

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. 16339 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 9 de octubre 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 28, 30-31, 34, 48, 52, 69-71 y 86 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. De conformidad con esto, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificado;
- Las reivindicaciones independientes 1 y 29 (ahora reivindicaciones 1 y 28 debido a la nueva numeración) se han limitado aún más en función de los ejemplos citados en la memoria descriptiva de la solicitud;
- La reivindicación 4 ha sido reformulada y ahora corresponde a las reivindicaciones 19 y 20;

- Se han eliminado determinadas soluciones técnicas en las reivindicaciones 20, 49 y 67 (ahora reivindicaciones 21, 45 y 64, debido al cambio de numeración);
- Se han eliminado las referencias a “compuestos No de ejemplo” en la reivindicación 84 (ahora reivindicación 78, debido al cambio de numeración);
- Las fórmulas de las reivindicaciones 5-13 y 38-47 se han modificado para definir en la estructura, el sustituyente X como O (oxígeno).

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 sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud, especialmente en los ejemplos allí revelados.

2. Claridad de las Reivindicaciones

i) El Examinador establece que la reivindicación 84 hace referencia a la descripción, según la expresión “N° de ejemplo”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción y ejemplos. Adicionalmente, establece que la reivindicación 86 indica el uso que puede darse al producto reivindicado cuando menciona: “un método para inhibir CD73 en una célula in vitro”, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la referencia a “No. de ejemplo” ha sido eliminada de la tabla que comprende compuestos específicos de la reivindicación 84 (nueva reivindicación 78, debido al cambio de numeración). De igual forma, en cuanto a la reivindicación 86, me permito manifestar que la misma ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. En consecuencia, las objeciones al respecto han sido superadas.

ii) El Examinador menciona que las reivindicaciones 4 y 29, 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.

Con respecto a lo anterior, me permito señalar que las limitaciones b) y c) de la antigua reivindicación 4 se han reformulado y dicha materia hace parte de las reivindicaciones 19 y 20. Por otra parte, las limitaciones c) y d) de la reivindicación 29 se han reformulado en las reivindicaciones 62 y 63.

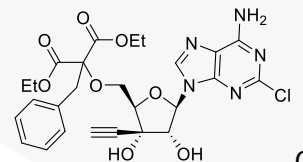
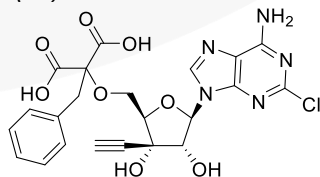
Por consiguiente, atentamente solicito a ese Despacho aceptar y analizar el capítulo reivindicatorio aquí adjunto ya que el mismo cumple con los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

Sin perjuicio de lo anterior, nuevamente me permito resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad menciona 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 el incluir limitaciones negativas o disclaimers dentro de las reivindicaciones **hace parte de la práctica común en el ámbito de patentes y deberían ser aceptados dentro del alcance definido por la presente solicitud**, ya que las modificaciones de las reivindicaciones incluyen materia que cuenta con sustento exclusivo en la memoria descriptiva. En consecuencia, atentamente, solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto.

iii) El Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 4, 14-22, 27, 28, 29, 55-62, 67-73, 83, 85, 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. De igual forma, 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 el fin de dar respuesta a las anteriores objeciones, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado de tal forma que las reivindicaciones han sido limitadas aún más en función de los ejemplos citados dentro de la descripción de la presente solicitud. Por ejemplo, las reivindicaciones independientes 1 y 29 (ahora reivindicaciones 1 y 29 debido al cambio de numeración) cubren un alcance de protección diferente y específicamente la reivindicación 1 no incluye limitaciones negativas como lo hace la reivindicación 29. Específicamente la reivindicación 29 establece que:

“(…) con la condición de que el compuesto no sea



Por consiguiente, contrario a lo establecido por el Examinador, las reivindicaciones independientes comprenden alcances distintos que no pueden ser omitidos por el Examinador estableciendo que *“las reivindicaciones repiten información y protegen básicamente la misma materia”*.

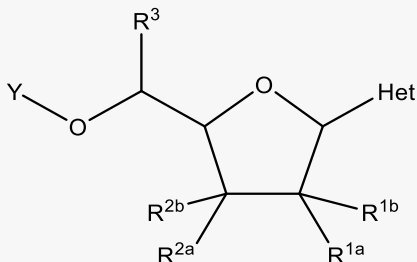
Por otro lado, y en cuanto a la definición de algunos sustituyentes, que según el Examinador comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, me permito manifestar que los inventores de esta solicitud tienen todo el derecho de reclamar la amplitud que se desee dentro de las reivindicaciones, siempre y cuando la solicitud forme un solo concepto inventivo en general. Tal y como ocurre en el presente caso, **“un único concepto inventivo”** corresponde al conjunto de características (o elementos) técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las invenciones y en el presente caso para los compuestos reclamados. De hecho, con base en las modificaciones realizadas en las reivindicaciones, es claro para cualquier persona versada en la materia que los compuestos reclamados, con sus sustituyentes son completamente claros y concisos y más aún porque presentan pleno sustento en la memoria descriptiva de la solicitud.

De manera particular, el radical Het fue drásticamente restringido a sustituyentes heterociclos claramente definidos con heteroátomos específicos. Así mismo, los radicales R1^a, R1^b, R2^a, R2^b, R⁹, R¹⁰ entre otros fueron drásticamente restringidos con respecto al pliego anterior.

En este sentido, deseamos resaltar que los ejemplos de una solicitud de patente **son ilustrativos, más no restrictivos**, por lo que se utilizan para explicar, ilustrar o aclarar la invención. Así, resultaría en una limitación completamente excesiva, restringir la materia de las reivindicaciones exclusivamente a los ejemplos de la solicitud, ya que, si bien los mismos son incluidos dentro de la solicitud, estos no limitan al Solicitante de la invención a restringir el alcance del concepto inventivo al que los Inventores de la invención tienen derecho a reclamar. En otras palabras, el problema técnico es resuelto mediante el alcance actualmente reivindicado que corresponde a un concepto técnico inventivo y no a una simple realización o modalidad específica descrita en los ejemplos. Deseamos resaltar que una reivindicación de patente abarca **un concepto inventivo**, pero de ninguna manera corresponde a una modalidad específica de los ejemplos como si se tratara de una manual de laboratorio o una fórmula cuali-cuantitativa de un medicamento.

Por ejemplo, la descripción describe el **concepto inventivo** de la siguiente forma.

“Por tanto, existe la necesidad de compuestos y métodos adicionales para tratar el cáncer y otras enfermedades. En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I):



en donde en la descripción junto con los ejemplos se describen todas las posibles modalidades para cada uno de los sustituyentes descritos en la formula anterior.

Podrá notar su despacho que un concepto inventivo no corresponde a los ejemplos de una invención como lo deja claro el anterior extracto sino a un concepto mucho más amplio. En este orden de ideas, si una solicitud de patente tuviera que reivindicarse únicamente en términos de los ejemplos, simplemente el solicitante se limitaría a reivindicar un ejemplo y no el concepto inventivo desarrollado que resuelve un problema técnico. Es más, el solicitante no tendría que incluir una descripción detallada de la invención ya que con los solos ejemplos bastaría para cumplir con el requisito de “enablement” o puesta en práctica de la invención por un versado en la materia. Insistimos nuevamente en que la posición de su despacho es excesiva y pasa por alto los lineamientos en cuanto al alcance de protección de una solicitud de patente no solamente bajo nuestra legislación sino bajo el lineamiento mundial de patentes. Además, la materia definida a lo largo de estas reivindicaciones se encuentra comprendida en el concepto inventivo definido por la presente invención. Por lo tanto, respetuosamente solicito a ese Despacho, las modificaciones aquí realizadas, sean tenidas en cuenta y evaluadas.

En vista de lo anterior, restringir la invención a compuestos específicos revelados en los ejemplos como pareciera aseverar su despacho, corresponde a una restricción completamente indebida en cuyo caso la invención quedaría reducida simplemente 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)*

De hecho, si su despacho hace una lectura de toda la descripción, notará que hay un total de **206 ejemplos de síntesis** de los compuestos de la invención. Así mismo, los **datos de inhibición IC50** se presentan para **205 compuestos** de la invención. Así mismo los **ejemplos 207 a 215** presentan datos de actividad adicionales de los compuestos de la invención. Es claro entonces que todos estos ejemplos de síntesis y de actividad biológica corresponden a un sustento más que suficiente y razonable de la materia actualmente reivindicada.

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 sin la necesidad de llevar a cabo experimentación exhaustiva

Ahora bien, su despacho puede notar que la materia de la reivindicación 1 ha sido **drásticamente restringida** a **sustituyentes todavía mucho más específicos** 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, y tal como se mencionó previamente, la descripción hace referencia a todas las modalidades de la invención, **en donde dicha información junto con los 206 ejemplos de síntesis y los 205 ejemplos de actividad inhibitoria revelados en la descripción permite concluir que si existe una justa generalización de la invención.** De hecho, en la descripción establece lo siguiente:

*“Como ahora se describe de forma general, la invención se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente **con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.**” (negrilla fuera de texto)*

*“La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos, que **no deben interpretarse como limitantes de la invención** en alcance o espíritu a los procedimientos y compuestos específicos descritos en ellos”.*

En vista de los anteriores extractos y argumentos presentados, insistimos nuevamente en que los ejemplos son únicamente ilustrativos de un concepto inventivo desarrollado por los inventores, pero de ninguna manera deben considerarse como limitativos de la materia reivindicada.

En consecuencia, el solicitante ha hecho una restricción drástica y considerable del alcance reivindicado manteniendo una justa generalización de este en vista de todas las enseñanzas de la descripción y de los ejemplos de la misma.

Considerando lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho aceptar las modificaciones efectuadas y comprender que, si bien el capítulo reivindicatorio comprende 79 reivindicaciones, toda la materia allí consignada es completamente clara. Por lo tanto, respetuosamente considero que las objeciones al respecto han sido superadas.

iv) Al considerar lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho, analizar y aceptar el capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial de respuesta, ya que el mismo cumple con todos los lineamientos de la Decisión 486 de 2000.

3. Nivel Inventivo

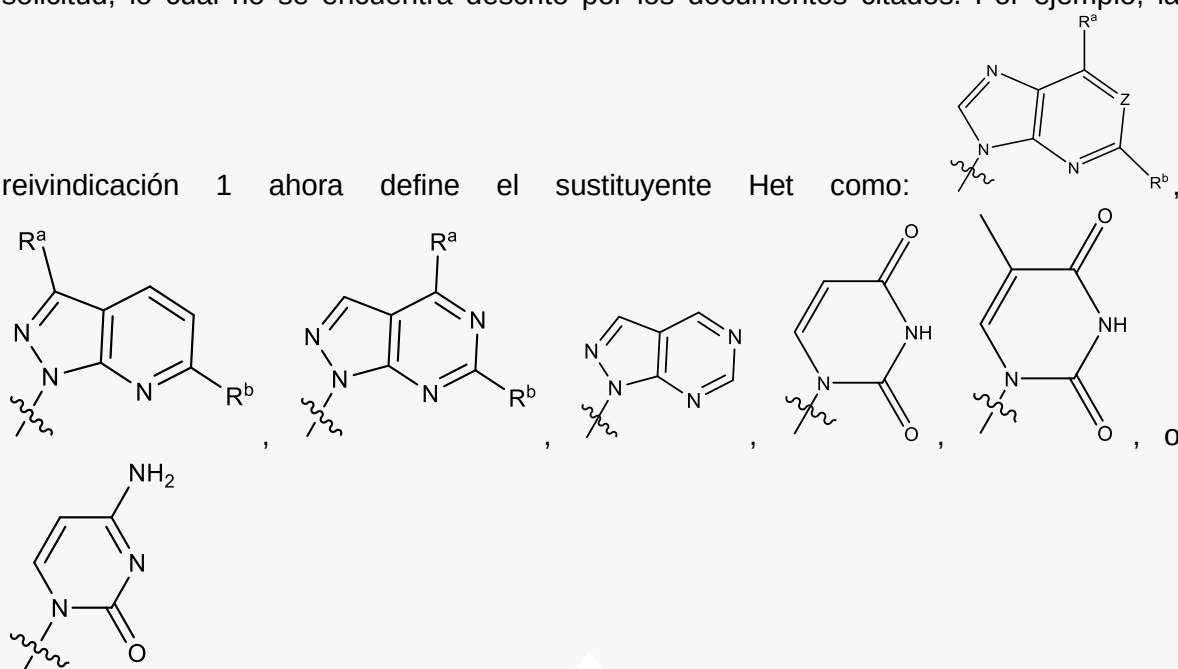
i) El Examinador establece que la reivindicación independiente 1 carece de nivel inventivo debido a que D1 divulga compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son inhibidores de CD73 y son útiles en el tratamiento del cáncer (Resumen; Pág. 3-12, Párr. [0013]; Pág. 12, 13, Párr. [0015]; Pág. 13, Párr. [0018]; Ej. 4, 7, 47, 48, 96, 97; Pág. 20, 21, Párr. [0073]; Pág. 21, Párr. [0074]; Pág. 24, Párr. [0095]).

El Examinador asegura que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el grupo R2b. Asimismo, establece que si bien hay diferencias con respecto a D1, no hay evidencia de que el incluir específicamente el grupo R2b proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que revela compuestos derivados de purina sustituidos (Resumen; Pág. 3-12, Párr. [0013]). No obstante, D2 ya divulgaba todas las características anteriores.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los grupos diferentes a hidrógeno unido al anillo de tetrahidrofurano del D2 en el producto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que difiero completamente de los señalamientos expuestos del Examinador. Nuevamente, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado y específicamente, la reivindicación 1 ahora se ha limitado aún más en función de los ejemplos citados en la memoria descriptiva de la solicitud, lo cual no se encuentra descrito por los documentos citados. Por ejemplo, la

reivindicación 1 ahora define el sustituyente Het como:



en donde Z es CH o N;

R^a se selecciona entre 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 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R^b se selecciona entre 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 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

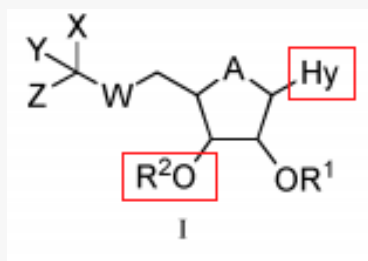
R^7 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-10} , alquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-10

miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

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

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Así, además de lo anterior, y tal y como el Examinador lo reconoce, 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:



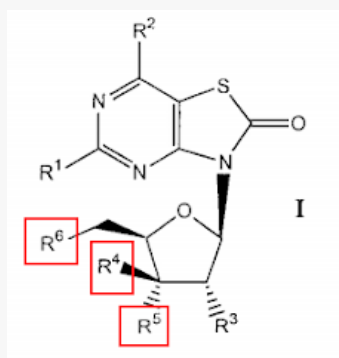
Estructura de D1

En este sentido, el género de fórmula I y todos los compuestos específicos descritos en D1 tienen un único sustituto oxigenado OR^2 en la posición 3 del anillo variable del núcleo **A**. En comparación, los compuestos inventivos definidos en la reivindicación 1 modificada de esta solicitud, están doblemente sustituidos por R^{2a} y R^{2b} en la posición 3, es decir, R^{2a} es hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; y R^{2b} es alquilo C_{2-6} .

Además, las especies descritas dentro del género de fórmula estructural I de D1 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) y los sustituyentes X, Y y Z**. En contraste, la fórmula del género I conserva las variables R^1 y R^2 en su anillo central A en solo 4 especies posibles para cada posición: H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)R^{13a}$ y $-C(O)R^{13b}$.

Además, D1 proporciona datos de inhibición celular e *in vitro* que ilustran la eficacia significativa de muchos de los compuestos de fórmula I (descripción de D1 en las páginas 181-190). Por lo tanto, un experto en la técnica habría entendido que mantener el anillo central A con sustituyentes oxigenados únicos en cada una de las posiciones 2 y 3 **sería deseable, si no necesario, para mantener la actividad deseada.**

ii) Por otro lado, en cuanto a D2, me permito manifestar que D2 no soluciona las deficiencias anteriormente expuestas de D1. Específicamente, D2 describe compuestos de tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-diona de Fórmula I:



Estructura de D2

En donde D2 describe que los sustituyentes R^4 y R^5 en la posición 3 del anillo de ribosa son independientemente H, OH, $-OC(O)$ alquilo C_{1-18} , $-OCO_2R^7$, $-OC(O)NR^8R^9$, o un racémico, L o D, un grupo aminoácido $-OC(O)CHR^{10}NHR^{11}$. Además, todos los compuestos de los ejemplos de D2 tienen hidrógeno y un único sustituto oxigenado en la posición 3 del anillo variable del núcleo de tetrahidrofuranilo. Claramente, **D2 no menciona nada en cuanto a un grupo alquililo C_{2-6} en combinación con un hidroxí o alquilo C_{1-6} en la posición 3 del núcleo de tetrahidrofuranilo.**

Además, en ninguna parte de D2 se mencionan los inhibidores de CD73. Por lo tanto, **el experto en la técnica no estaría motivado para considerar las enseñanzas de D2 y no tendría motivos para combinar características estructurales de los compuestos divulgados en D2 con las características de los compuestos divulgados en D1.** Sin embargo, incluso si existiera tal razón, **D2 no sugiere la modificación del anillo central A de D1 para tener un grupo alquililo C_{2-6} en la posición 3 y, por lo tanto, el experto en la técnica no obtendría la materia de la reivindicación 1 modificada.**

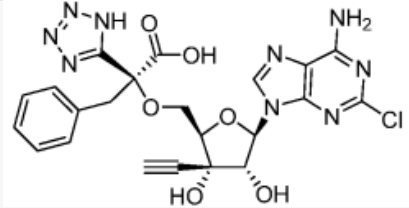
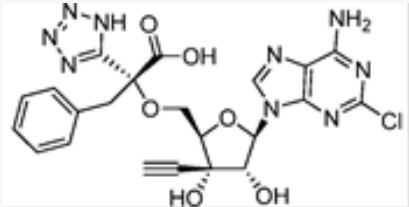
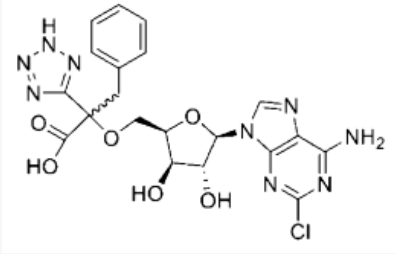
En vista de lo anterior, ninguno de los documentos D1 a D2 describe, enseña o sugiere un alquililo C_{2-6} en combinación con un sustituyente hidroxí o alquilo C_{1-6} en la posición 3 del núcleo de tetrahidrofuranilo y, por lo tanto, la reivindicación 1 no es obvia en vista de las enseñanzas de D1 y D2.

iii) De esta manera, como se indicó anteriormente, en comparación con los compuestos de D1 y D2, los compuestos reivindicados tienen **una doble sustitución en la posición 3 del anillo de ribosa**, y una de las sustituciones es específicamente alquililo C_{2-6} .

En este sentido, me permito presentar datos comparativos que muestran una eficacia de inhibición mejorada del compuesto reivindicado que la de los compuestos sin dicha sustitución de alquínilo C₂₋₆.

Las tablas siguientes muestran diferentes comparaciones de compuestos, así como sus datos inhibitorios de CD73 obtenidos mediante el ensayo 1 (memoria descriptiva de la presente solicitud) como se indica en la presente solicitud. Cada par de compuestos en las comparaciones mostradas incluye el compuesto de la presente solicitud y un compuesto de referencia. Es relevante tener en cuenta que los datos inhibidores de CD73 (datos de IC₅₀, enzima *in vitro*) en las tablas siguientes se obtuvieron mediante el mismo ensayo realizado en las mismas condiciones:

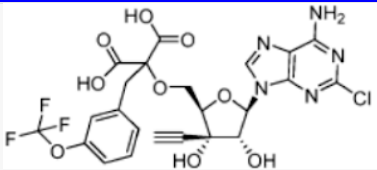
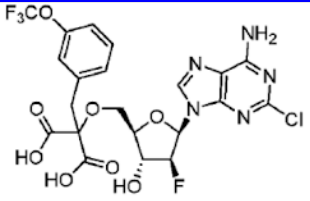
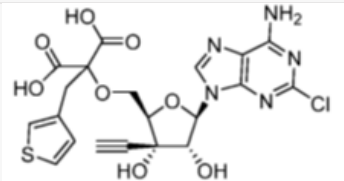
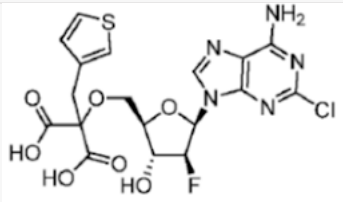
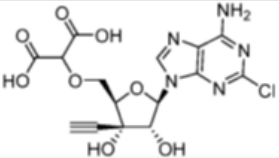
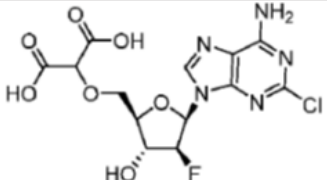
Comparación de compuestos que se diferencian sólo en la presencia de alquínilo en la posición 3 del anillo de ribosa

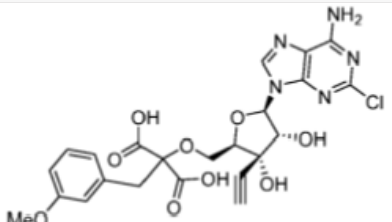
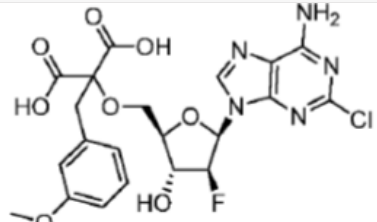
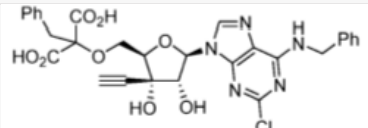
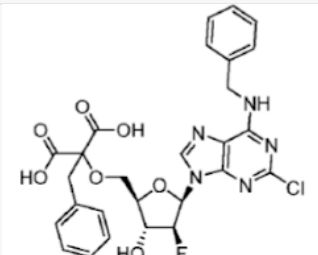
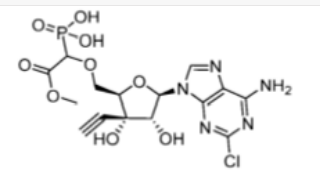
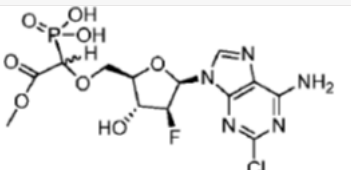
	Presente solicitud	Compuesto de referencia
Estructura	 Compuesto 191  Compuesto 192	
IC₅₀ (nm)	Compuesto 191:7 Compuesto 192:25	1107

Se puede ver claramente a partir de los resultados que los compuestos inventivos (es decir, los compuestos que tienen doble sustitución en la posición 3 del anillo de ribosa y una de las sustituciones es etinilo) tuvieron un efecto inhibitor de CD73 mucho mejor que el compuesto de referencia que tiene mono-sustitución (hidroxi) en la posición 3 del anillo de ribosa. Esto indica que la presencia de un sustituyente alquinilo como segunda sustitución en la posición 3 del anillo de ribosa podría mejorar significativamente la actividad inhibitora de CD73 de los compuestos.

