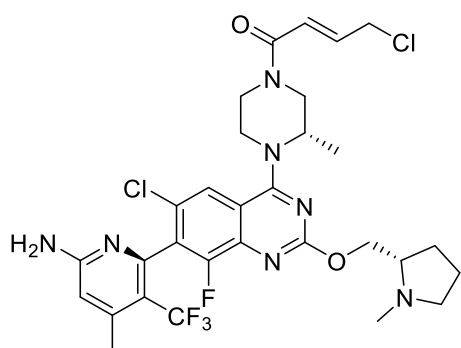


39. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

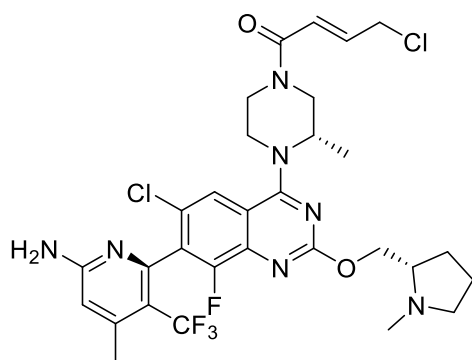


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

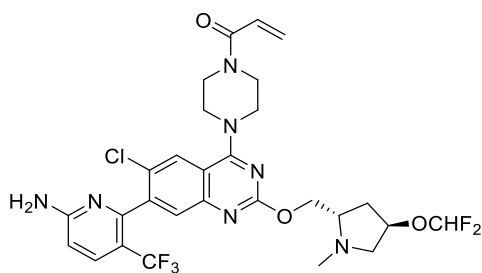
40. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque tiene la formula:



41. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque tiene la fórmula:

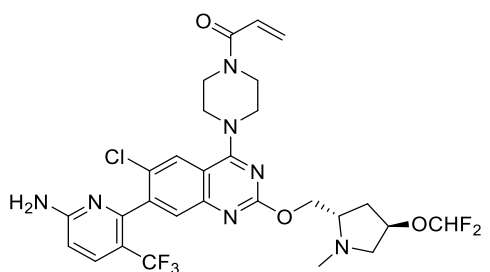


42. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

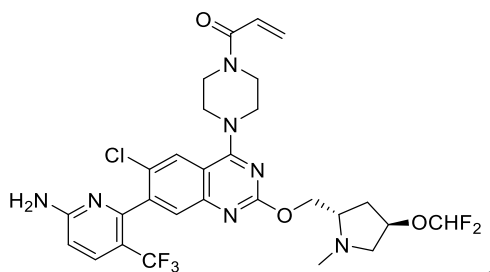


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

43. El compuesto de la reivindicación 42, caracterizado porque tiene la formula:



44. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 42, caracterizado porque tiene la fórmula:



45. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

46. Un método para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C, comprendiendo el método hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. Un agente para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. Un método para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el método poner en contacto la población celular con el compuesto de una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. Un agente para inhibir la proliferación de una población celular, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. Un método para preparar una proteína mutante K-Ras G12C marcada, comprendiendo el método hacer reaccionar una proteína mutante K-Ras G12C con un compuesto marcado de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar como resultado la proteína mutante K-Ras G12C marcada.

51. Un medicamento para tratar el cáncer mediado por una mutación K-Ras G12C, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 45.

52. El medicamento de la reivindicación 51, en el que el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

53. El medicamento de la reivindicación 51, en el que el cáncer es un adenocarcinoma de pulmón.

54. Un medicamento para inhibir la metástasis tumoral, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 45.