Adicionalmente, la siguiente tabla muestra varias comparaciones de compuestos que difieren sólo en sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo de ribosa.

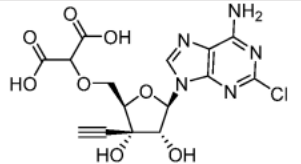
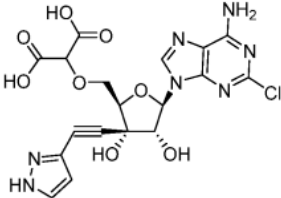
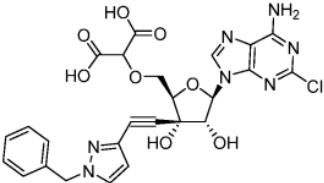
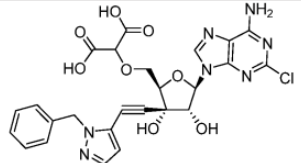
Comparación de compuestos que difieren en sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo de ribosa

	Presente solicitud	Compuesto de referencia
Estructura	 Compuesto 34	
IC₅₀ (nm)	5	308
Estructura	 Compuesto 24	
IC₅₀ (nm)	1.8	206
Estructura	 Compuesto 26	

IC ₅₀ (nm)	58	13089
Estructura	 Compuesto 52	
IC ₅₀ (nm)	4	839
Estructura	 Compuesto 59	
IC ₅₀ (nm)	1	2648
Estructura	 Compuesto 123	
IC ₅₀ (nm)	71	590

De lo anterior, se puede ver claramente que a partir de los resultados que los compuestos inventivos (es decir, los compuestos que tienen doble sustitución en la posición 3 del anillo de ribosa y una de las sustituciones es etinilo, como en el presente caso) tuvieron un efecto inhibidor de CD73 mucho mejor que los compuestos que tienen un sustituyente hidroxilo en la posición 3 del anillo de ribosa.

Además, los compuestos de la invención que tienen doble sustitución en la posición 3 del anillo de ribosa con diversos alquínilo sustituidos también muestran una actividad inhibidora significativa de CD73 como se muestra a continuación:

Compuesto No.	Estructura	IC ₅₀ (nm)
26		58
27		18
28		3
29		2

En vista de lo anterior, me permito enfatizar que los compuestos de las reivindicaciones modificadas implican actividad inventiva en vista de las enseñanzas de D1 y D2.

iv) De esta forma, me permito manifestar que ese Despacho ha fallado en el análisis de nivel inventivo ya que **no ha considerado adecuadamente el estado del arte con respecto a las características de los compuestos anteriormente mencionados. Es decir, obtener compuestos tan específicos como los de la presente solicitud resulta en un fenómeno altamente complejo y, por lo tanto, no es una práctica muy común** y en el caso hipotético en que una persona versada en la materia, estuviera interesada en reproducir, los compuestos de esta solicitud debería saber y tener en cuenta que tal y como lo dispone el conocimiento general de la técnica, existen otros desafíos

durante la síntesis de compuestos, ya que este proceso **requiere creatividad humana e intelectual**. Así las cosas, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de este tipo de invenciones, y dado que éstas proporcionan ventajas competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, **el sistema de patentes está en la obligación de garantizar su protección**.

En vista de lo anterior, el Capítulo Reivindicatorio modificado cumple con el requerimiento de nivel inventivo en vista de las divulgaciones de D1 y D2, ya sea que se consideren por separado o en combinación.

En consecuencia, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que en el ámbito de patentes no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma **por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas**.

A este respecto, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que tal y como la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de SIC lo establece, los indicios de la existencia de nivel inventivo son:

- a. Problema técnico sin resolver antes de la invención
- b. Superación de un prejuicio técnico (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.
- c. Efecto técnico sorprendente.
- d. Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias.

En donde claramente, la evidencia de un efecto técnico sorprendente sugiere el cumplimiento del requerimiento de nivel inventivo aquí evaluado, tal y como anteriormente se expuso.

Así, 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 los documentos citados, la persona medianamente versada en la materia no obtendría los compuestos reclamados con las características descritas en el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto, ni mucho menos podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

Atentamente,

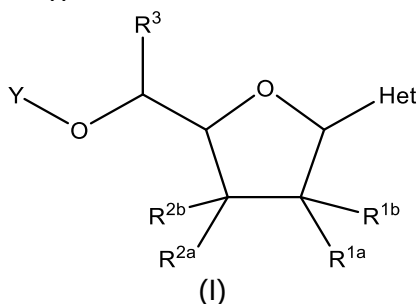
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

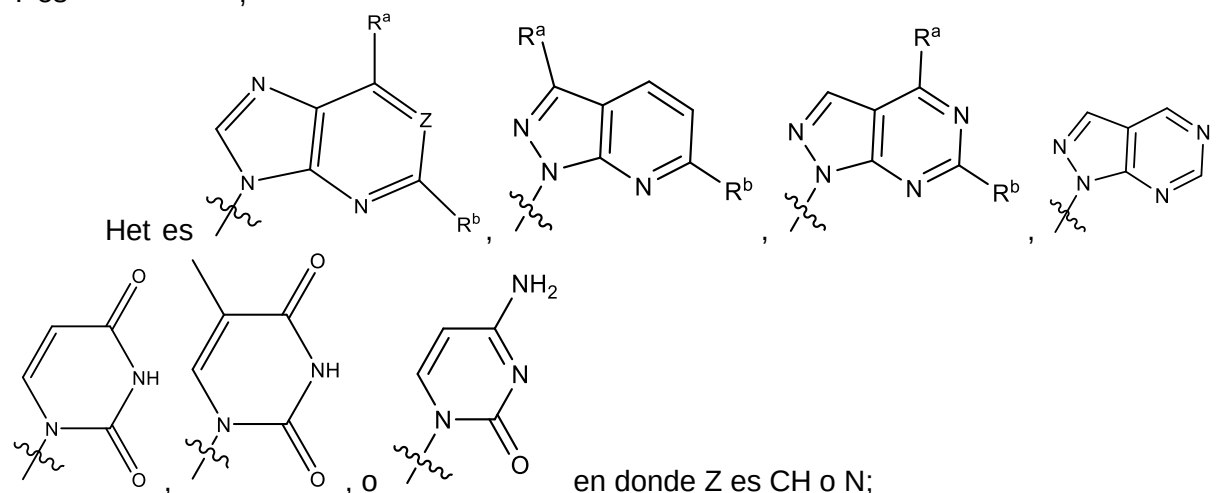
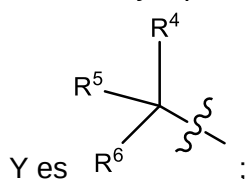


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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



R^a se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, tienilo, -NR⁷R⁸, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^b se selecciona entre halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amido, carbonilo y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁷ se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R⁸ es H o alquilo C₁₋₆; o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1a} es H o hidroxil;

R^{1b} es H o hidroxil;

R^{2a} es hidroxil, o alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es alquínilo C₂₋₆;

R³ es H;

R⁴ se selecciona de H, CN, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹², o -S(O)₂R¹⁰;

R⁵ se selecciona de H, alquilo 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;

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

R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, o, heterociclilo de 3-10 miembros que contiene uno a cuatro nitrógenos;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, o aril C₅₋₁₀; y

cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, o alquilo C₁₋₆; 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;

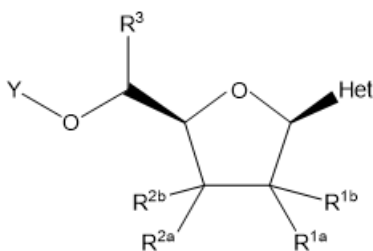
cada R¹⁶ and R¹⁷ es independientemente seleccionado de H, hidroxil, o alquilo C₁₋₆; o

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.

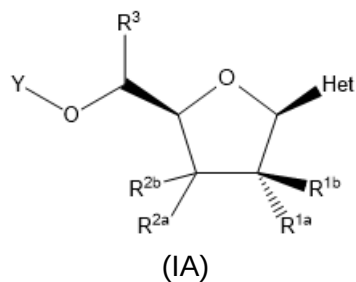
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2b} es alquínilo C₂ sustituido o no sustituido.

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

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la siguiente estructura:

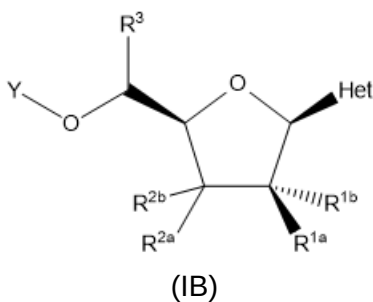


5. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IA):



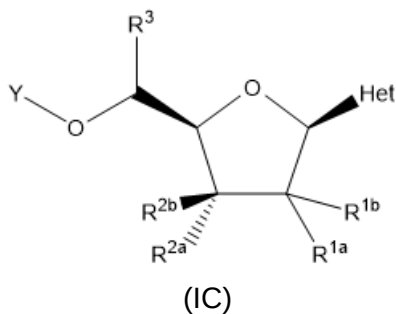
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^{1a} se encuentra en la configuración β .

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



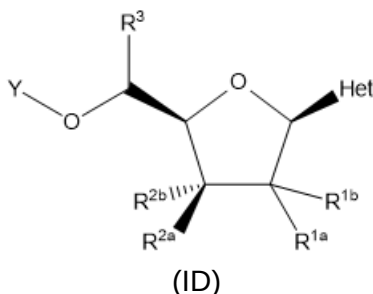
8. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R^{2a} se encuentra en la configuración α .

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

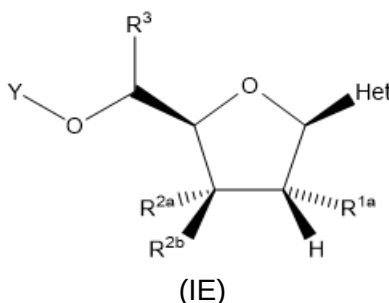


10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^{2a} se encuentra en la configuración β .

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



12. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura (IE):



13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde

R^5 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 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 C_{5-10} ;

14. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R^5 se selecciona 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.

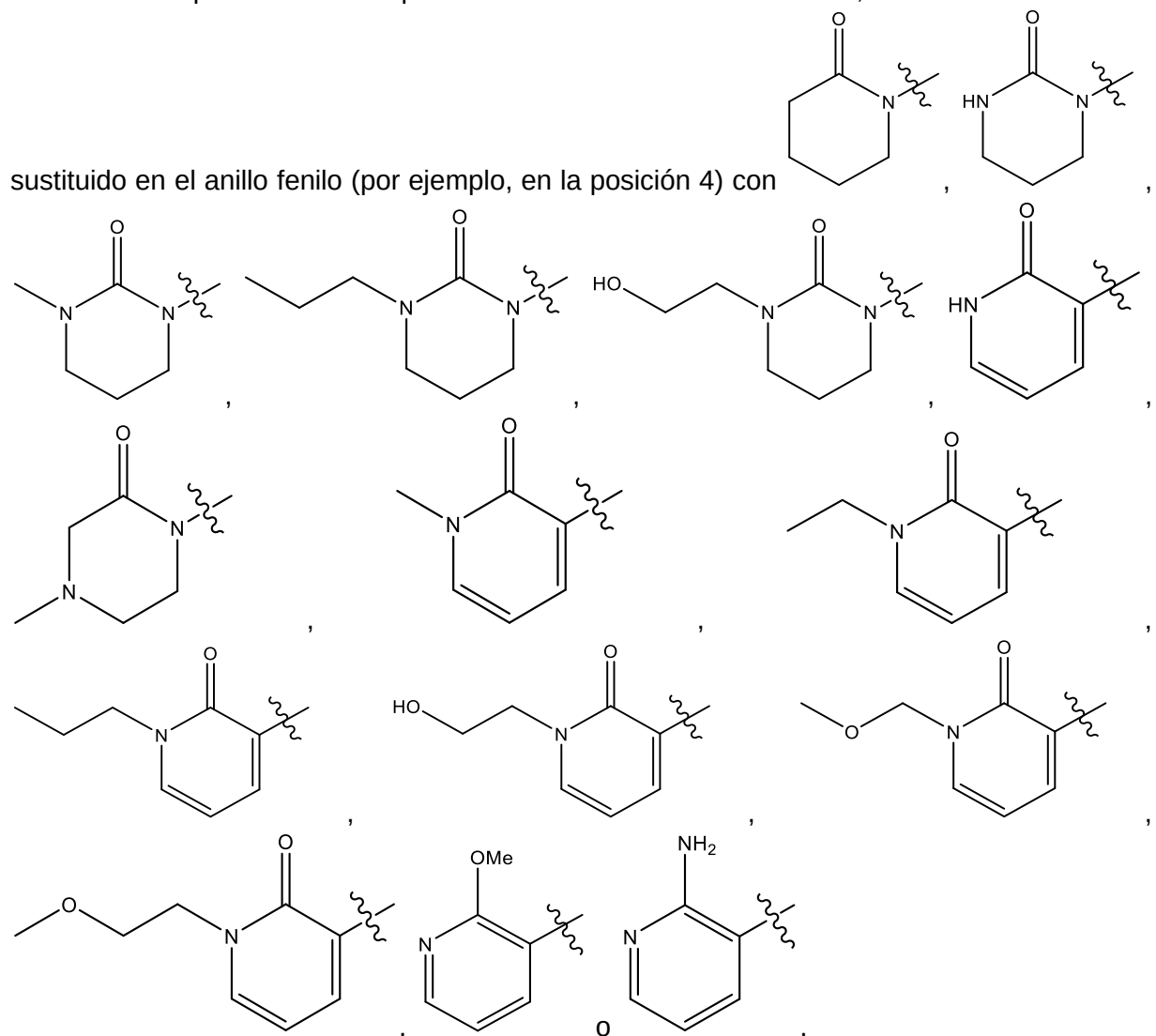
15. El compuesto de la reivindicación 14, donde cada alquilo C_{1-6} , y heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, R^5 es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carbonilo, amino, amido, cicloalquilo C_{3-6} , 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.

16. El compuesto de la reivindicación 15, 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 selecciona de halo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, carbonilo, arilo C_{5-10} , 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

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 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, 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.

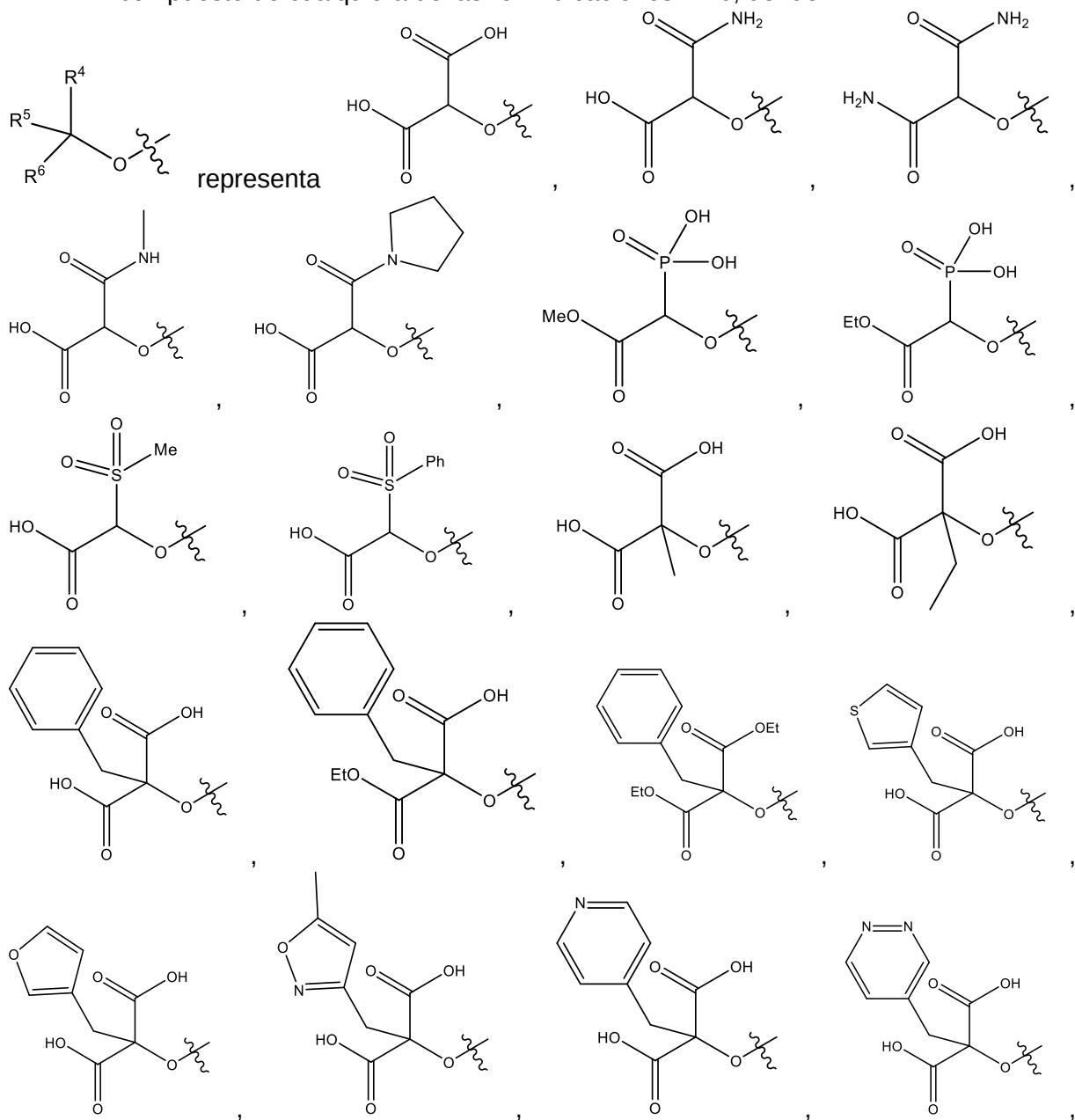
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde R⁵ es bencilo

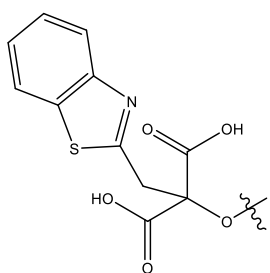


19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁶ son cada uno -C(O)OH y R⁵ es bencilo sustituido en el anillo de fenilo con un sustituyente heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, y el sustituyente heterociclilo o heteroarilo se selecciona entre pirrolidinilo, piperazinonilo, piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituidos o no sustituidos.

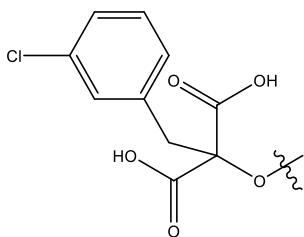
20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es $-C(O)OH$ o tetrazolilo, R^6 es $-C(O)OH$ y R^5 es bencilo sustituido en el anillo de fenilo con un segundo anillo de fenilo, y el anillo de bencilfenilo o el segundo anillo de fenilo está sustituido con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .

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

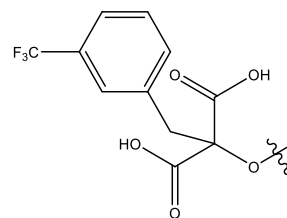




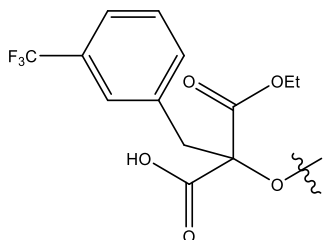
,



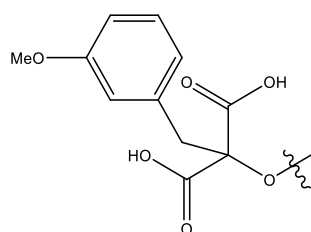
,



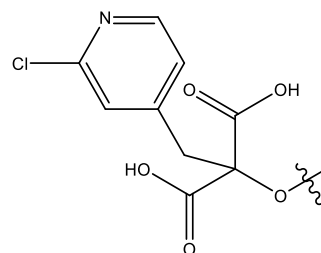
,



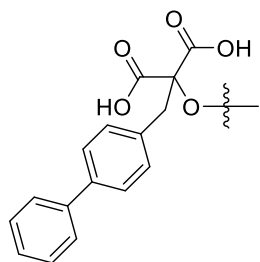
,



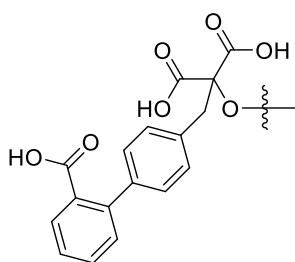
,



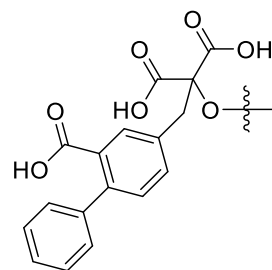
,



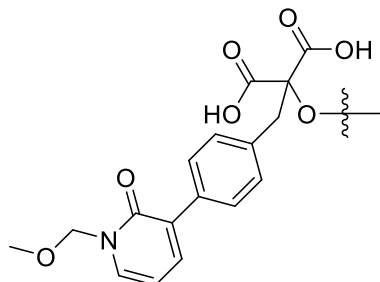
,



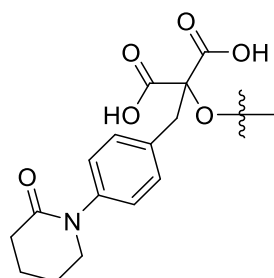
,



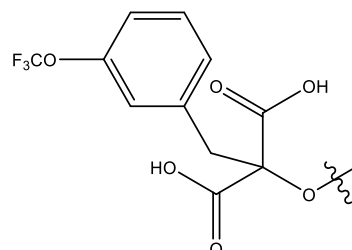
,



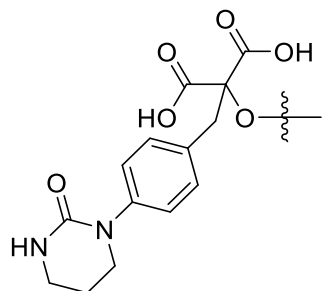
,



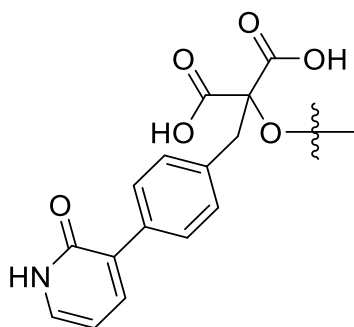
,



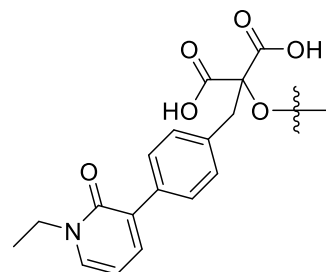
,



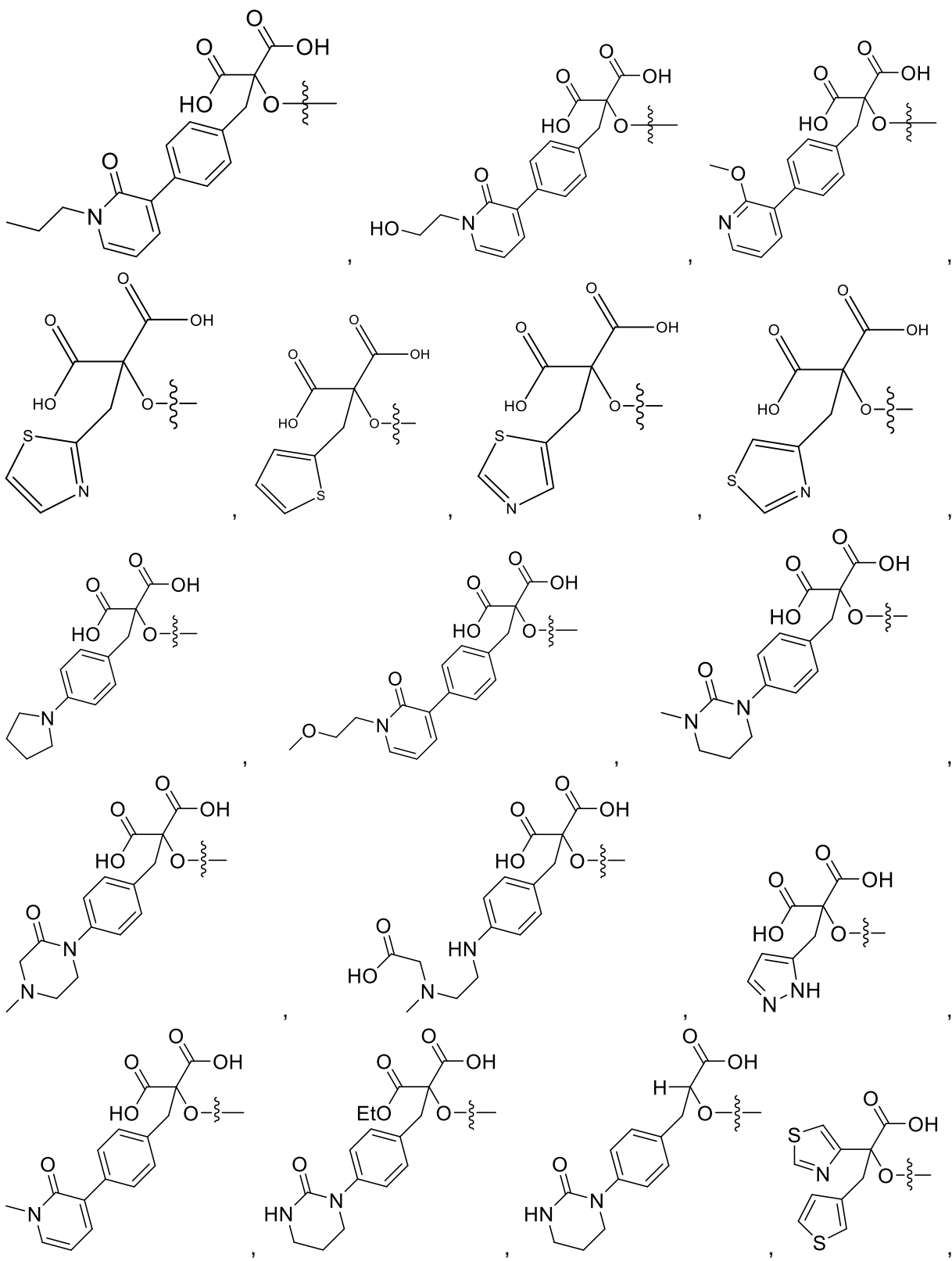
,

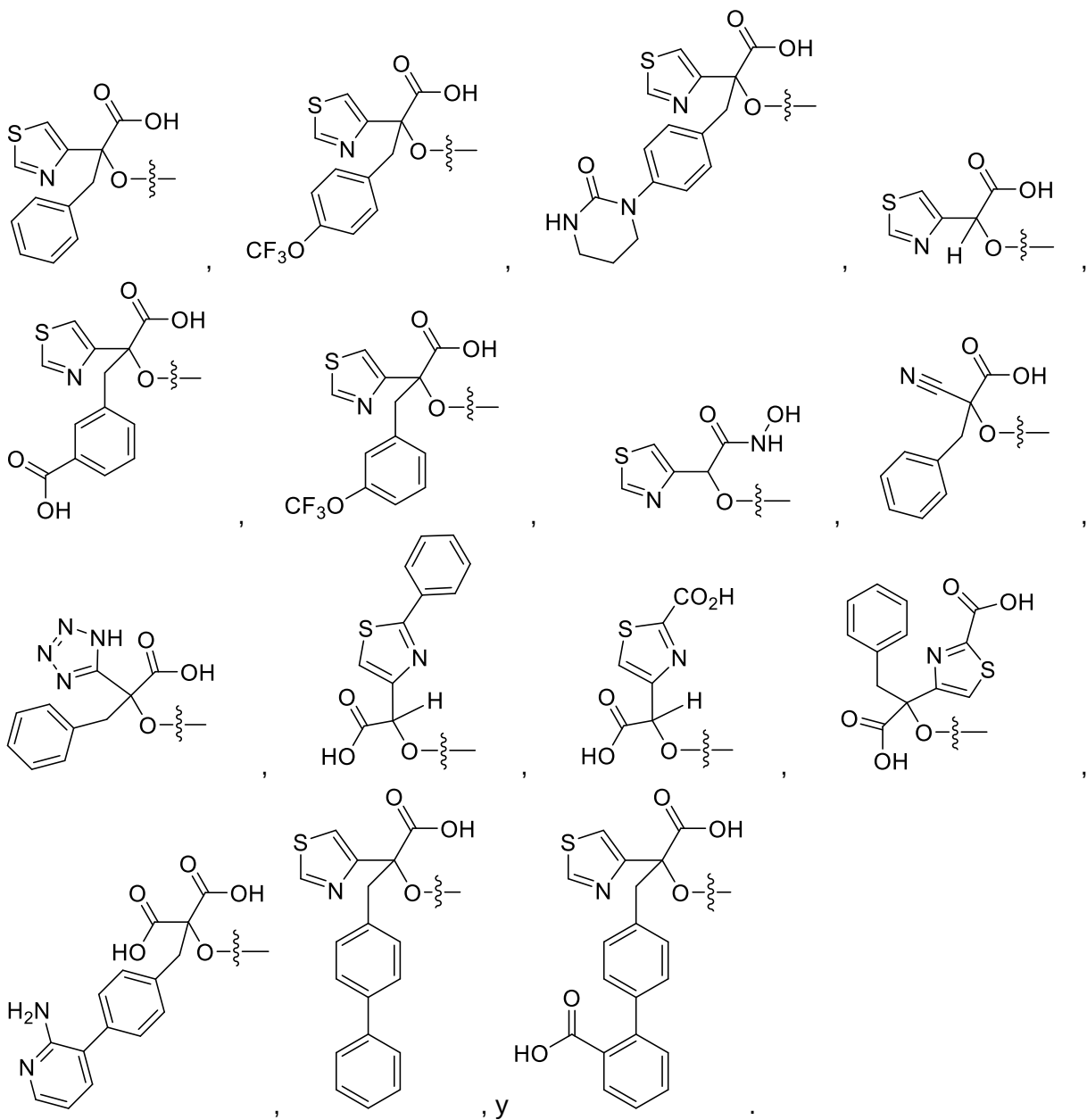


,

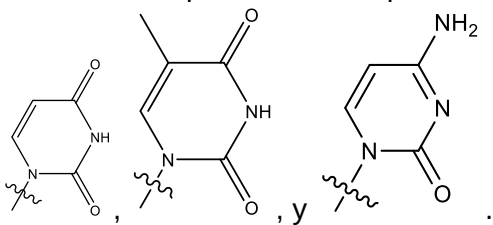


,

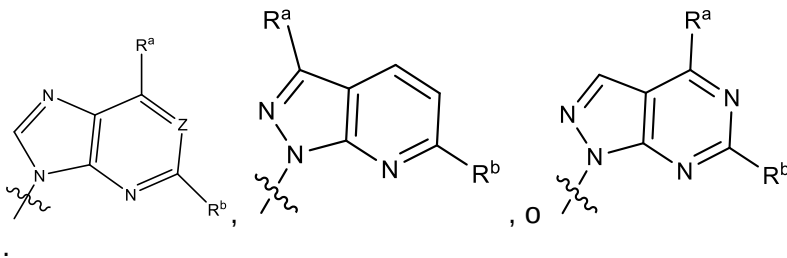




22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde Het se selecciona de

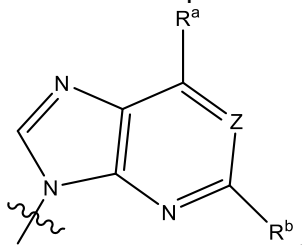


23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde Het es



24. El compuesto de la reivindicación 23, 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.

25. El compuesto de la reivindicación 23, donde Het es

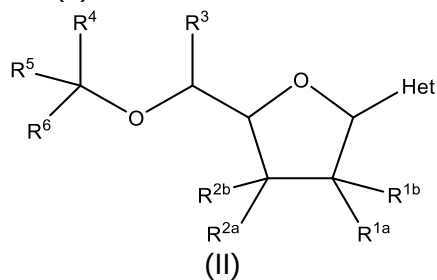


26. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones 23-25, donde R^a se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , tienilo, $-NR^7R^8$, arilo C_{5-10} y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos.

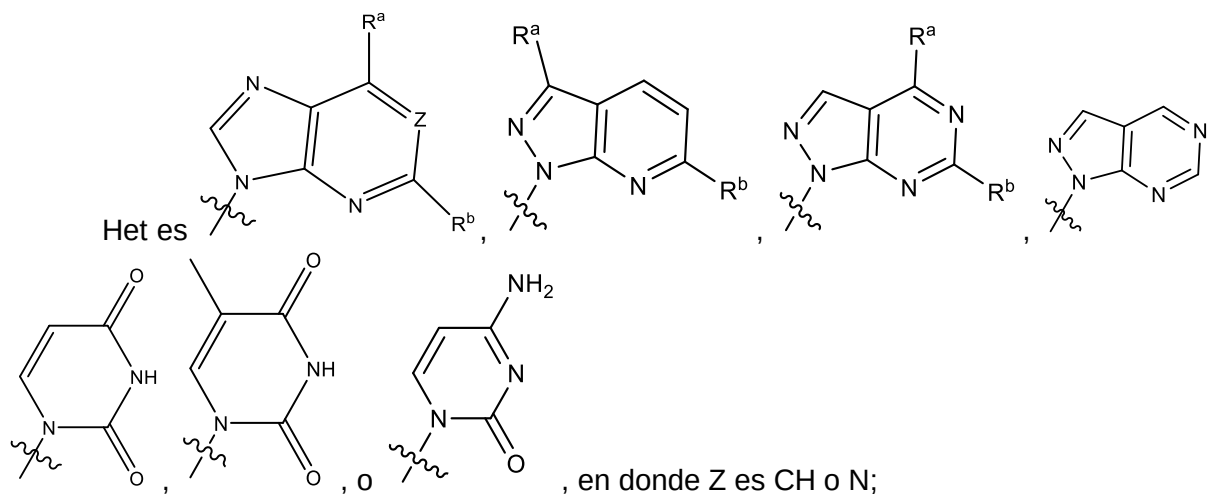
27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que R^a se selecciona de H, Cl, $-NR^7R^8$ y fenilo.

28. 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} , carbonilo, amido, y heteroarilo de 5-10 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:



R^a se selecciona entre 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 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^b se selecciona entre 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 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^7 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo con 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

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

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1a} es H o hidroxilo y alquinilo C_{2-6} ;

R^{1b} es H o hidroxilo;

R^{2a} es hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

R^{2b} es alquinilo C_{2-6} ;

R^3 es H

R^4 se selecciona de heteroarilo de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilalquilo C_{1-6} de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, aril C_{5-10} alquilo C_{1-6} , heteroaralquilo C_{1-6} de 5-10 miembros que contienen de uno a cuatro nitrógenos;

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

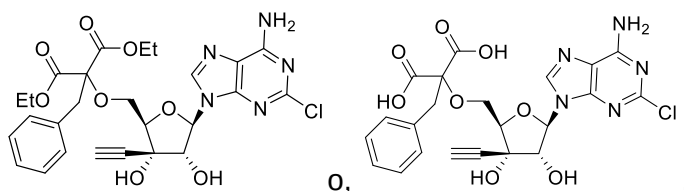
R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, o heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o arilo C₅₋₁₀ ; y

cada R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de H o alquilo C₁₋₆ 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;

con la condicion de que el compuesto no sea



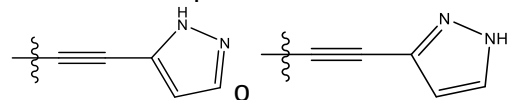
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde R^{1a} y R^{2a} son cada uno hidroxilo.

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

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde R^{2a} es Me y R^{2b} es etinilo.

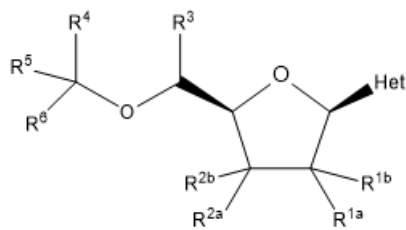
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde R^{2a} es hidroxilo y R^{2b} es etinilo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{2b} es propinilo, butinilo,



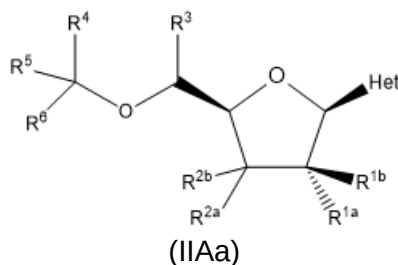
sustituido o no sustituido

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el compuesto de Fórmula II tiene la estructura:



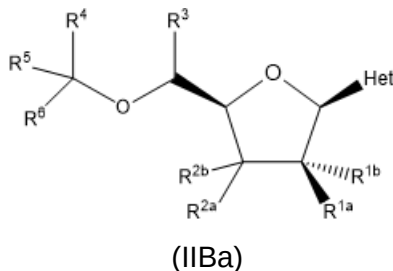
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde R^{1a} se encuentra en la configuración α .

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIAa):



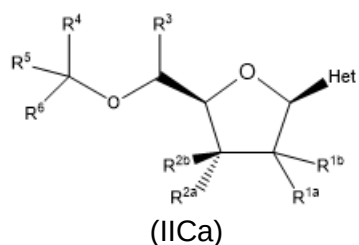
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde R^{1a} se encuentra en la configuración β .

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



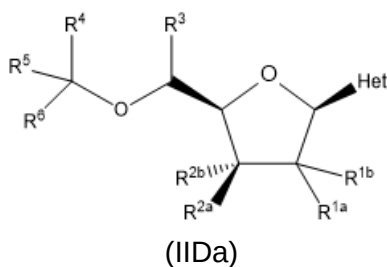
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde R^{2a} se encuentra en la configuración α .

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

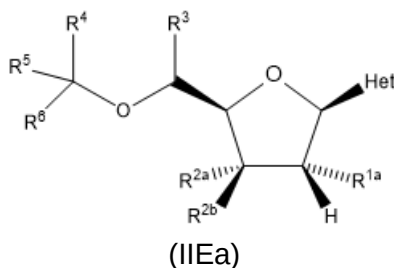


42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde R^{2a} se encuentra en la configuración β .

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



44. El compuesto de la reivindicación 35, donde el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura (IIEa):



45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, donde R^4 se selecciona de $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, o $-S(O)_2R^{10}$.

46. El compuesto de la reivindicación 45, donde R^4 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H o alquilo.

47. El compuesto de la reivindicación 45, donde R^4 es $-C(O)NR^{11}R^{12}$.

48. El compuesto de la reivindicación 45, donde R^4 es $-S(O)_2R^{10}$ y R^{10} es alquilo C_{1-6} o arilo C_{5-10} .

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-48, 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.

50. El compuesto de la reivindicación 49, 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.

51. El compuesto de la reivindicación 50, 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.

52. El compuesto de la reivindicación 50, donde R⁵ es aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆ sustituido en anillo arilo C₅₋₁₀ (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.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-47, donde R⁵ se selecciona de H, metilo, etilo.

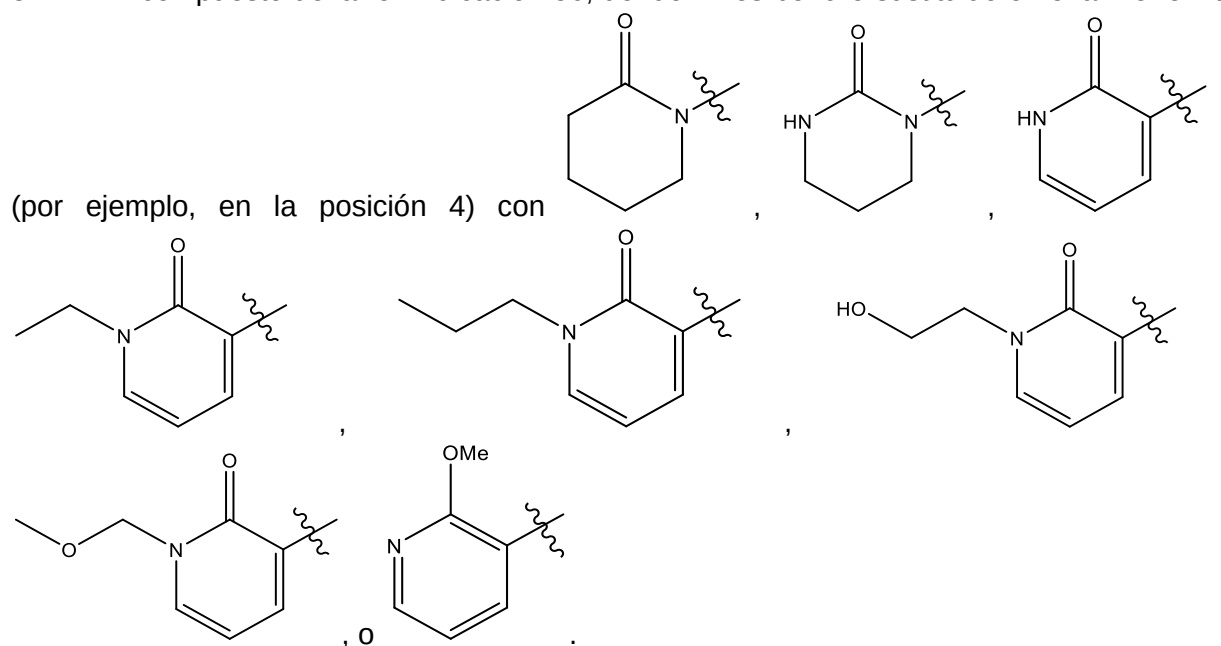
54. El compuesto de la reivindicación 49, donde R⁵ se selecciona de bencilo, -CH₂-piridilo, -CH₂-piridazinilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-tiofenilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tiazolilo y -CH₂-benzotiazolilo.

55. El compuesto de la reivindicación 54, en el que R⁵ es bencilo y -CH₂-tiofenilo.

56. El compuesto de la reivindicación 49, 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, piridonil 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.

57. El compuesto de la reivindicación 56, donde R⁵ es bencilo sustituido en el anillo fenilo



58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁶ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es H o alquilo C₁₋₆.

59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-57, donde R⁶ es -C(O)NR¹⁶R¹⁷.

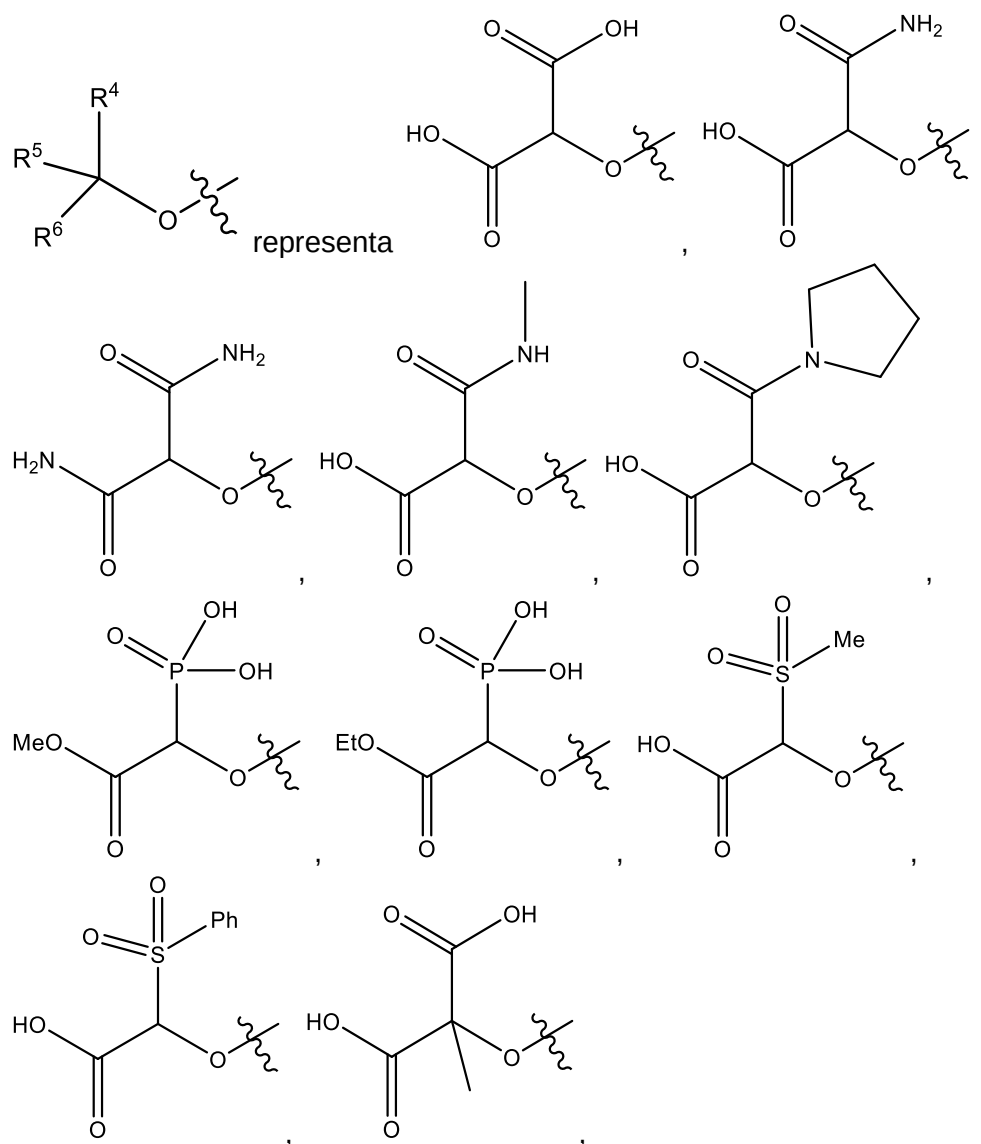
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, donde R⁴ y R⁶ son cada una -C(O)OH.

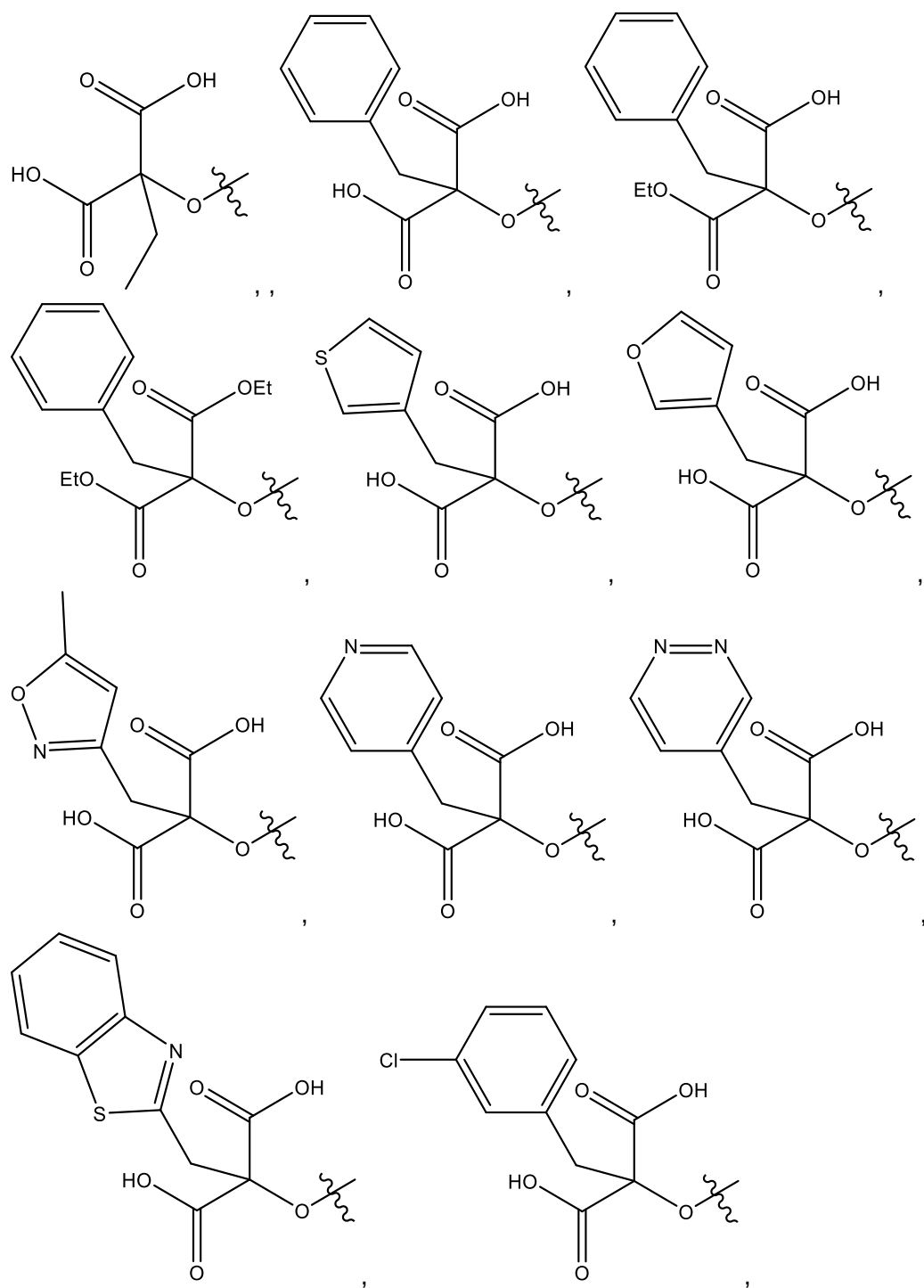
61. El compuesto de la reivindicación 60, en donde R^5 es bencilo.

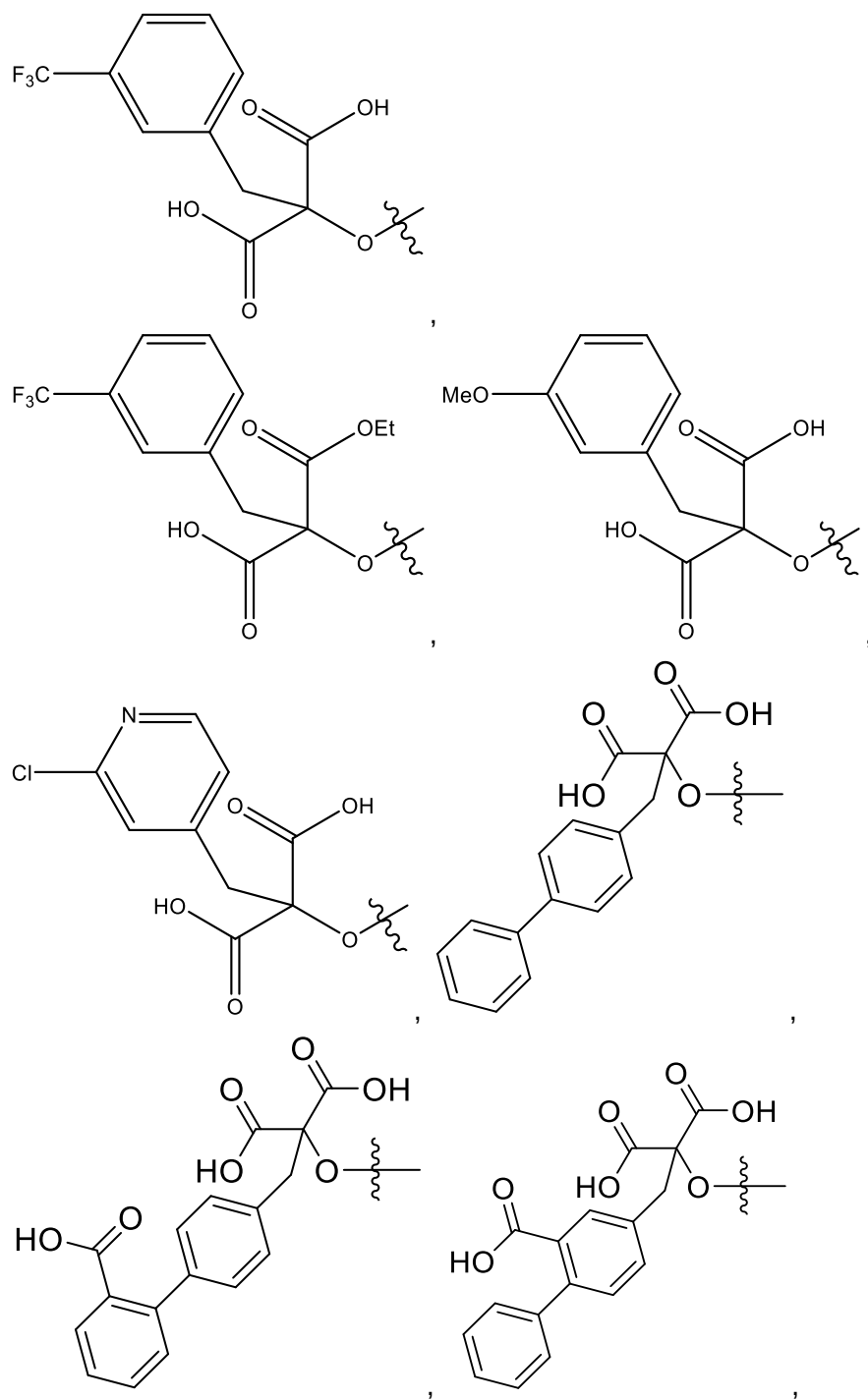
62. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^4 y R^6 son cada uno $-C(O)OH$ y R^5 es bencilo sustituido en el anillo de fenilo con un heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos o un sustituyente heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógeno, y el sustituyente del anillo de fenilo se selecciona entre piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituidos o no sustituidos.

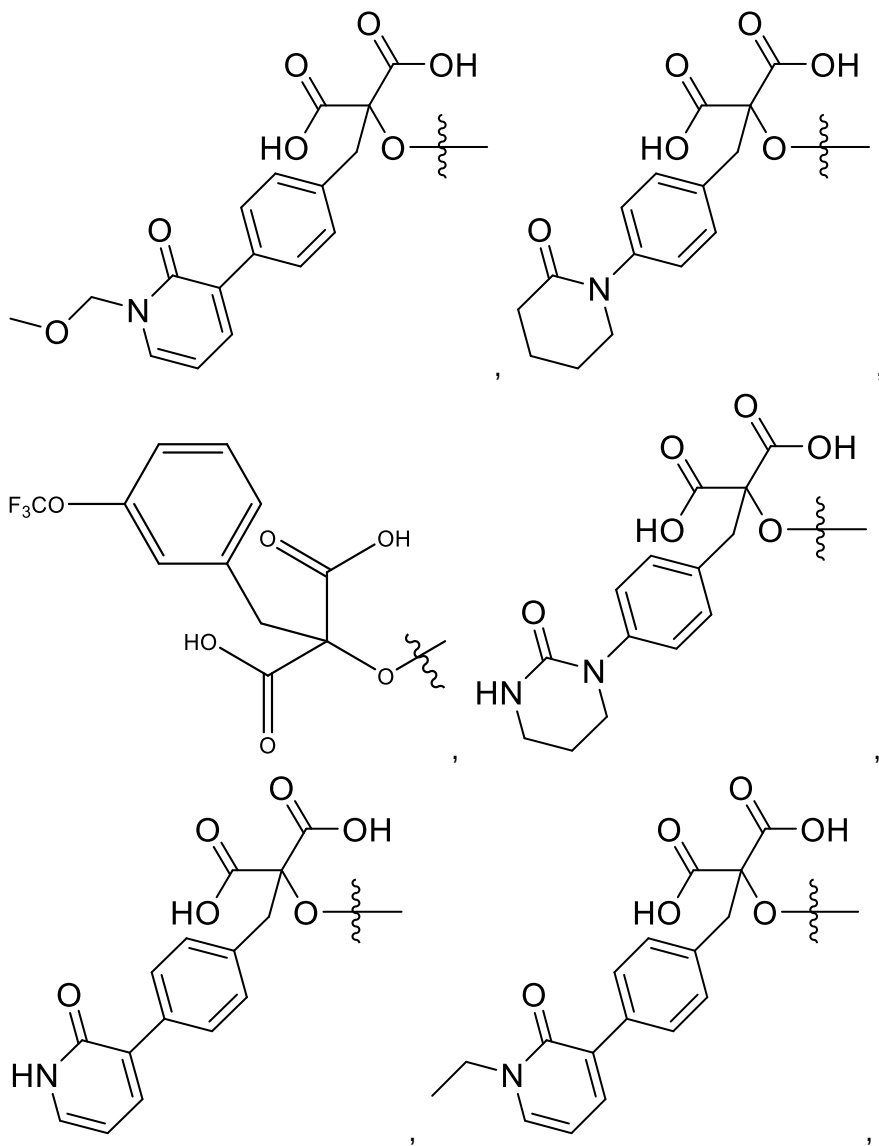
63. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^4 es $-C(O)OH$ o tetrazolilo, R^6 es $-C(O)OH$ y R^5 es bencilo sustituido en el anillo de fenilo con un segundo anillo de fenilo, luego el anillo de bencilfenilo o el segundo anillo de fenilo está sustituido con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .

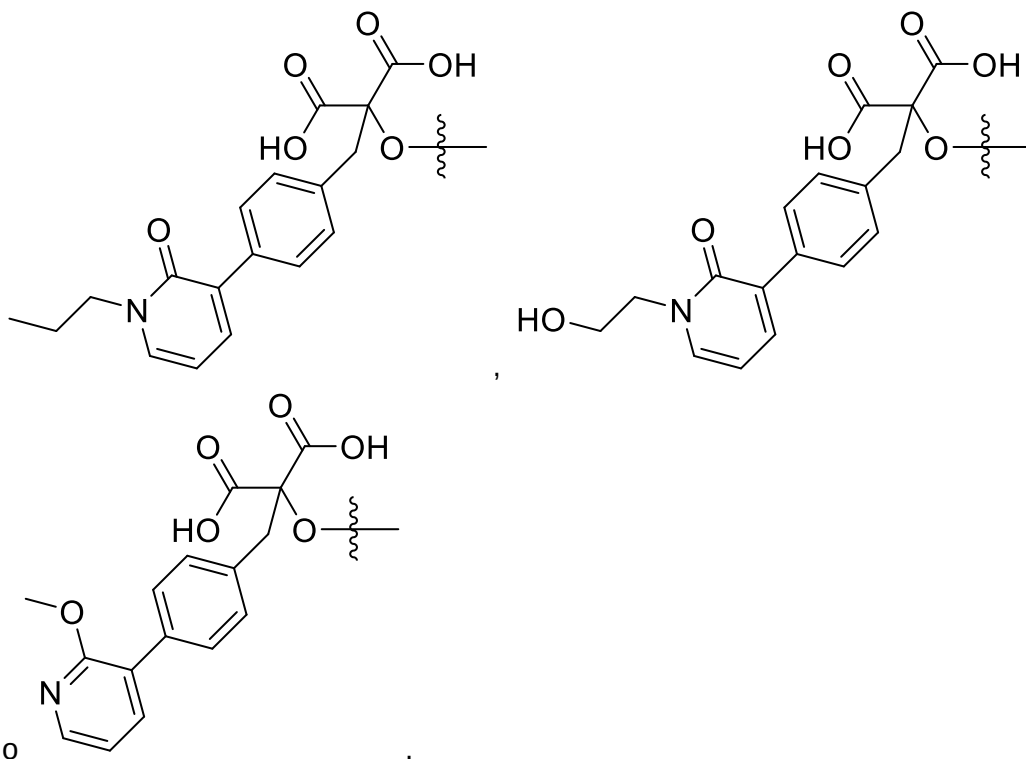
64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-44, donde





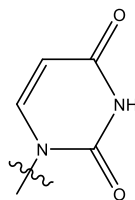




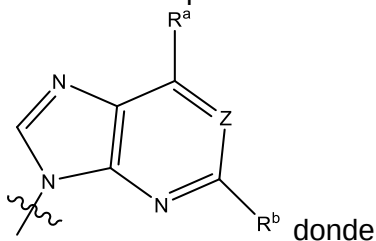


65. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde R^9 es H o alquilo C_{1-6} .

66. El compuesto de la reivindicación 29, donde Het es



67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, 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, y heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos;

R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclil de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos; y

R⁸ es H o alquilo C₁₋₆; o

R⁷ y R⁸, 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.

68. El compuesto de la reivindicación 67, en el que R^a se selecciona de H, Cl, -NR⁷R⁸ y fenilo.

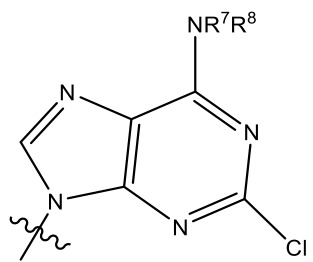
69. El compuesto de la reivindicación 67, donde Z es CH.

70. El compuesto de la reivindicación 67, donde Z es N.

71. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67-70, donde R^a es -NR⁷R⁸.

72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67-71, donde R^b se selecciona de Cl, -CF₃, carbonilo y -CONH₂.

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67-72, donde Het es



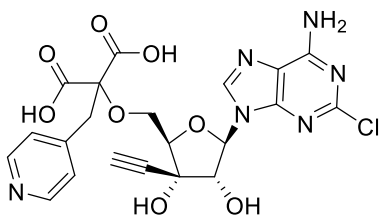
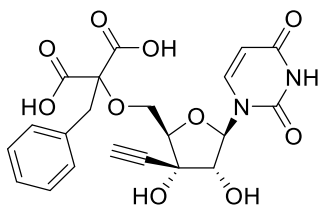
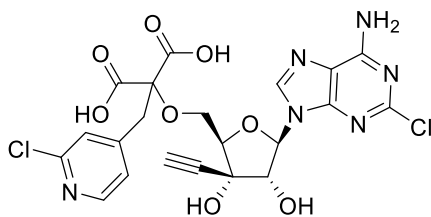
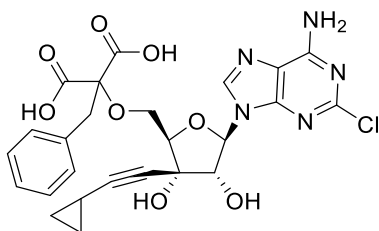
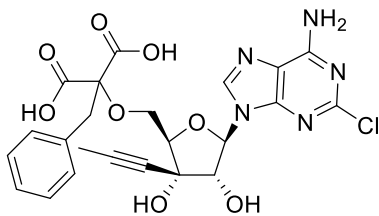
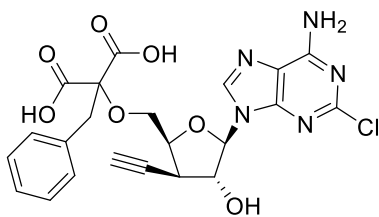
74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67-73, donde R⁷ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ es no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀, amino y cicloalquilo C₃₋₆.

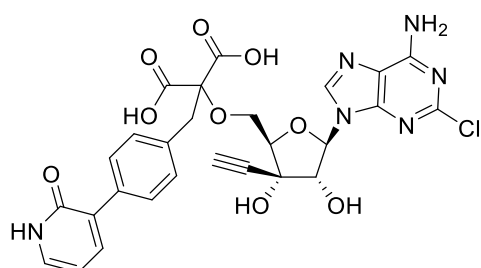
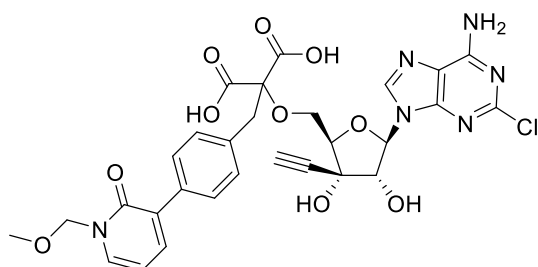
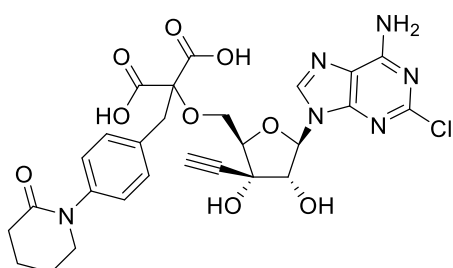
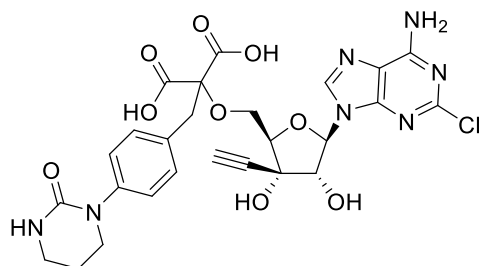
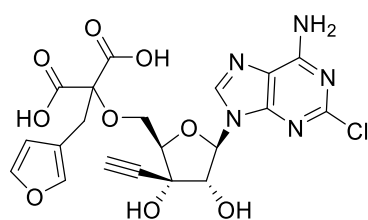
75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 70-73, donde R⁷ es aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆ o heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros que contiene de uno a cuatro nitrógenos, donde el aril C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆ o el heteroaralquilo C₁₋₆ de 5-10 miembros es no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁₋₆.

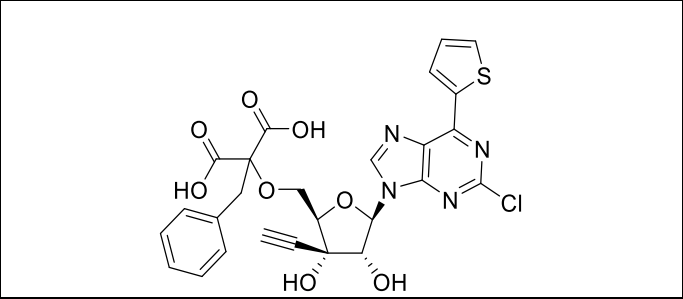
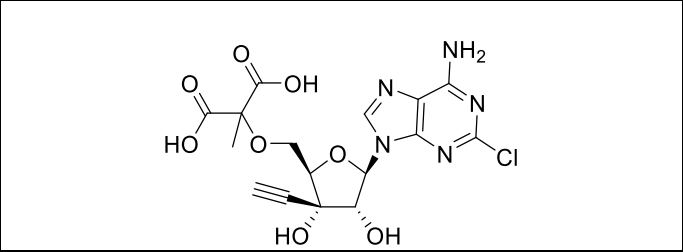
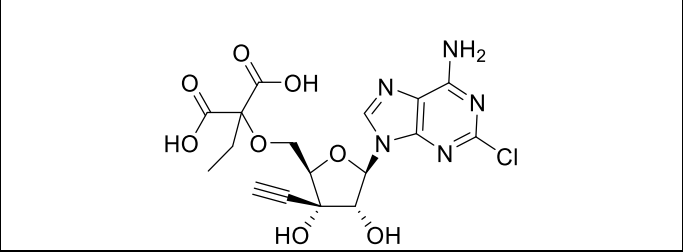
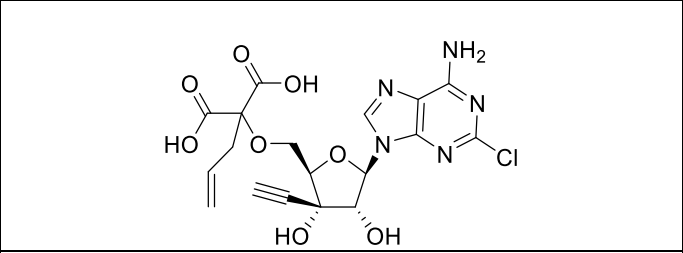
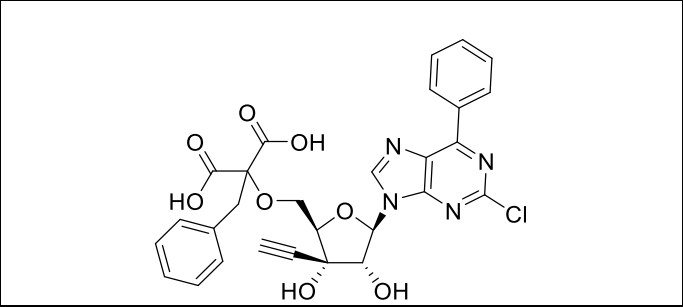
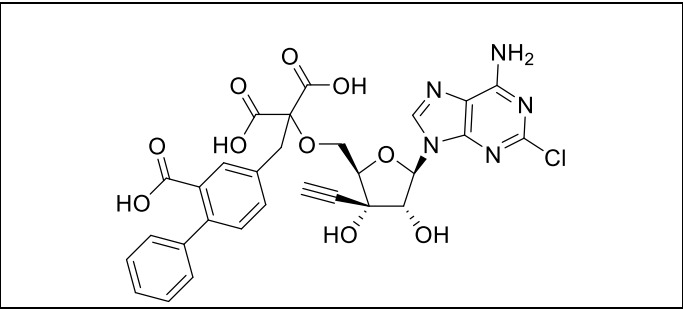
76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 68-75 caracterizado por que R⁸ se selecciona de H, metilo y etilo.

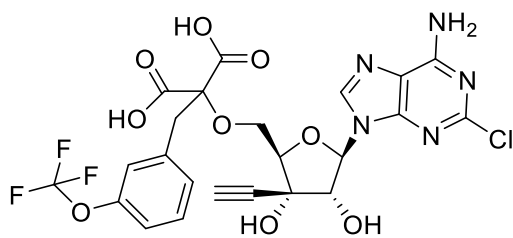
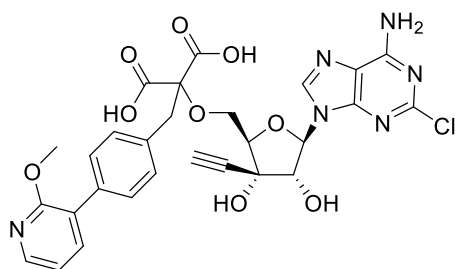
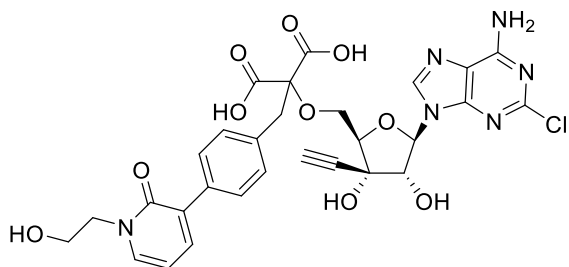
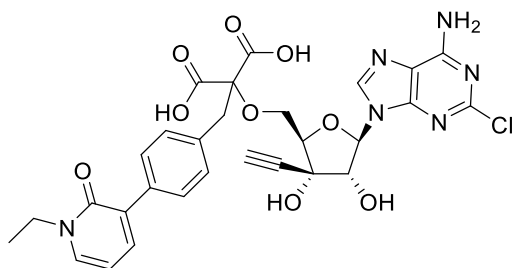
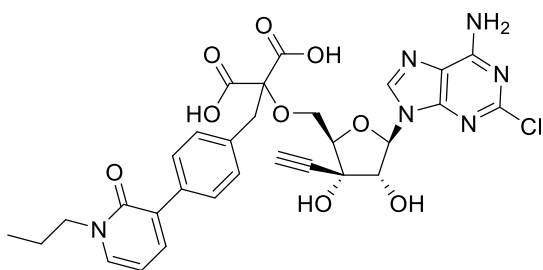
77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 72-75, donde R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterociclilo de 3-10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, seleccionado de azetidino, morfolino, pirrolidino y azepano.

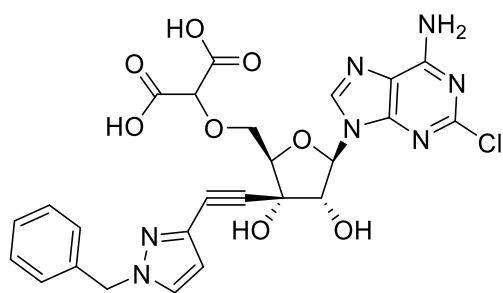
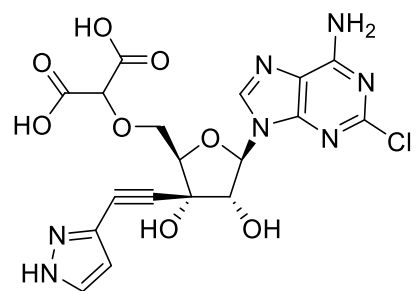
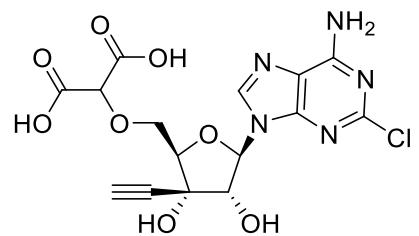
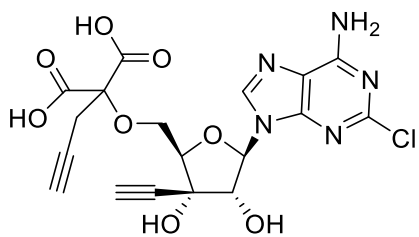
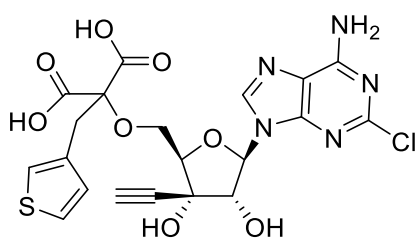
78. Un compuesto que se selecciona de:

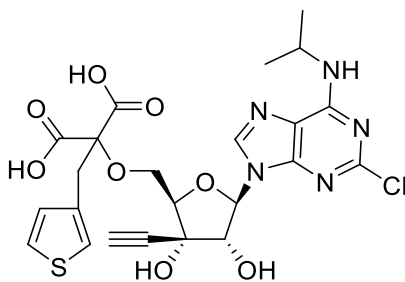
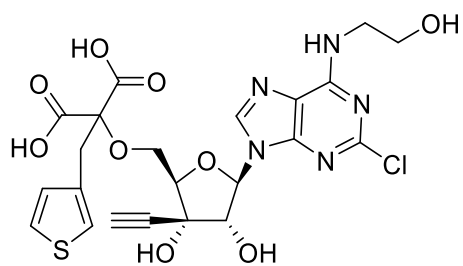
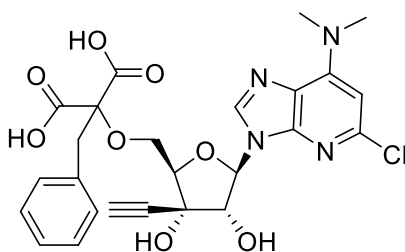
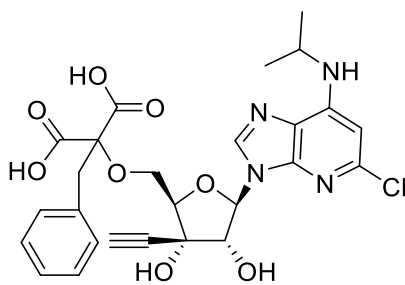
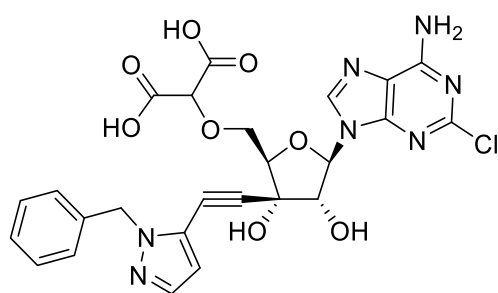


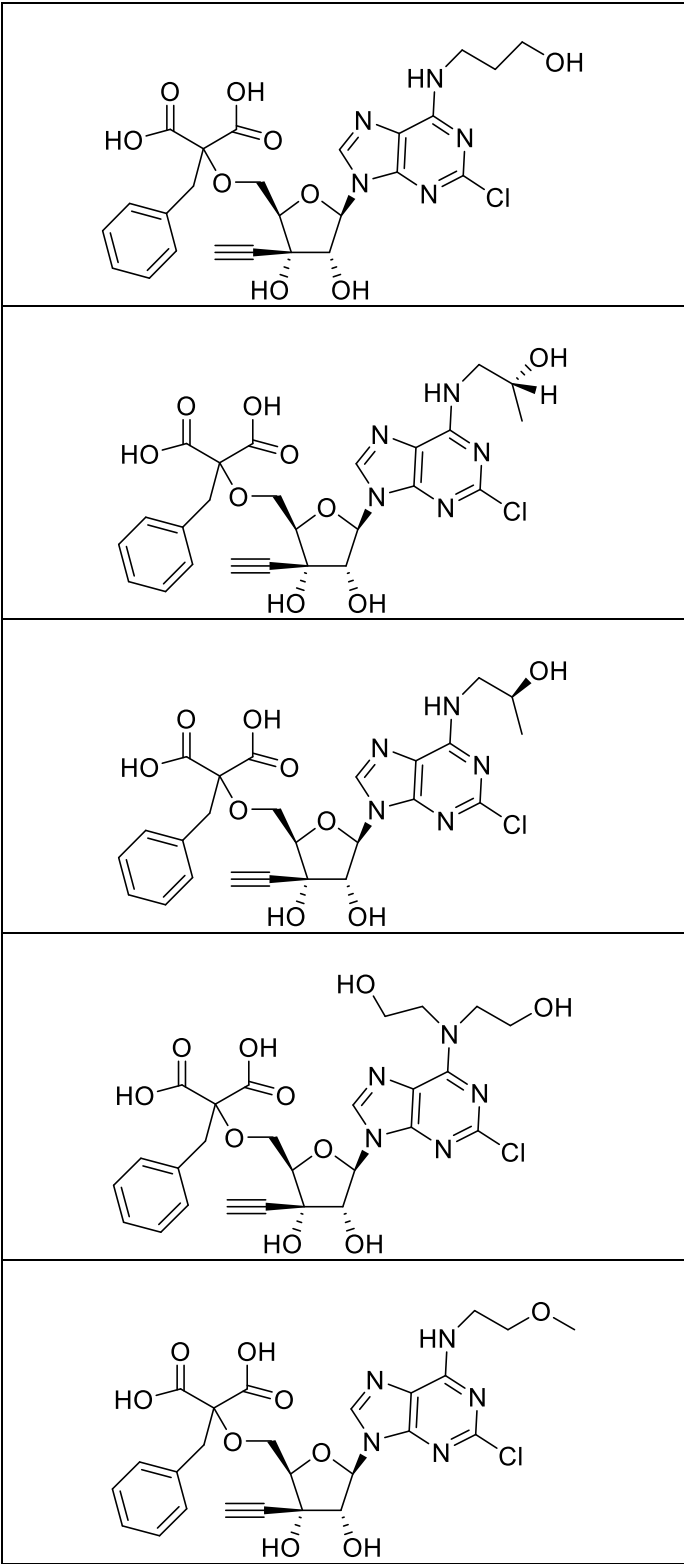


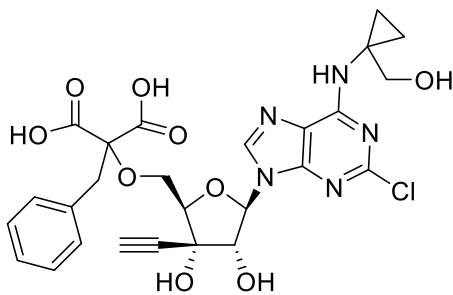
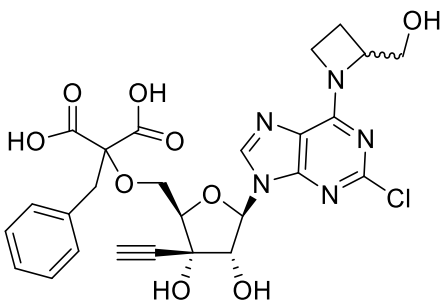
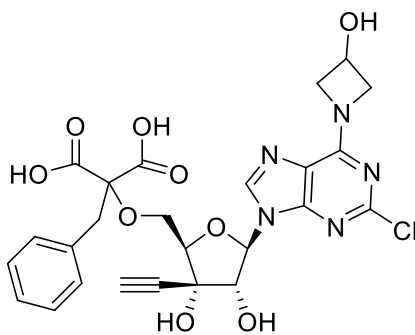
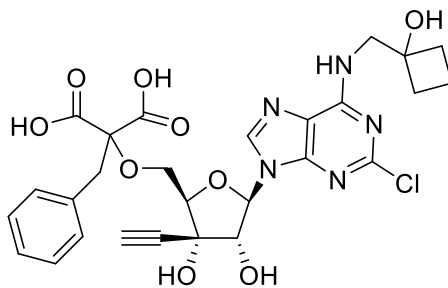
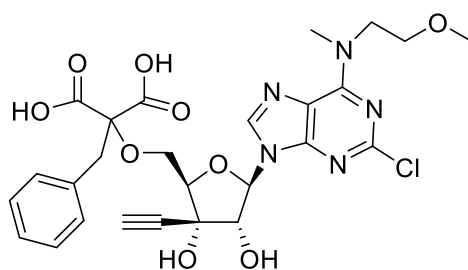


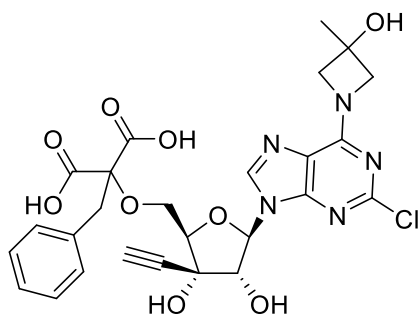
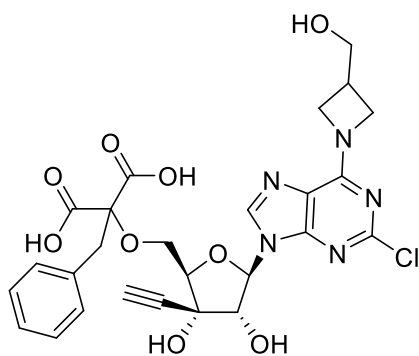
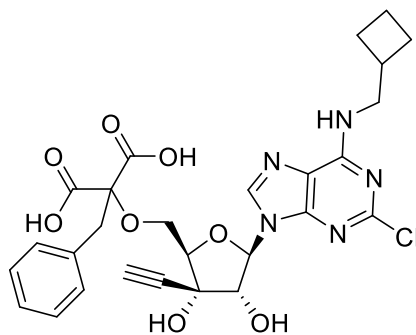
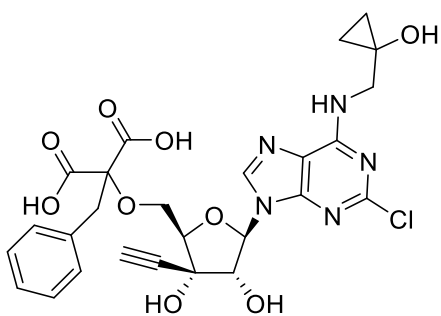


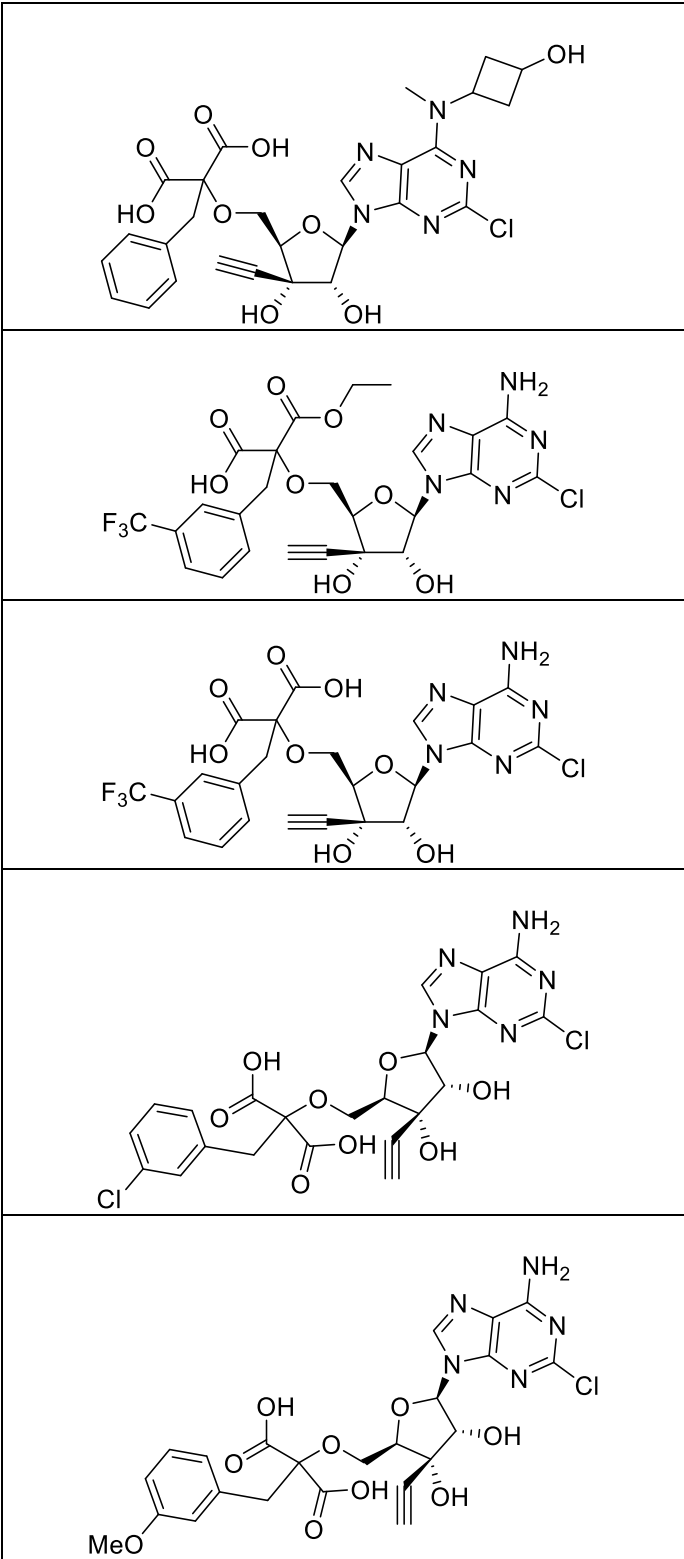


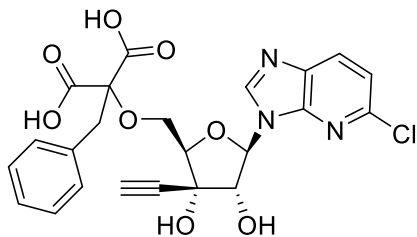
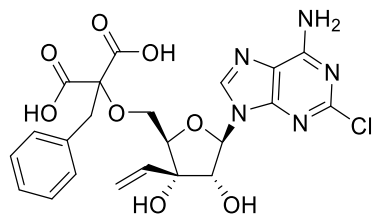
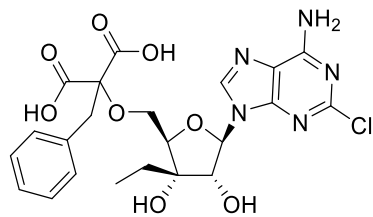
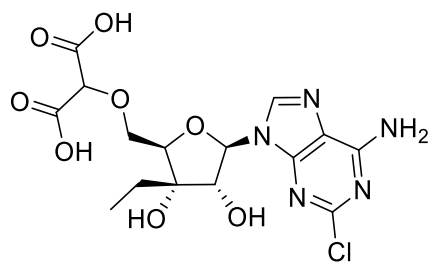
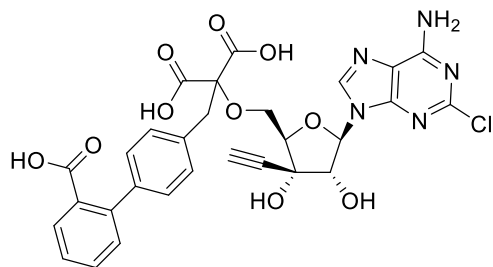
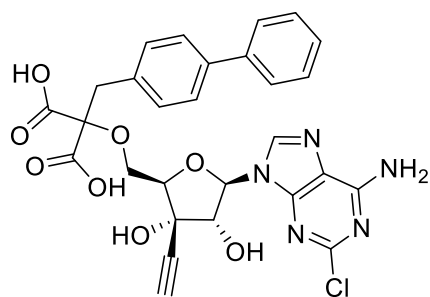


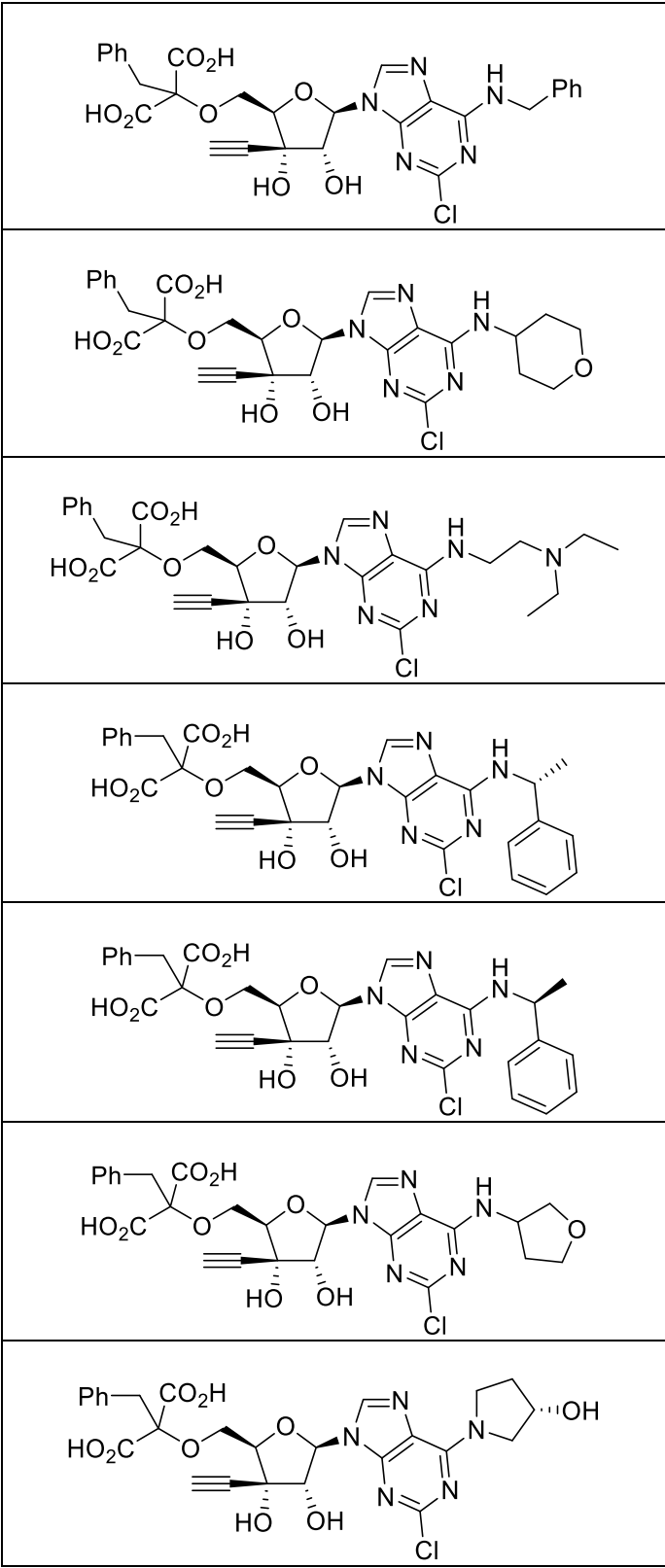


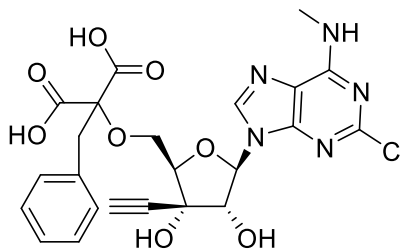
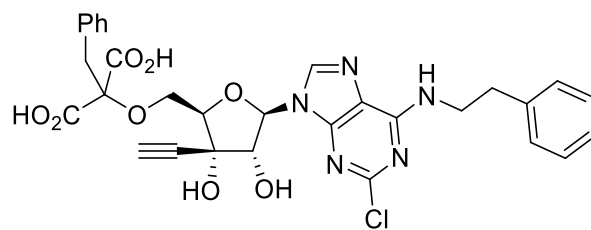
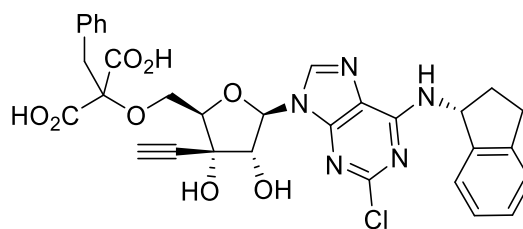
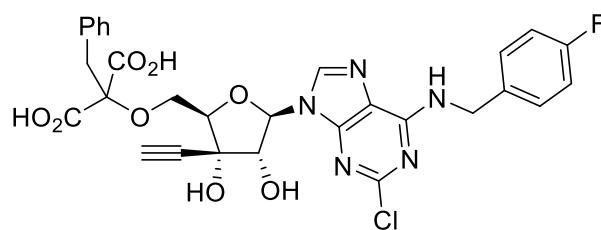
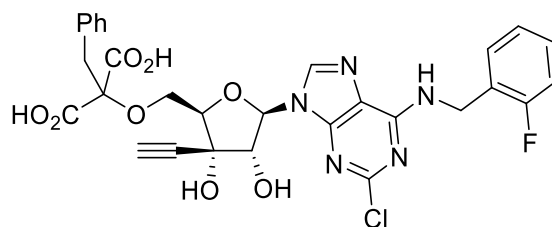
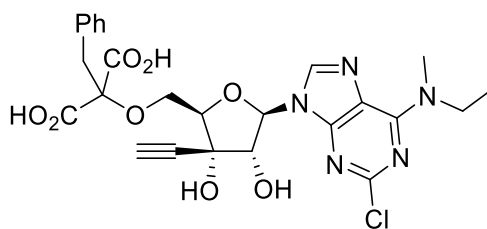


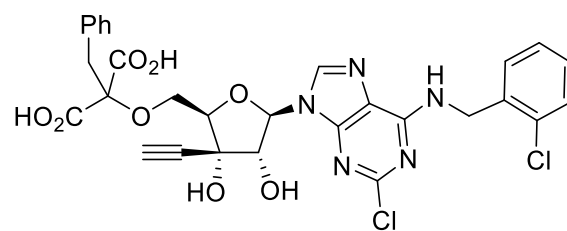
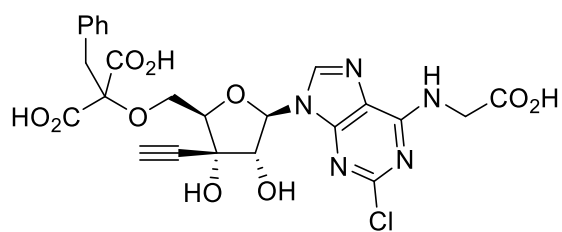
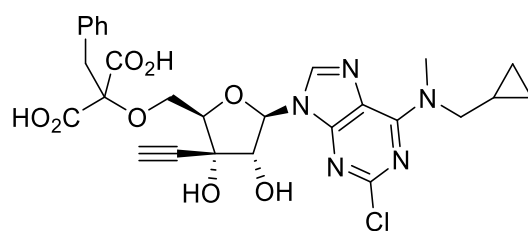
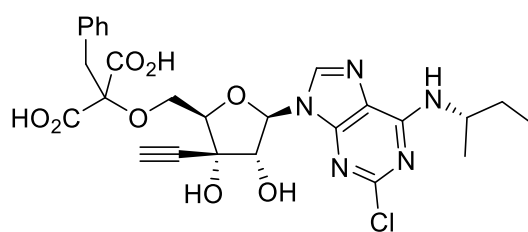
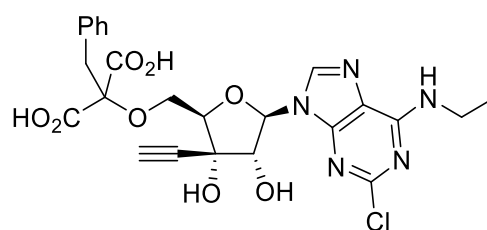
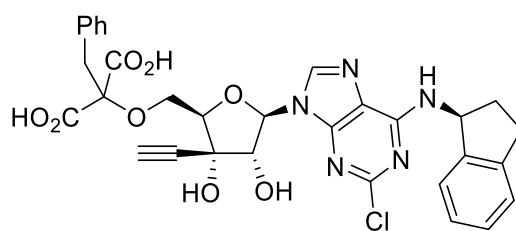


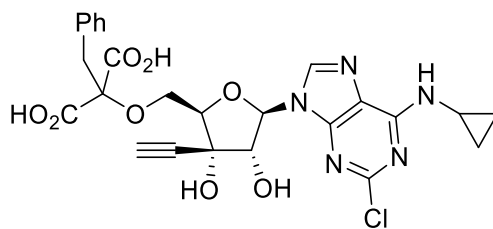
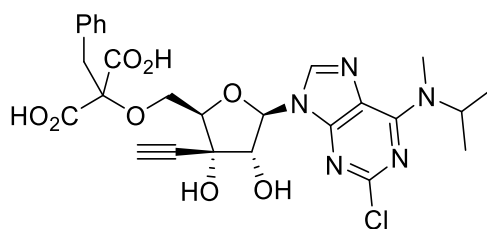
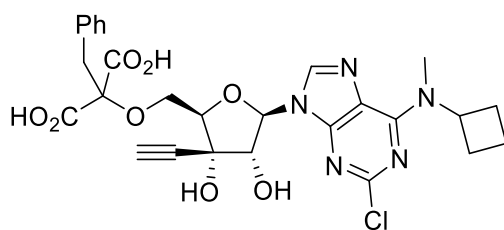
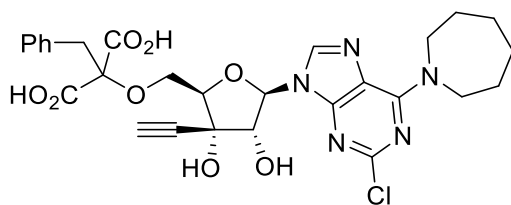
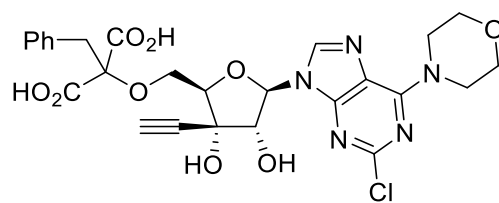
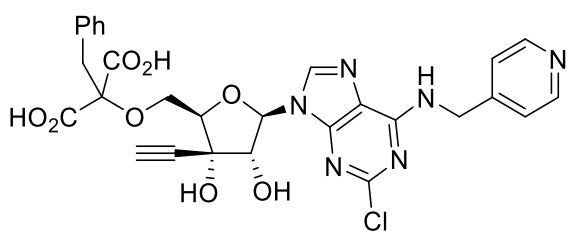


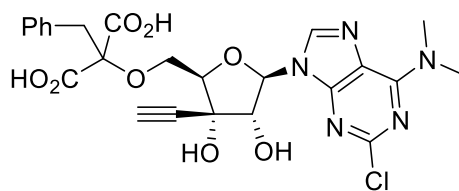
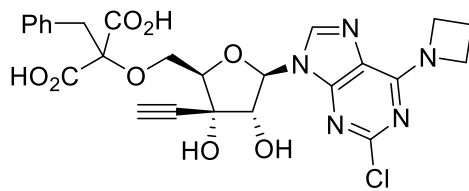
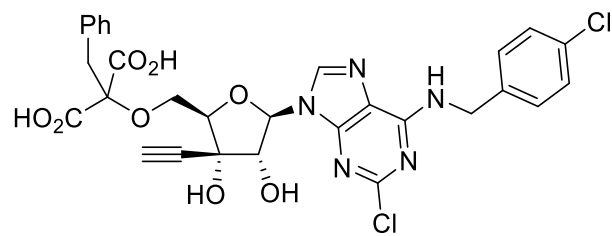
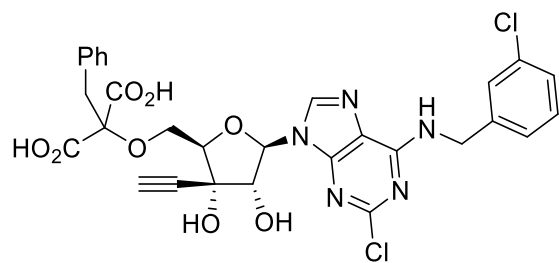
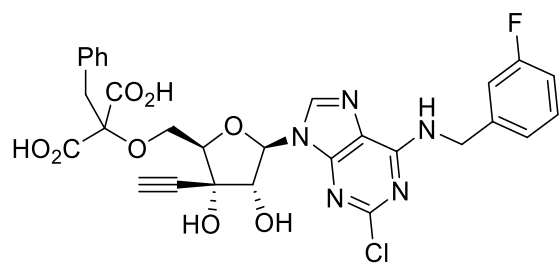
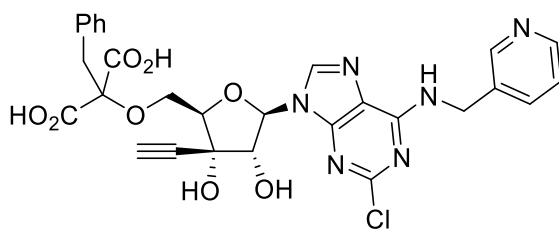


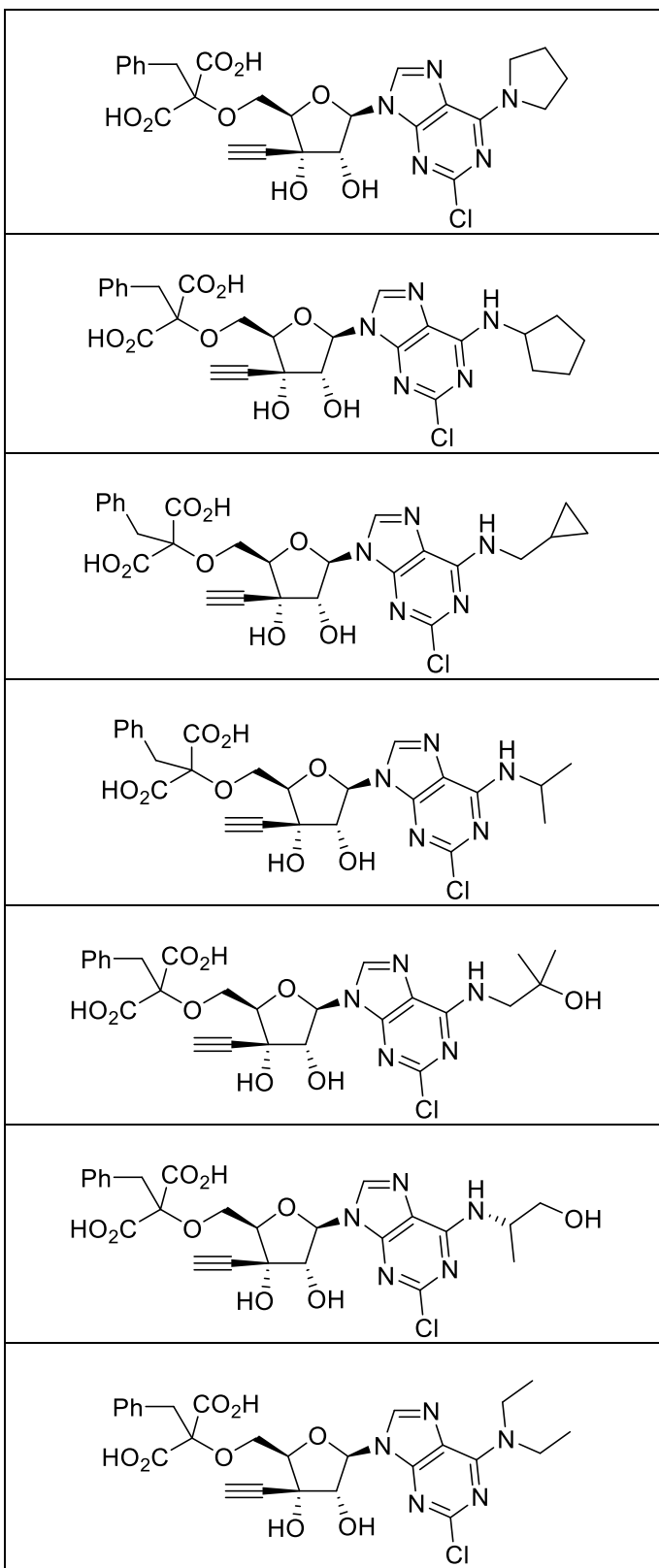


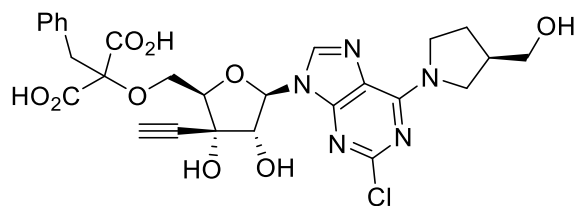
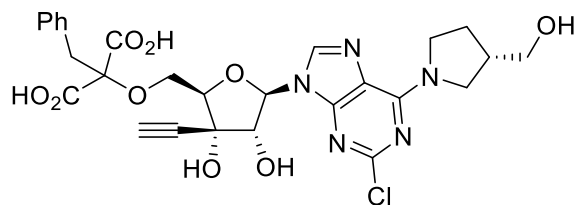
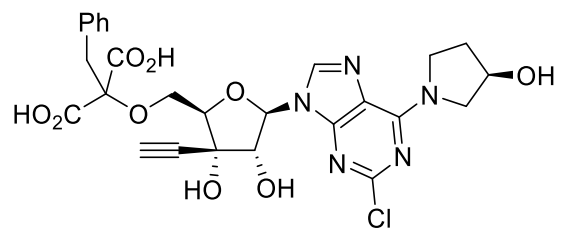
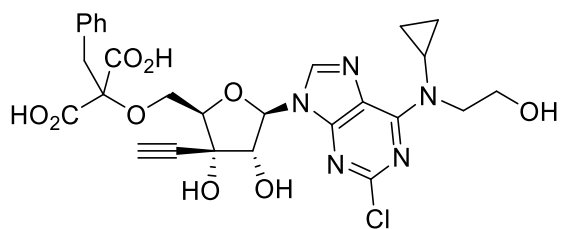
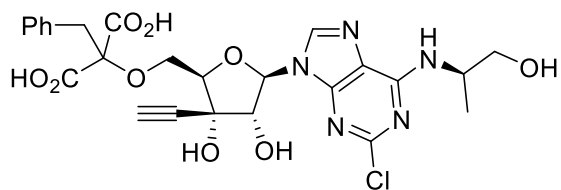
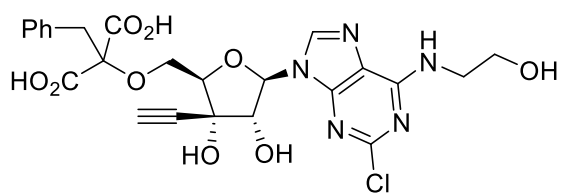


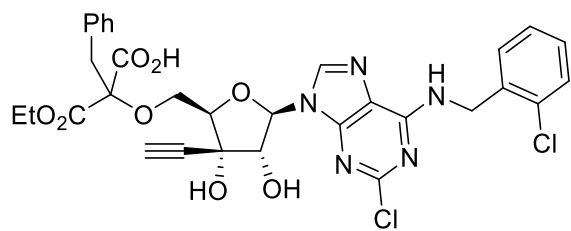
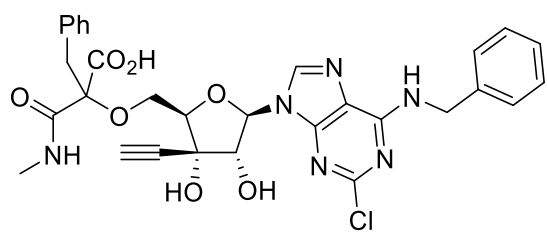
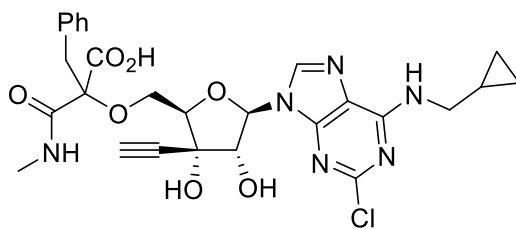
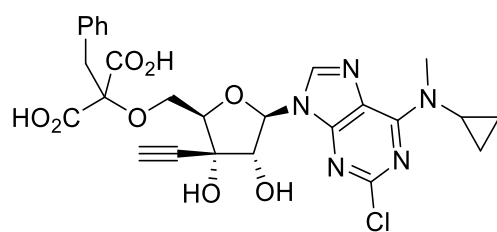
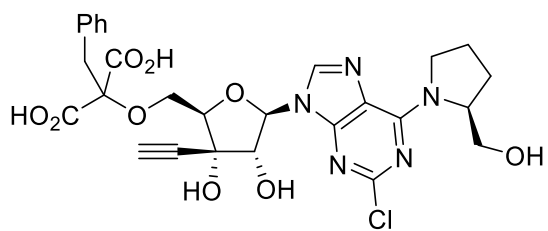
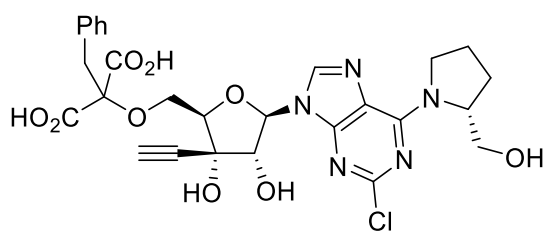


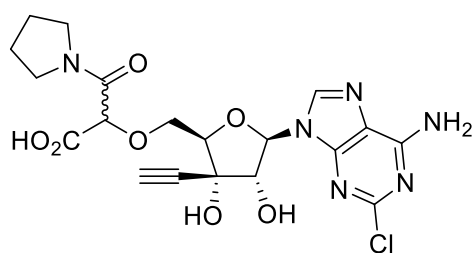
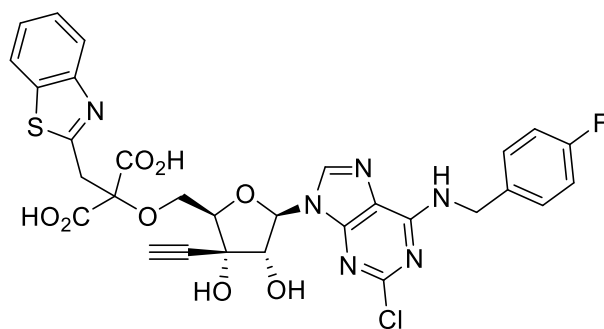
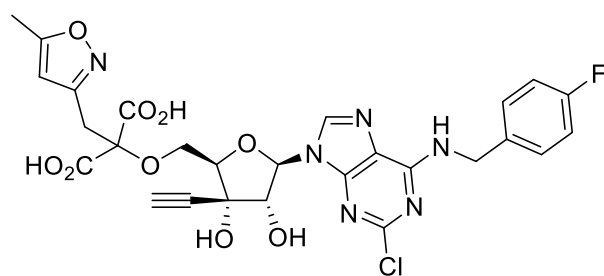
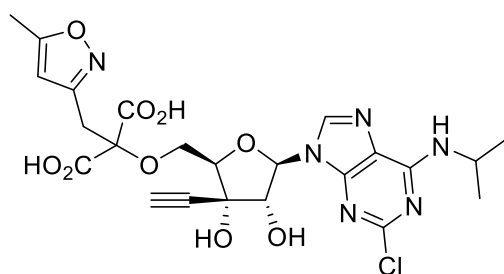
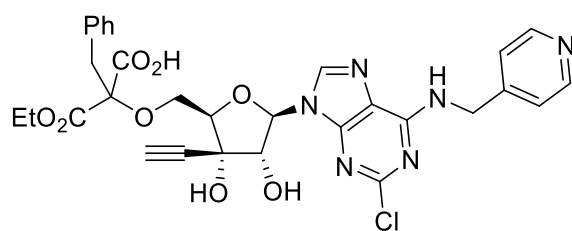


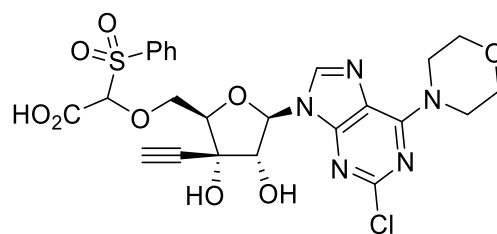
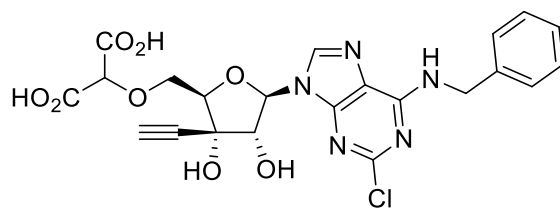
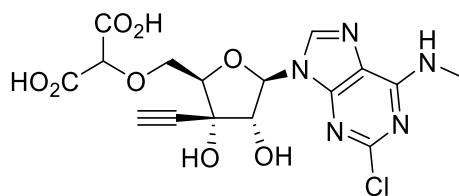
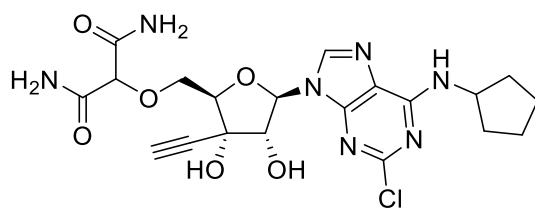
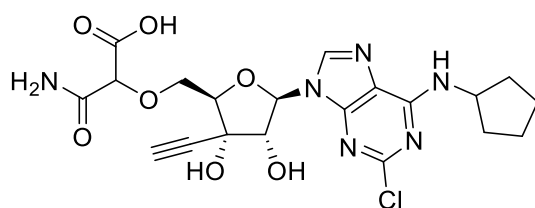
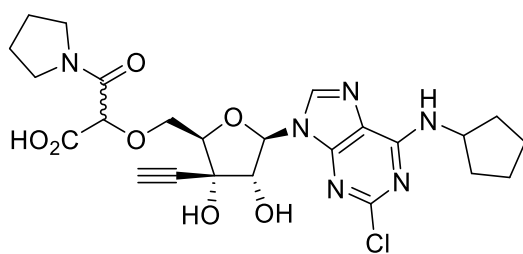


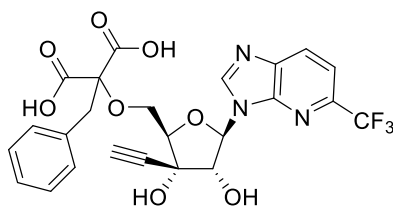
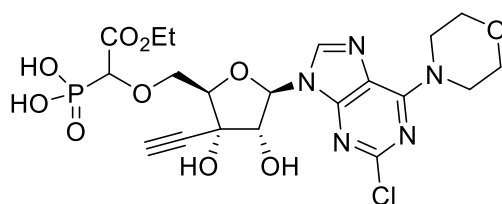
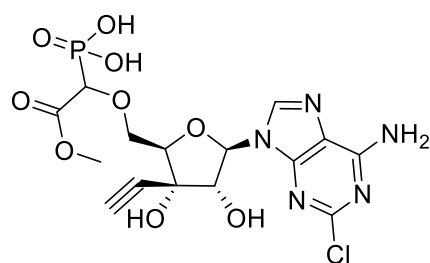
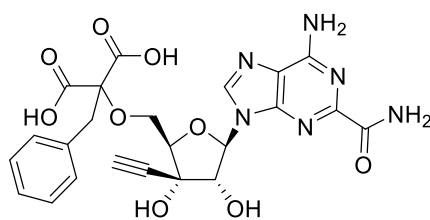
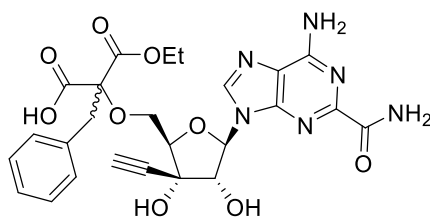
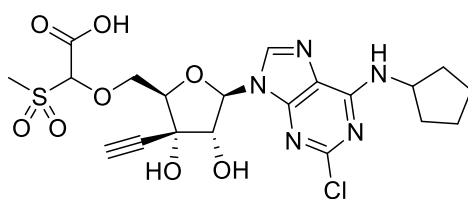


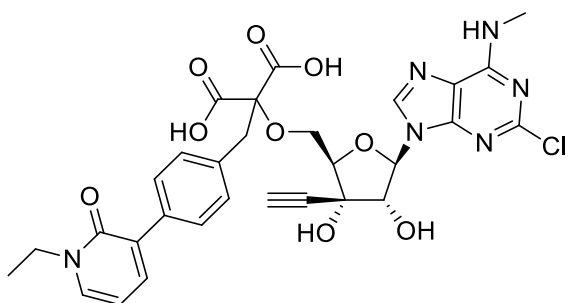
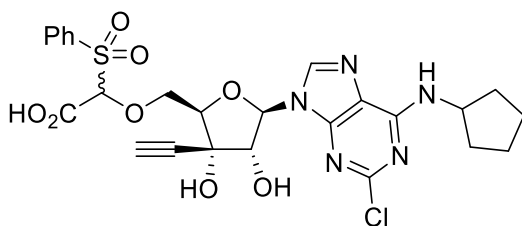
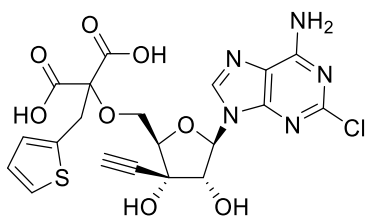
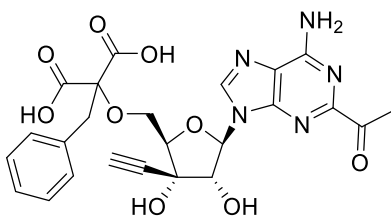
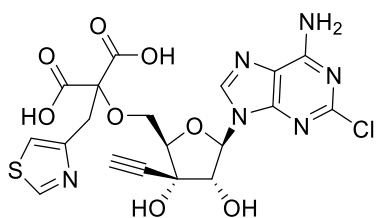


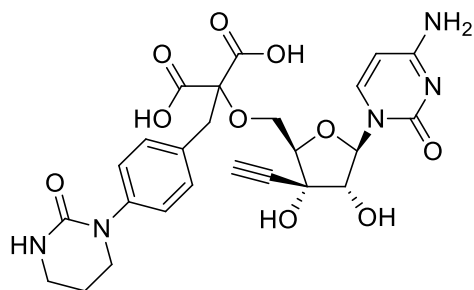
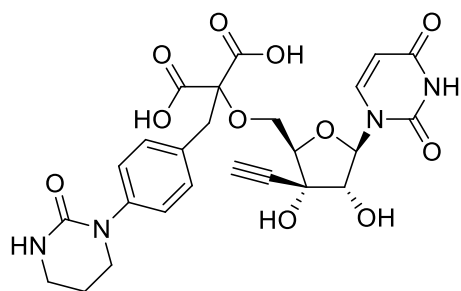
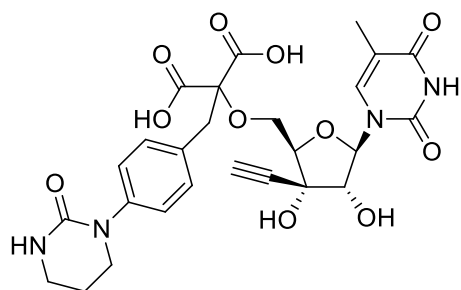
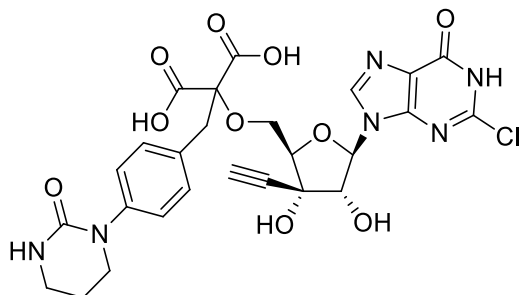
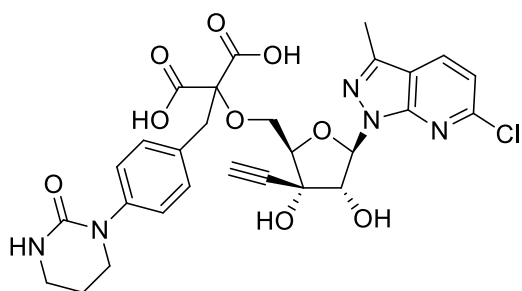


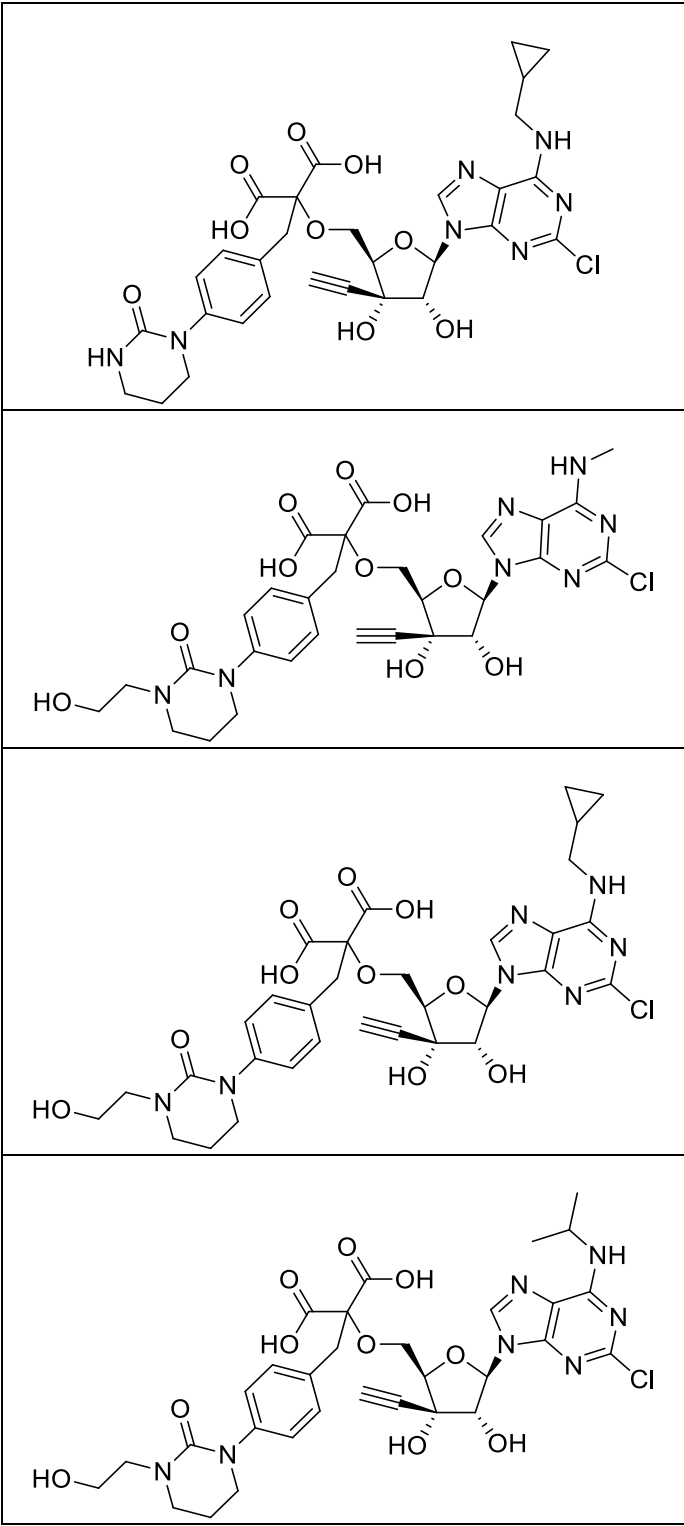


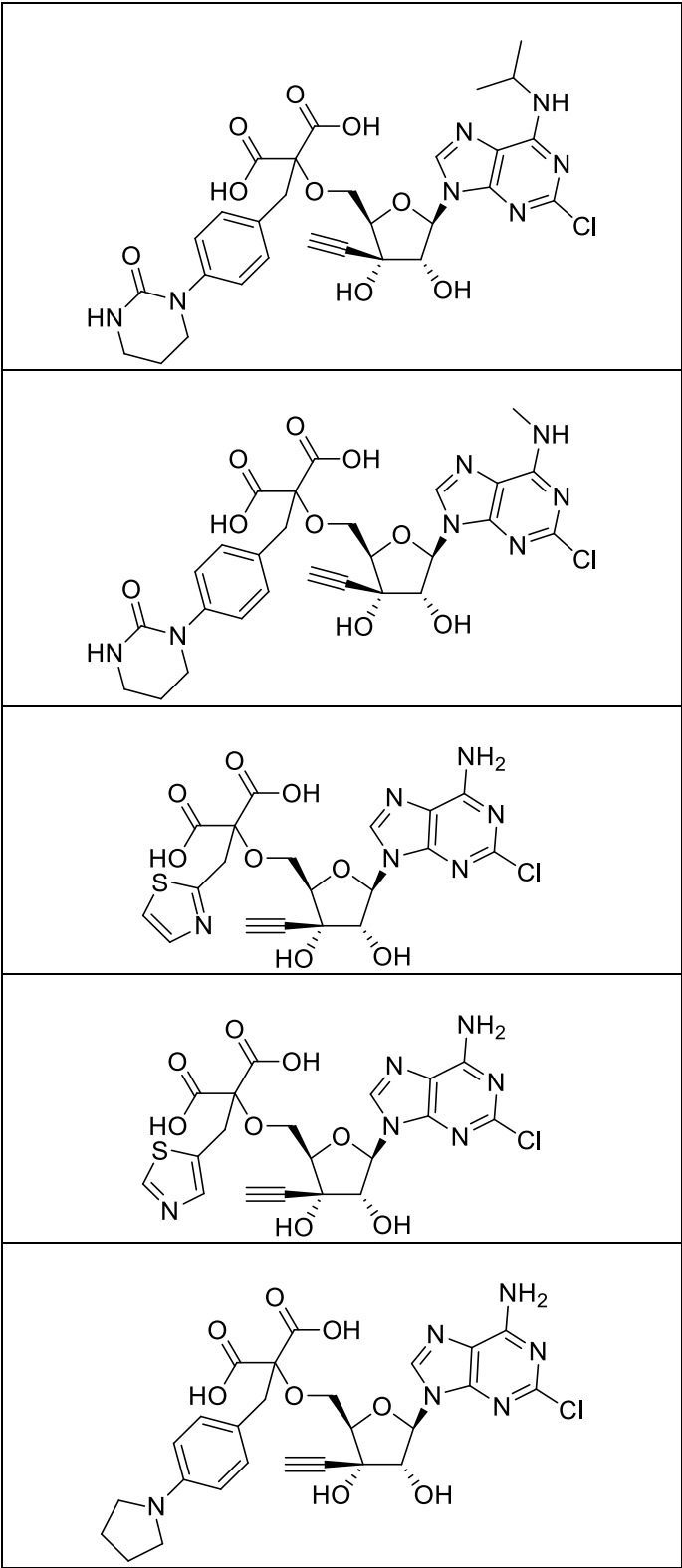


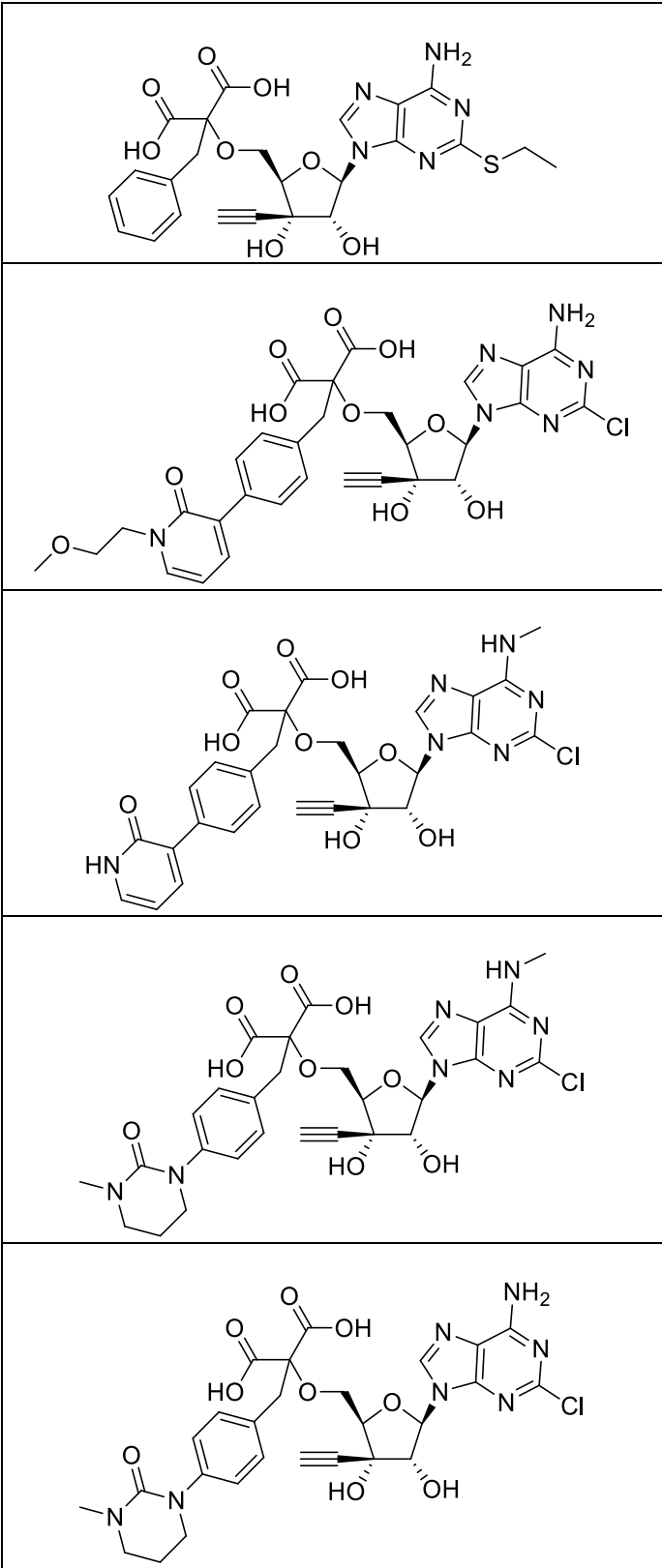


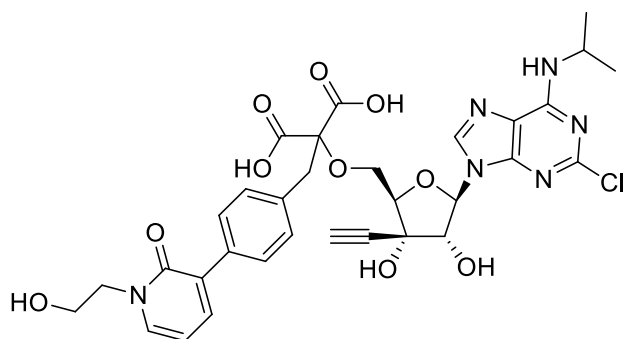
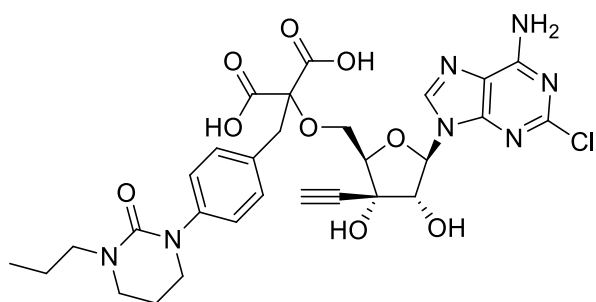
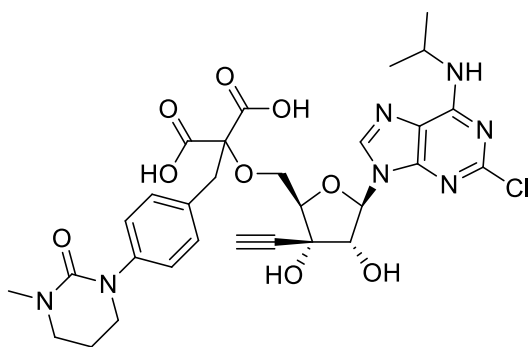
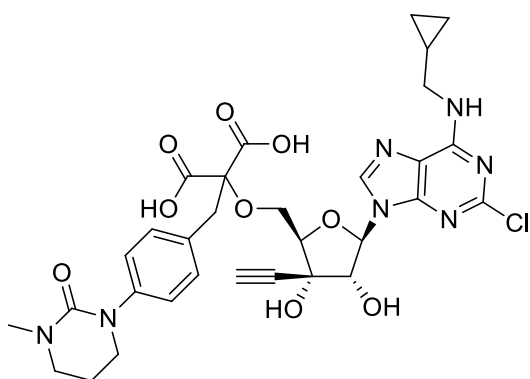


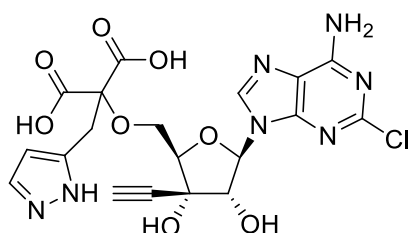
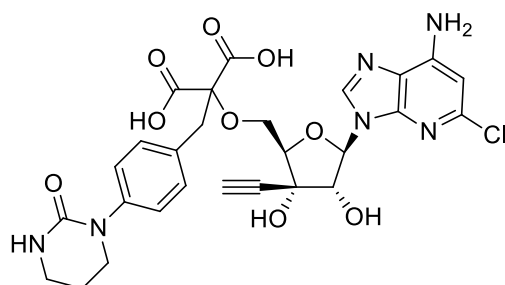
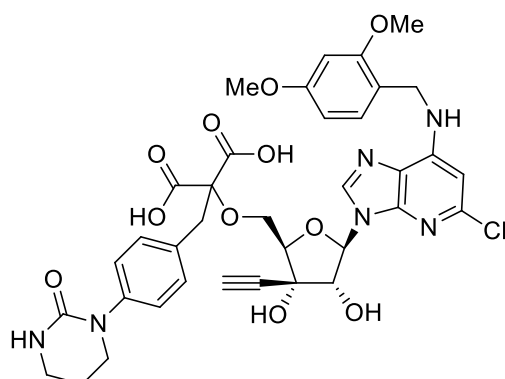
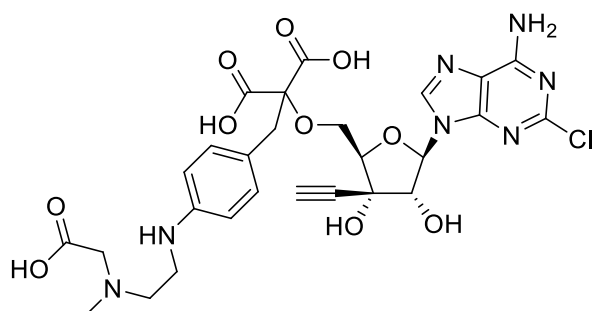
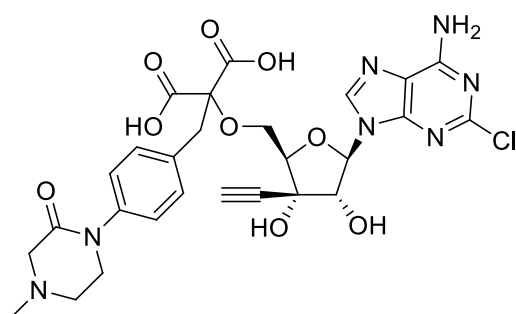


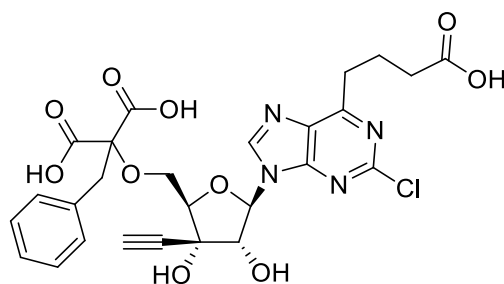
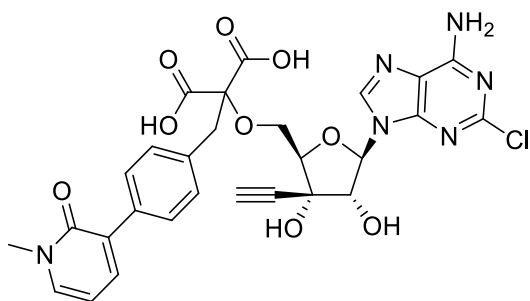
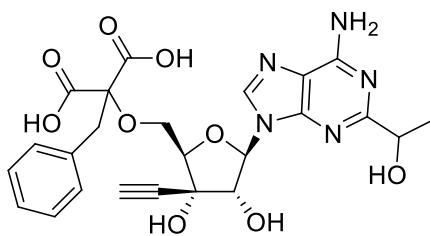
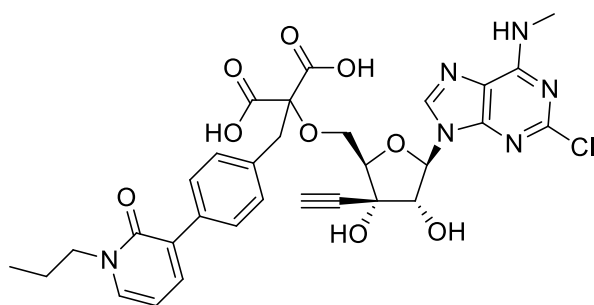
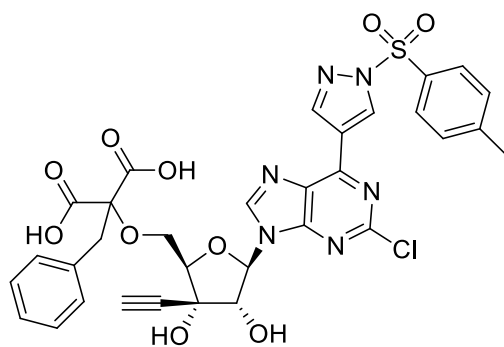


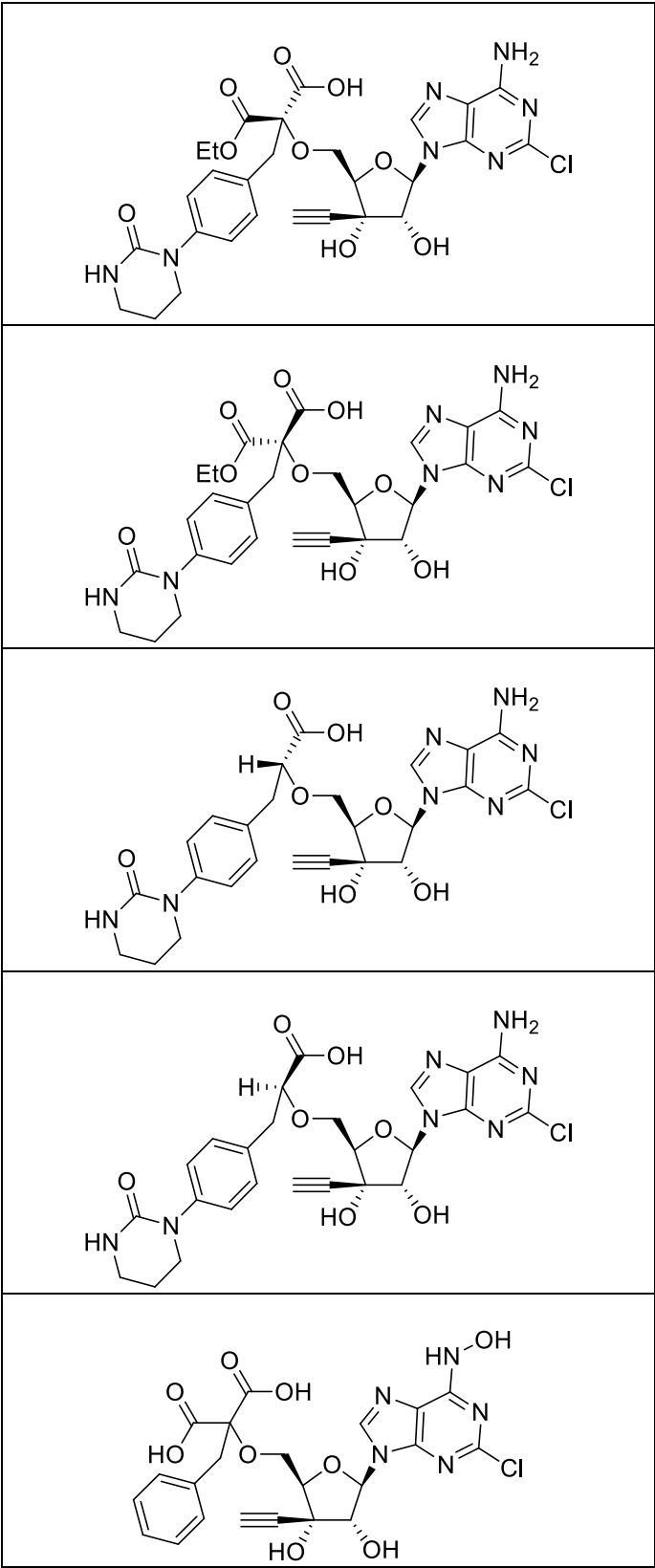


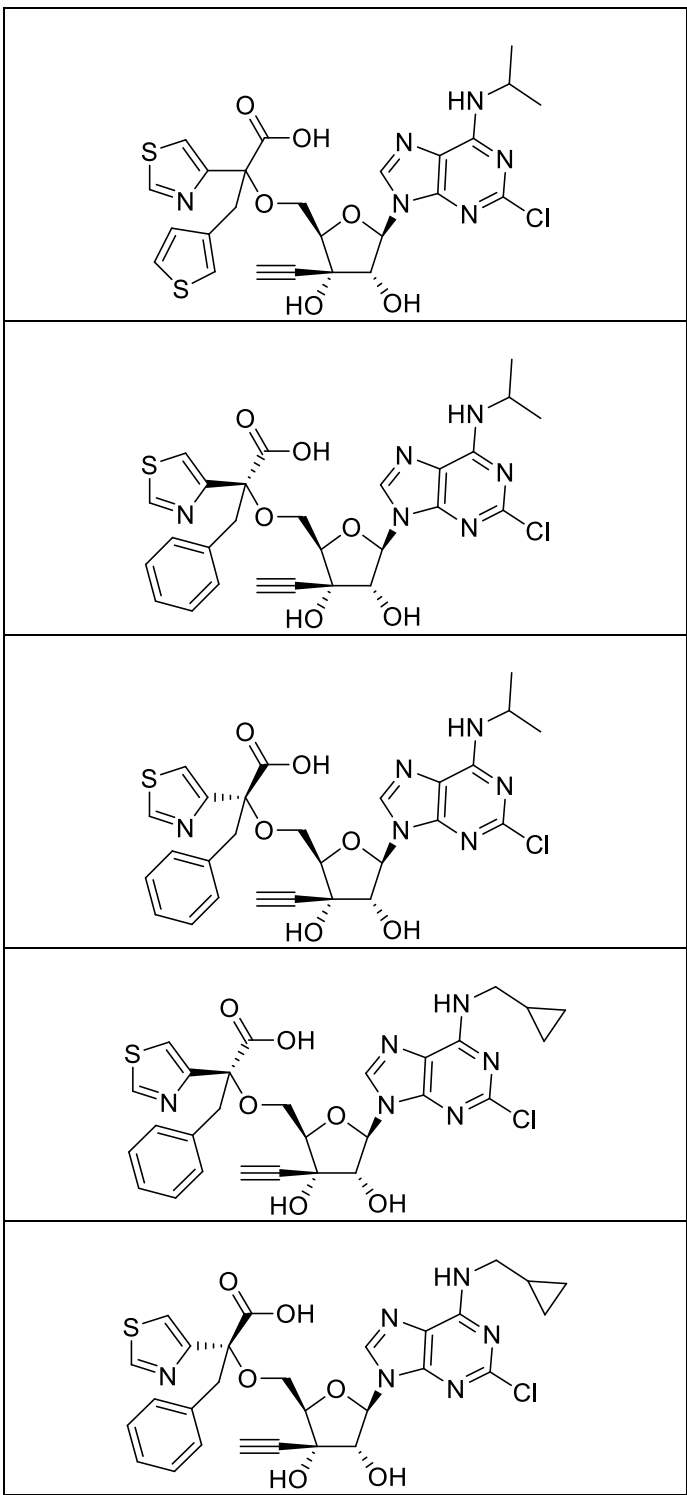


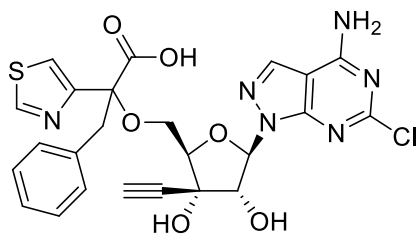
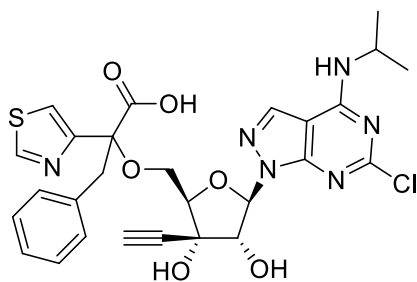
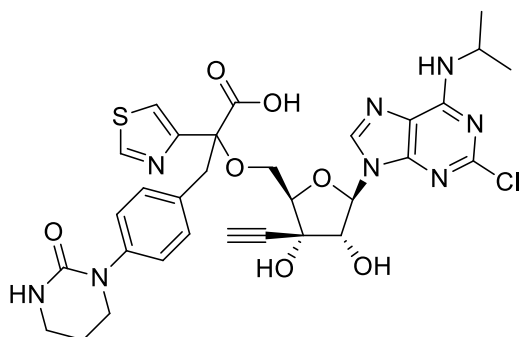
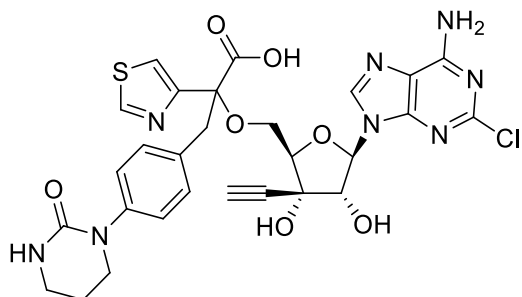
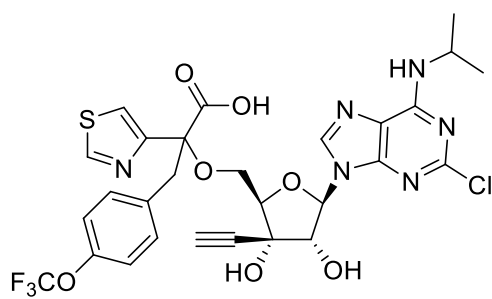


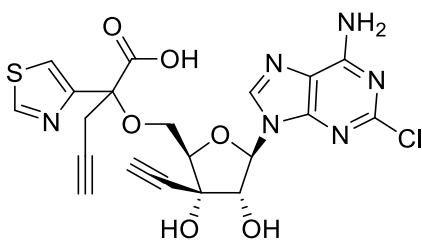
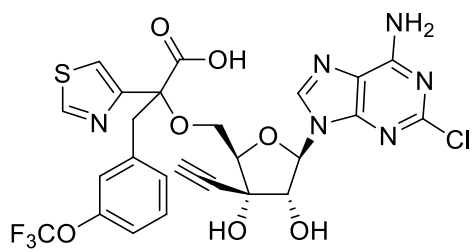
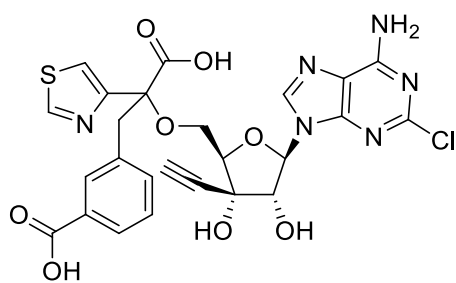
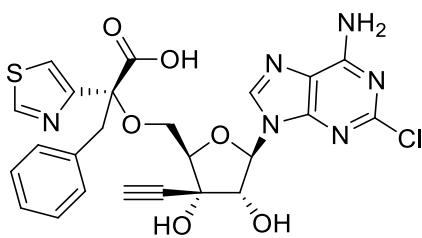
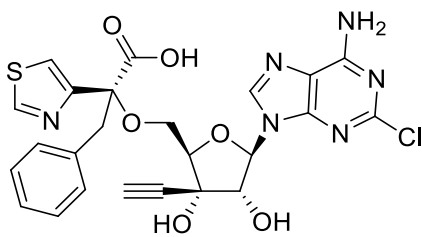
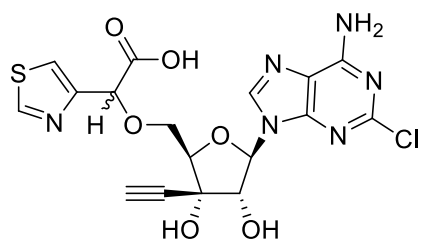


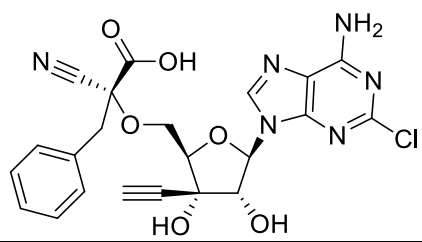
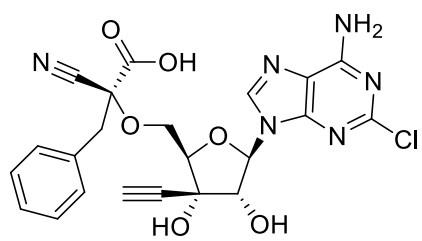
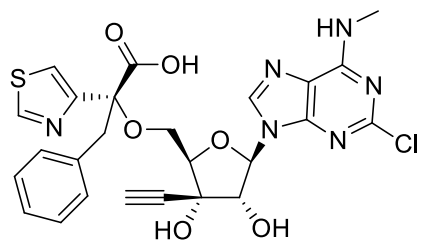
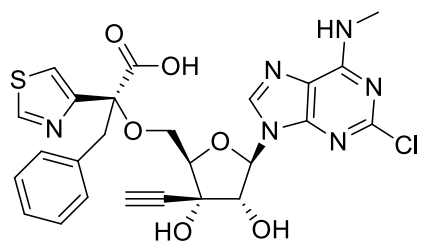
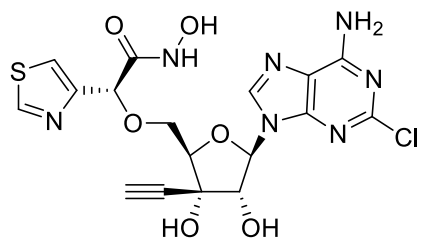
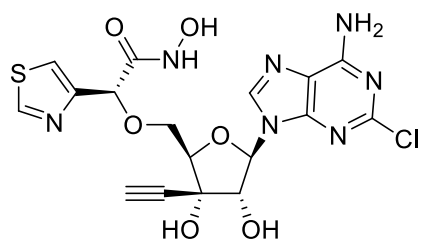


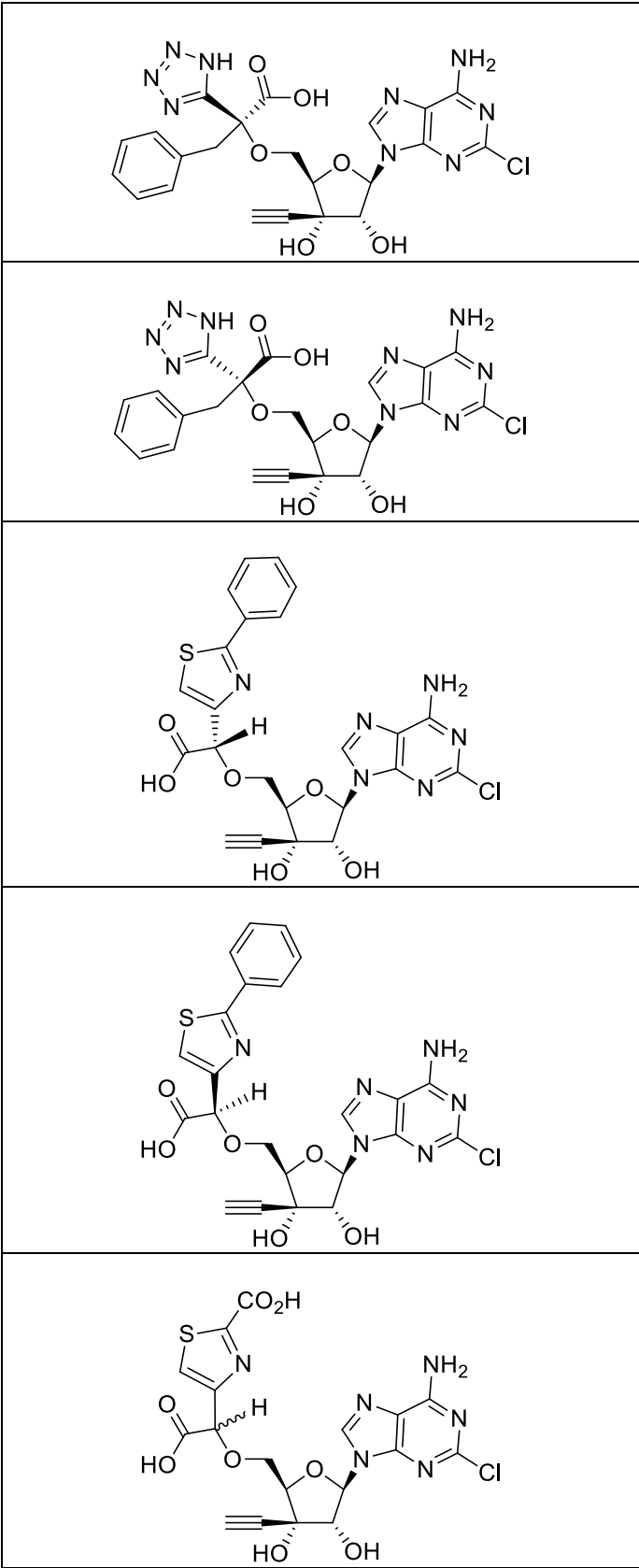


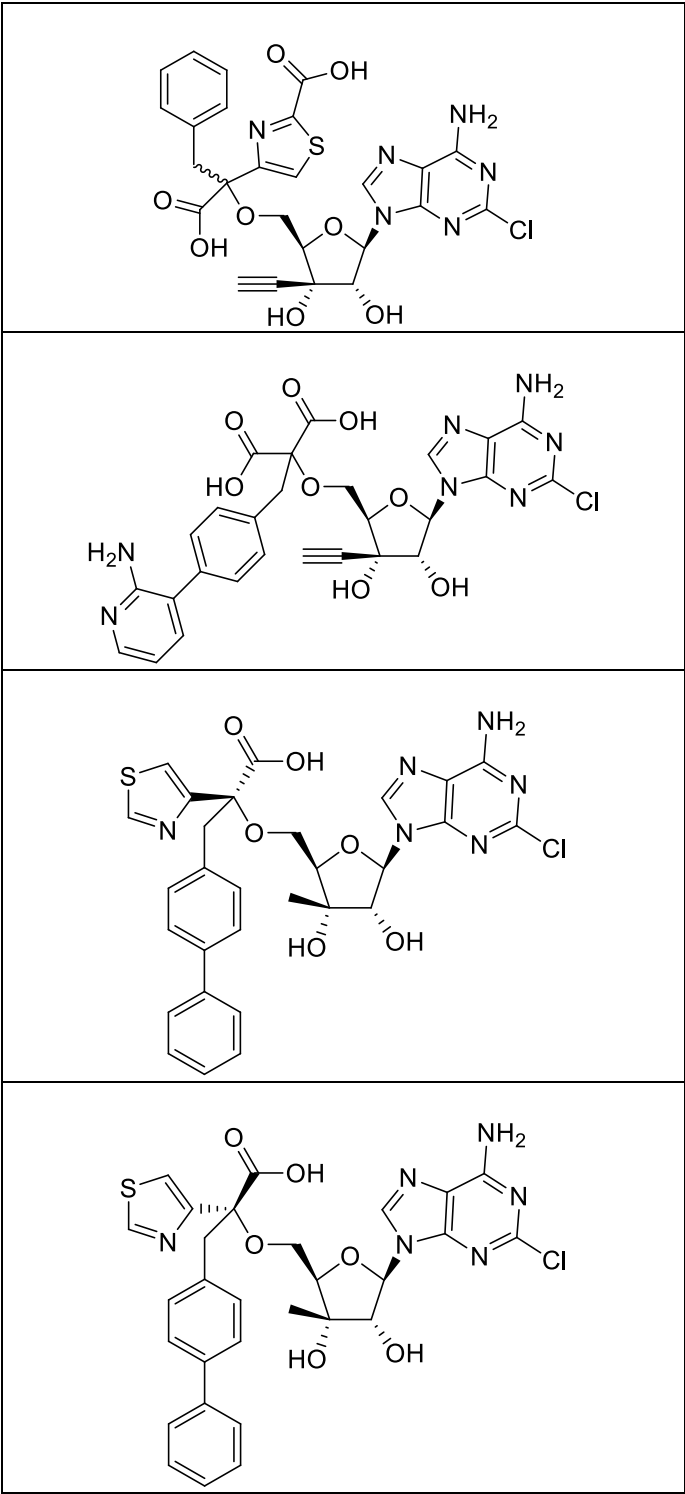


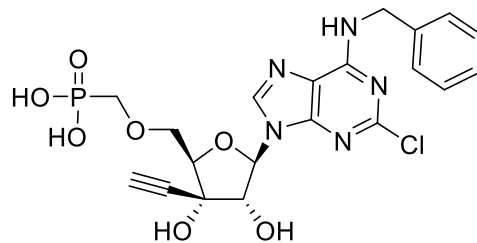
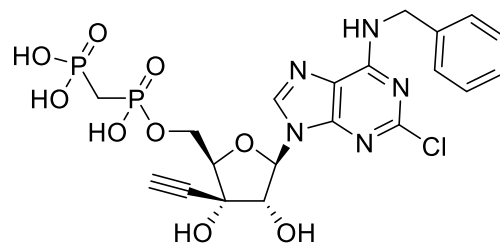
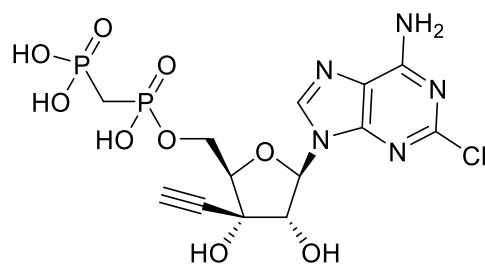
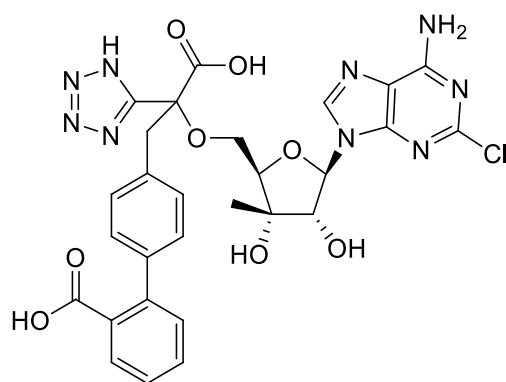
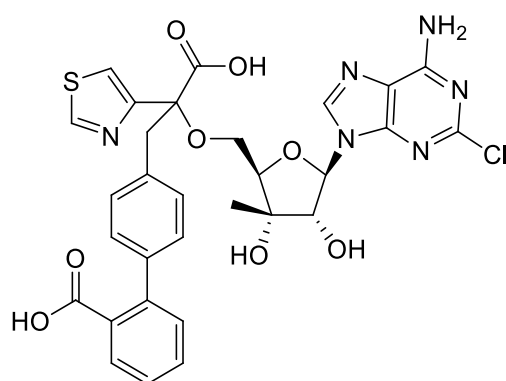


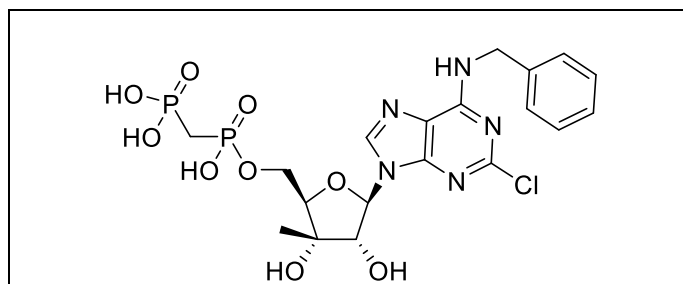












o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

79. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-78, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables.