

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082861-00013-0000

Fecha: 2014-01-15 13:35:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

Referencia: Expediente No. 11-82861

Solicitud de patente de invención para "Inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A) del virus de la hepatitis C que tienen en su estructura central un anillo biciclo fusionado" (nuevo título)

Solicitante: Presidio Pharmaceuticals, Inc.

Fax +57 1 812 3335

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR

FIJACIÓN EN LISTA NO. 35 OFICIO NO. 16325

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Presidio Pharmaceuticals, Inc., domiciliada en San Francisco, Estados Unidos de América, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de prórroga establecido en el artículo 45 de la Decisión 486.

1. Observación relacionada con el título de la invención.

1.1. El Examinador considera que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no define la naturaleza de los compuestos reclamados, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

1.2. En respuesta a la objeción del Examinador, se presenta un nuevo título como sigue:

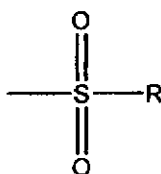
"Inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A) del virus de la hepatitis C que tienen en su estructura central un anillo biciclo fusionado"

2. Observaciones a las Reivindicaciones.

2.1. El Examinador considera que el Capítulo Reivindicatorio no es conciso por cuanto utiliza términos que no son concisos como por ejemplo: alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, heterociclilalquilo y aminoácidos indicados para cada uno de los sustituyentes los cuales son definidos de manera funcional y no definen indistintamente la materia reivindicada, al señalar un número indefinido de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados.

2.2. En respuesta a las observaciones del Examinador, se han limitado los términos objetados de la siguiente forma:

- El término cicloalquilo se ha limitado a cicloalquilo de 3 a 12 carbonos de acuerdo con la página 54 líneas 13 y siguientes.
- El término heterociclo se ha limitado a heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo de acuerdo con la página 55 líneas 22 a 25 y página 56 línea 1 y siguientes.
- El término ariilo se ha limitado a grupos aromáticos de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos de acuerdo con la página 56 líneas 7 y siguientes.
- El término heteroarilo se ha limitado a grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos de acuerdo con la página 56 líneas 8 y siguientes.
- El término aralquilo se ha limitado a un grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático de acuerdo con la página 52 líneas 21 a 23.
- El término alcanilo se ha limitado a un grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente de acuerdo con la página 49 líneas 18 a 20.
- El término alcocarbonilo se ha limitado a un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como sustituyente de acuerdo con la página 50 líneas 16 a 18.
- El término alcoxi se ha limitado a un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente de acuerdo con la página 50 líneas 8 a 15.
- El término "Sulfonilo sustituido" se ha limitado a un grupo con la siguiente estructura:



2.3. De igual manera, el solicitante pone a consideración del Examinador un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde las reivindicaciones se han adecuado a aquellas que fueron concedidas en la solicitud paralela europea identificada con el número de solicitud 09831077.4 que ahora corresponde a la patente No. 2373172 otorgada el 20 de junio de 2013.¹

El Capítulo Reivindicatorio que ahora se presenta es conciso y está limitado a un número definido de compuestos.

En resumen, se eliminaron las reivindicaciones 1 a 18, quedando como reivindicación 1 la reivindicación 19. La reivindicación 2 actual corresponde a la reivindicación 31 anterior; la reivindicación 3 actual corresponde a la reivindicación 32 anterior; la reivindicación 4 actual corresponde a la

¹La información correspondiente a la patente europea No. 2373172 puede obtenerse en <https://register.epo.org/application?number=EP09831077&lng=en&tab=main>

reivindicación 33 anterior; las reivindicaciones 5 a 12 encuentran sustento en la descripción página 112; la reivindicación 13 encuentra sustento en la descripción página 113; la reivindicación 14 actual corresponde a la reivindicación 36 anterior; las reivindicaciones 15 a 18 encuentran sustento en la descripción página 113 y 114; la reivindicación 19 actual corresponde a la reivindicación 386 anterior pero limitada a 5 compuestos y finalmente, la reivindicación 20 actual corresponde a la reivindicación 37 anterior. El Capítulo Reivindicatorio modificado contiene ahora 20 reivindicaciones.

Para facilidad de análisis, adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado con cambios visibles y otro Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios incorporados.

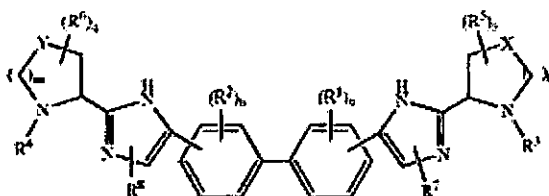
3. Determinación del Estado de la Técnica - Observaciones de falta de nivel inventivo.

3.1. El Examinador ha determinado que después de la búsqueda de documentos del estado de la técnica, teniendo en cuenta como fecha base el 28 de abril de 2009, encontró los siguientes documentos que afectan el nivel inventivo de la solicitud:

D1: WO2008/021927 "Hepatitis C Virus Inhibitors" (21 febrero 2008).

D2: Medicinal Chemistry, 2008, 4, 605-615 "2-Arylbenzimidazoles as Antiviral and Antiproliferative Agents-Part 1" (noviembre 2008).

El documento D1 divulga compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C de formula I, inhibidores de función de la proteína HCV NS5A.



El documento D2 divulga estrategias para el desarrollo de nuevos agentes antivirales (página 3, párrafo 2).

El Examinador concluye que ninguna de las reivindicaciones contenidas en la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo según las siguientes consideraciones:

"El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la solicitud en estudio definida en la reivindicación 1 porque divulga inhibidores de función de la proteína HCV NS5A caracterizados porque presentan dos residuos 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-

il que se encuentra conectado a través de un grupo bifenilo o biazaheteroarilo de 6 miembros o fenilo-azaheteroarilo de 6 miembros.

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y los compuestos del documento D1 consiste en que la solicitud define que el grupo conector entre los dos residuos 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il corresponde a secuencias como (arilo o azaheteroarilo)-biciclo o biciclo-biciclo donde uno de los biciclos proviene de la fusión de arilo con el anillo imidazol para formar un benzimidazol sus combinaciones entre tanto el documento D1 enseña que el grupo conector corresponde a dos anillos arilo o heteroarilo de 6 miembros.

El efecto que logra el modificar el grupo conector entre los dos residuos 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il es que obtener nuevos compuestos alternativos inhibidores de función de la proteína HCV NS5A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el grupo conector entre los dos residuos 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il de los compuestos del documento D1 para obtener nuevos compuestos alternativos inhibidores de función de la proteína HCV NS5A".

"Sin embargo, el documento D2 divulga estrategias para el desarrollo de nuevos agentes antivirales que incluyen entre otras: la modificación de los conectores (linkers) entre dos residuos que presenta la actividad antiviral, y enseña que entre los conectores utilizados se incluyen los grupos 4-difenilos sustituidos o α -naftil.

Adicionalmente, ejemplifica que el tamaño del conector puede variar sin afectar considerablemente la actividad antiviral de los compuestos obtenidos, de donde una persona del oficio concluiría el remplazo de un grupo arilo o heteroarilo por un grupo α -naftil o una serie bioisómera estaba sugerida por el documento D2 y por lo tanto no tiene nivel inventivo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el grupo conector entre los dos residuos 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il de los compuestos divulgados en el documento D1 de la manera que lo sugiere el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo cual se considera obvia."²

3.2. Respuesta a las observaciones de falta de nivel inventivo de la invención.

3.2.1. La presente invención cuenta con nivel inventivo en la medida que pequeñas modificaciones en la estructura de estos compuestos puede conducir a la falta de actividad inhibitoria de HCV NS5A.

El nivel inventivo se define según el artículo 18 de la siguiente manera:

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Es correcto que el documento D1 identificado por el Examinador pertenece a la misma área tecnológica de la presente invención y en efecto, protegen compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C de

² Examen de patentabilidad, Oficio 16325, página 5.

formula I, inhibidores de función de la proteína HCV NS5A. Sin embargo, este hecho no puede ser impedimento para otorgar la presente solicitud de patente.

Como bien lo afirma el Examinador, entre los compuestos divulgados por D1 y los de la presente invención, existen diferencias estructurales significativas como se evidencia en el núcleo o grupo conector de los compuestos en donde, los compuestos de la presente invención tienen como grupo conector secuencias como (arilo o azaheteroarilo)-biciclo o biciclo-biciclo o sus combinaciones; de otra parte, el documento D1 enseña que el grupo conector corresponde a dos anillos arilo o heteroarilo de 6 miembros.

El solicitante manifiesta que para que un compuesto exhiba actividad como inhibición de la actividad de la HCV, es necesario que dichos compuestos tengan ciertos requisitos estructurales específicos.

La parte central del compuesto, es decir, la parte que ha señalado el Examinador, debe tener un cierto nivel de linealidad y longitud. Por ejemplo, si la parte central es demasiado larga o demasiado corta, o si la parte central se dobla, en lugar de ser lineal, entonces los compuestos no encajan en el sitio activo de la proteína estará inactiva. Además, los residuos de los compuestos también tienen que ser de cierta longitud y tener ciertos grupos funcionales. Por lo tanto, es imposible determinar *a priori* si una combinación de los elementos del núcleo y los elementos de los extremos o residuos se traducirá en un compuesto activo en una actividad inhibitoria específica.

El hecho anterior se menciona en la descripción de la invención en donde se señala que algunos compuestos tienen una alta actividad, otros tienen baja actividad, mientras que otros no muestran ninguna actividad en absoluto.

Debido a que es imposible determinar la actividad de los compuestos con fundamento en divulgaciones de compuestos similares, el experto en la materia no estaría motivado para combinar varios elementos de diferentes referencias para formar los compuestos de la invención.

3.2.2. La presente invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas divulgadas en D1 y D2 debido a que dichas enseñanzas no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud.

La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece con respecto al requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

"Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema." (Subrayado fuera de texto)³

El Examinador considera que el documento D2 divulga estrategias para el desarrollo de nuevos agentes antivirales que incluyen entre otras: la modificación de los conectores (linkers) entre dos residuos que presentan la actividad antiviral, y enseña que entre los conectores utilizados se incluyen los grupos 4-difenilos sustituidos, derivados del estilbeno o α -naftil; añade el Examinador que una persona del oficio concluiría el remplazo de un grupo arilo o heteroarilo por un grupo α -naftil o una serie bioisótera por cuanto estaba sugerida por el documento D2.

Sin embargo, como se establece en la Guía para examen de solicitudes, no es suficiente que el estado de la técnica provea las enseñanzas para derivar la solución, sino que el Examinador deberá determinar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica, en este caso los documentos D1 y D2, lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud.

En el presente caso, la estructura de los compuestos afecta directamente la actividad inhibitoria de la HCV, y en efecto, el solicitante afirma que la longitud y el nivel de linealidad del incide directamente en su actividad. En consecuencia, no es posible derivar los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2 sin la necesidad de llevar a cabo pruebas y pasos adicionales de corroboración, y de si en efecto, **los compuestos encajan en el sitio activo de la proteína para su activación.**

Este obstáculo en cuanto a la longitud y el nivel de linealidad del conector no está relevado en los documentos D1 y D2, por lo que no era posible llegar a la solución propuesta a partir de las enseñanzas que allí se presentan. La obtención de los compuestos de la invención requirió de análisis y corroboración de actividad para poder ofrecer los compuestos ahora reclamados.

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Página 119.

En otras palabras, no es evidente a partir del documento D2 hacer la sustitución en el grupo conector de dos anillos arilo o azaheteroarilo de 6 miembros, que se encuentra en D1, por secuencias como (arilo o azaheteroarilo)-biciclo o biciclo-biciclo o sus combinaciones como las que se presentan en la solicitud de patente colombiana.

Esta afirmación la corrobora la Guía de Examen de solicitudes de patente cuando en el método de análisis de nivel inventivo, en la etapa de evaluación 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, afirma que:

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

Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo."(resaltado fuera de texto)⁴

Más aún, ninguno de los documentos citados, ya sea solos o en combinación, enseñan la preparación de los compuestos reivindicados con algún indicio de éxito. En particular, un experto en la materia no estaría motivado por los documentos D1 o D2, para insertar un biciclo unido a otro biciclo o a un arilo en el núcleo de los compuestos tal y como ahora se reclaman en las reivindicaciones adjuntas.

En conclusión, no es evidente, a partir de los documentos D1 y D2, llegar a los compuestos reclamados en la presente invención, tal y como ahora se presentan en las reivindicaciones modificadas.

3.2.3. La solicitante de la presente invención muestra resultados de los compuestos reclamados en cuanto a la inhibición o reducción de la actividad de HCV.

Se desea resaltar que la especificación de la invención contiene pruebas, ensayos y datos relacionados con la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

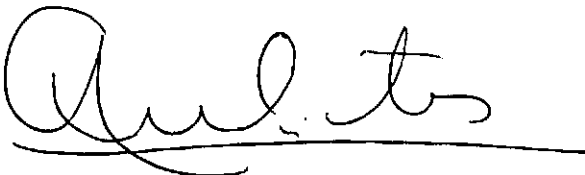
⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Páginas 122 y 123.

Por ejemplo, se muestra que los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir o reducir la actividad de HCV, en particular la proteína NS5A AVC. En este contexto, la inhibición y la reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel más bajo de la actividad medida con relación a un experimento de control en el que las células o los sujetos no se tratan con el compuesto de ensayo. La inhibición o reducción de la actividad medida es al menos un 10% de reducción o inhibición. Un experto en la técnica apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de al menos 20%, 50%, 75%, 90% o 100%, o cualquier número en el medio, pueden preferirse para aplicaciones particulares. (ver páginas 61 y 62).

Así mismo, las tablas 1 y 2 muestran los resultados de la actividad biológica de los compuestos de la invención, la cual fue determinada usando un ensayo de replicón de HCV. (ver páginas 261 y 262).

Por lo tanto, agradezco que se evalúen las reivindicaciones que ahora presento en cuanto al requisito de nivel inventivo, y que en virtud de los anteriores argumentos, solicito se conceda el privilegio de patente para esta solicitud.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

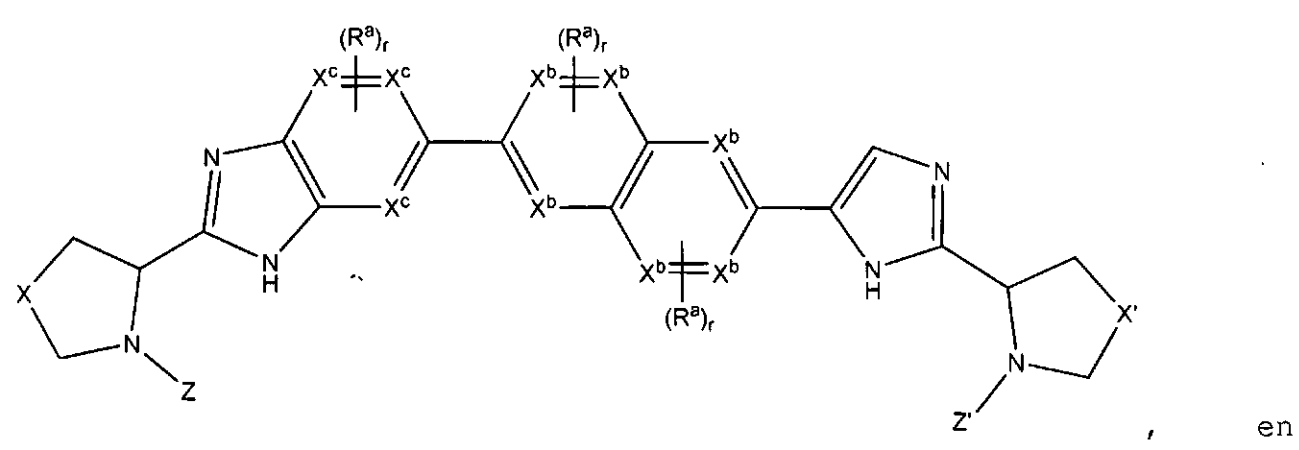
T.P. 148648

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado con cambios visibles.

Capítulo Reivindicatorio Modificado con cambios incorporados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula IIIe:



donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- y -CH₂N(R¹)-, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₈, heteroalquilo de C₁ a C₈, cicloalquilo de C₃ a C₁₂, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

X^b es de manera independiente C o N;

X^c es de manera independiente C o N;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₁₂, heteroalquilo de C₁ a C₁₂, cicloalquilo de C₃ a C₁₂, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos

heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, 1-3 aminoácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$,

en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático,

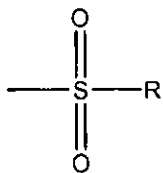
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático,

opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2 y

en donde "Sulfonilo sustituido" en cada ocurrencia es un grupo que tiene la estructura



en donde R se selecciona de manera independiente de hidrógeno, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12} , heteroalquilo de C_1 a C_{12} , alqueno, alquino, cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos

de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxycarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato como aquí se define, sulfonamida, amino y oxo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque los aminoácidos están en la configuración D.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque Z y Z' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

7. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

8. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque tanto uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

9. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

10. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

11. El compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

12. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

13. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

14. El compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

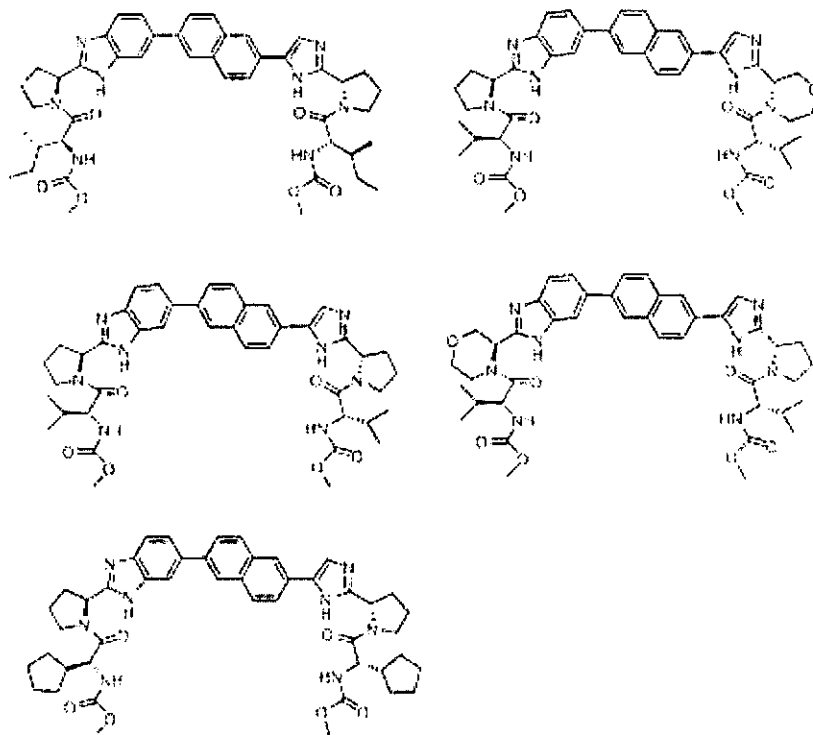
15. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

17. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^4_2)_t-\text{NR}^5-(\text{CR}^4_2)_t-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^4_2)_t-\text{O}-(\text{CR}^4_2)_t-\text{R}^8$.

18. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-\text{U}-(\text{CR}^4_2)_t-\text{O}-(\text{CR}^4_2)_t-\text{R}^8$.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:



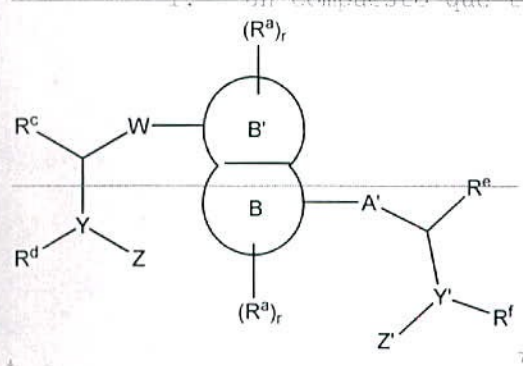
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 - 19.

REIVINDICACIONES

Formatted: Height: 35,56 cm

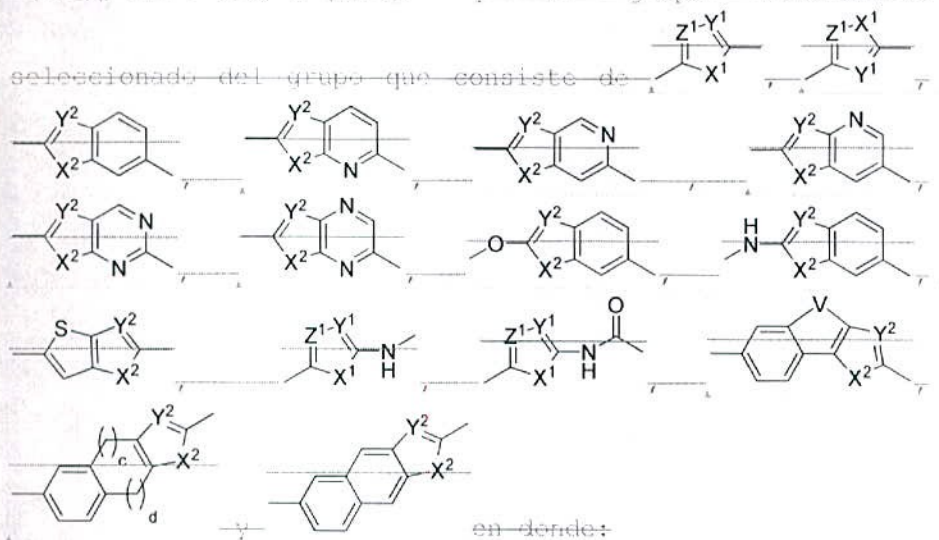
Field Code Changed

1. Un compuesto que tiene la fórmula 1:



A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CH_2)_a-C(O)-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-N(R^H)-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-S(O)_2-N(R^H)-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-C(O)-N(R^H)-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-N(R^H)-C(O)-N(R^H)-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-C(O)-O-(CH_2)_b-$, $-(CH_2)_a-N(R^H)-S(O)_2-N(R^H)-(CH_2)_b-$ y $-(CH_2)_a-N(R^H)-C(O)-O-(CH_2)_b-$ y un grupo heteroarilo

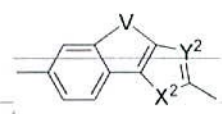
Field Code Changed
Field Code Changed



Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed

en donde:
 X^1 es CH, NH, O o S;
 Y^1 , Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente CH o N;
 X^2 es NH, O o S;
 V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ o $-N=CH-$,
 $-(CH_2)_a-N(R^H)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 o 3, con la condición de que a y b no son ambos 0.

Field Code Changed



~~incluye opcionalmente 1 o 2~~

~~nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,~~

~~los carbonos del grupo heteroarilo están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₇, heteroalquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanilo, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,~~

~~los nitrógenos, si están presentes, del grupo heteroarilo, están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -OH, alquilo de C₁ a C₇, heteroalquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanilo, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,~~

~~a y b son de manera independiente 1, 2 o 3.~~

~~a y d son de manera independiente 1-6-7,~~

~~a y p son de manera independiente 0, 1, 2 o 3,~~

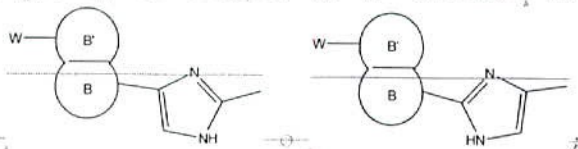
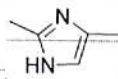
~~k es 0, 1-6-7,~~

~~cada k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₇, heteroalquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanilo, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,~~

~~cada k' se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C₁ a C₇, heteroalquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanilo, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,~~

en donde B puede unirse a cualquier lado de A',

de manera que en el ejemplo de A' siendo



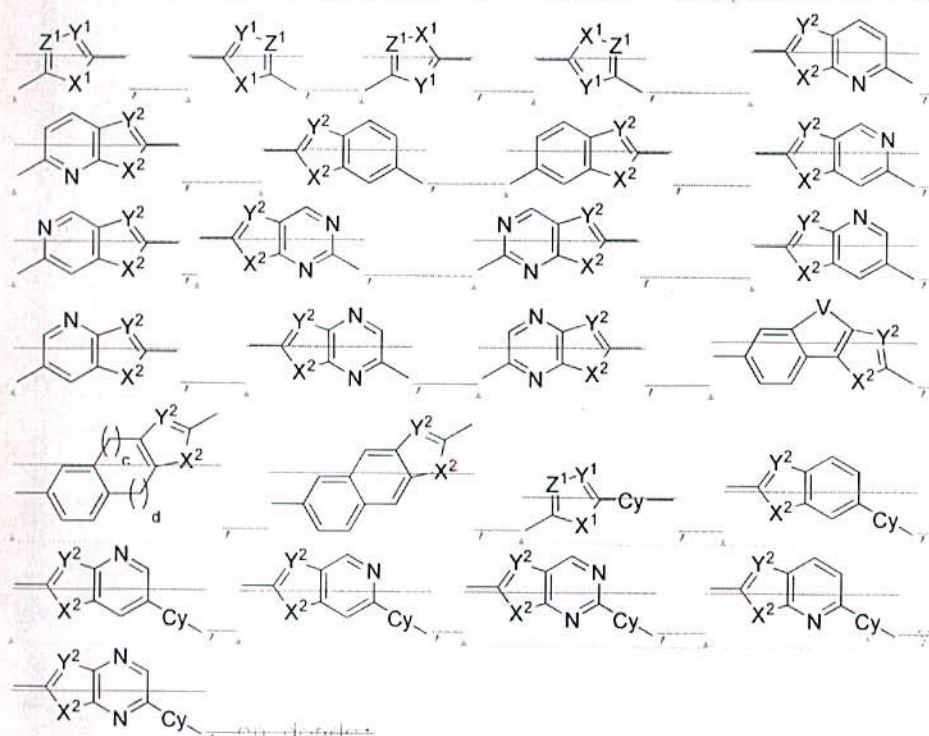
puede ser,

B y B' son cada uno, de manera independiente, un anillo de 4 a 8 miembros que es un anillo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroatomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en donde al menos uno de B o B' es aromático;

cada R' se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₄, heteroalquilo de C₁ a C₄, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, carbonilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amina; y si B o B' no es aromático, también puede sustituirse con uno o más exo;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 o 3;

W se selecciona de manera independiente de



en donde:

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

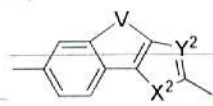
Field Code Changed

~~X¹ es -CH₂-, -NH-, O- o -S-~~

~~Y¹, Y² y Z¹ son cada uno, de manera independiente, CH o N,~~

~~X² es -NH-, O- o -S-~~

~~V es -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, -(CH₂)_a-N(R^b)-
-(CH₂)_b-O-(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-, en donde a y b son de manera
independiente 0, 1, 2 o 3, con la condición de que a y b no
son ambos 0,~~



~~incluye opcionalmente 1 o 2
nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,~~

~~W está sustituido opcionalmente con uno o más
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH,
-CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₁₂, heteroalquilo de C₁
a C₁₂, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,
aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcaneilo, carbamoilo,
sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amina,~~

~~W y el anillo R¹ pueden conectarse ya sea a
través de un átomo de carbono o nitrógeno en R¹, y~~

~~Cy es un grupo cicloalquilo, heterociclo, arilo o
un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de
5 a 12 miembros, en donde hasta tres heteroátomos son de
manera independiente N, S u O, y que está sustituido
opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del
grupo que consiste de -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de
C₁ a C₁₂, heteroalquilo de C₁ a C₁₂, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxicarbonilo, alcaneilo, carbamoilo, sulfonilo
sustituido, sulfonato, sulfonamida y amina;~~

~~cada R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona de manera
independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo
de C₁ a C₁₂, heteroalquilo de C₁ a C₁₂, aralquilo y un anillo
de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
heteroarilo o arilo, en donde,~~

Field Code Changed

~~— cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,~~

~~— cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 puede sustituirse opcionalmente con alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo y en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,~~

~~— R^1 y R^2 están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 6 miembros que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros, y~~

~~— R^3 y R^4 están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 6 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros,~~

~~— y y Z' son cada uno, de manera independiente, carbene o nitrógeno, y~~

~~— Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos,~~

~~— $[U-(CR^1)_2-NR^2-C(R^3)_2-U-(CR^4)_2-NR^5-(CR^6)_2-R^7]$, $[U-(CR^1)_2-R^8]$ y $[U-(CR^1)_2-NR^5-(CR^6)_2-U-(CR^4)_2-O-(CR^3)_2-R^7]$, en donde,~~

~~— U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)-$,~~

~~— cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,~~

~~— R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{11}$, $-C(S)-R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, $-C(O)-N-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$ y~~

~~-S(O)₂, -N-R²¹, en donde cada R²¹ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,~~

~~opcionalmente, R²¹ y R²² forman juntos un anillo de 4-7 miembros,~~

~~cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4,~~

~~y~~

~~y es 0, 1 ó 2.~~

~~2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque~~

~~R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆ y heteroalquilo de C₁ a C₆, en donde,~~

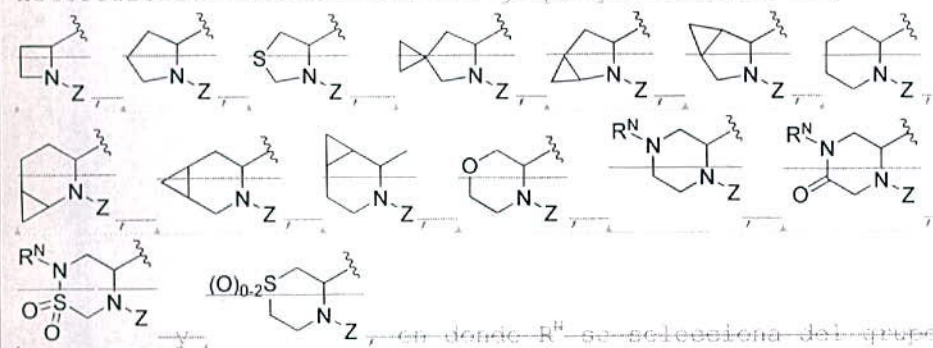
~~cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,~~

~~R²¹ y R²² están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 6 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y~~

~~R²³ y R²⁴ están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 6 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.~~

~~3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque:~~

~~a) R²¹ y R²² están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:~~



Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

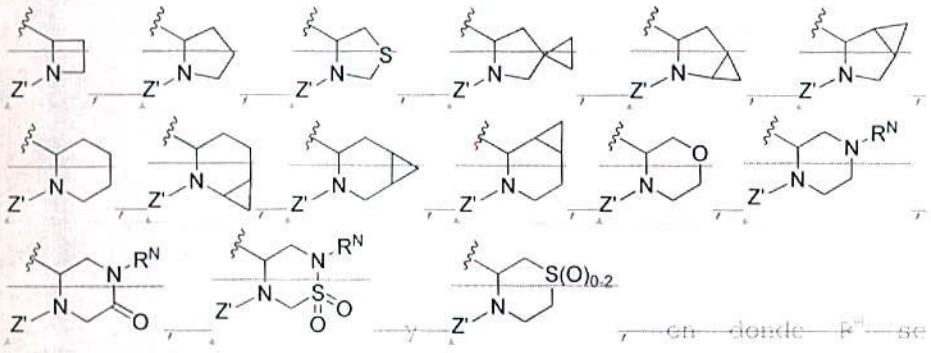
Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

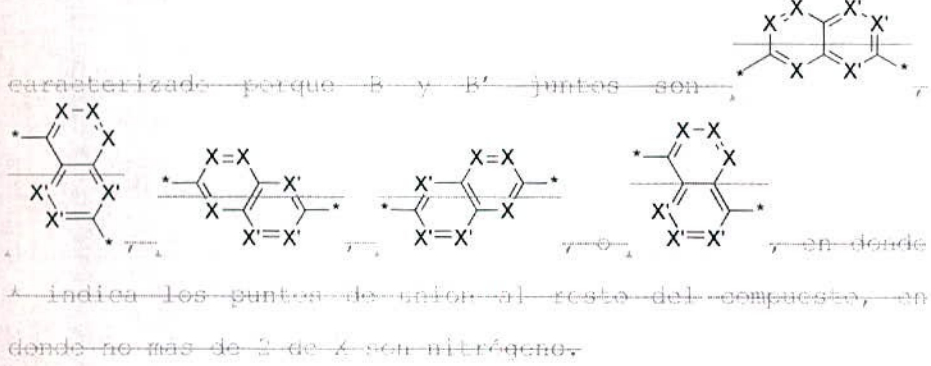
heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcocixarbenilo, alcenoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfenamida;

k) en donde R⁶ y R⁷ están unidos y forman un sistema anular fusionado heterociclico seleccionado del grupo que consiste de:

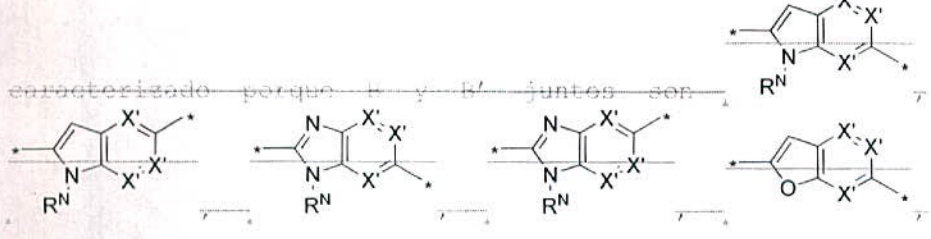


en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno, -OH, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcocixarbenilo, alcenoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfenamida.

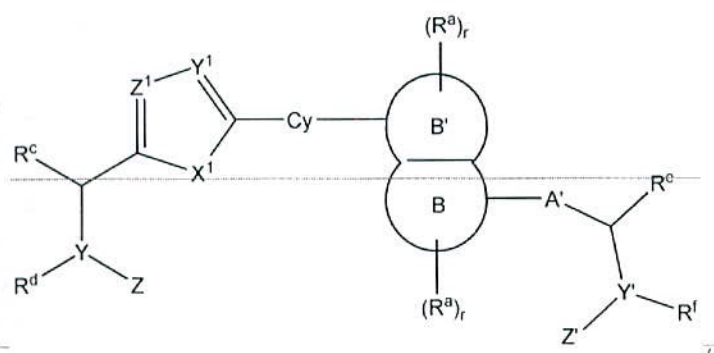
4. El compuesto según la reivindicación 1,



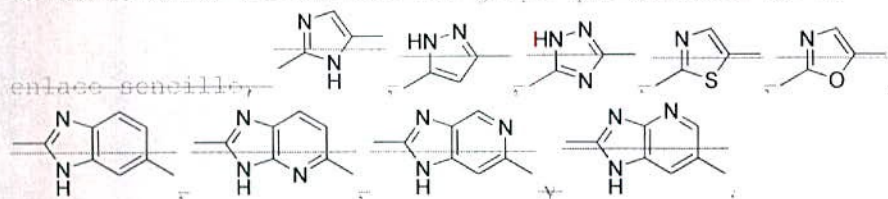
5. El compuesto según la reivindicación 1,



Field Code Changed



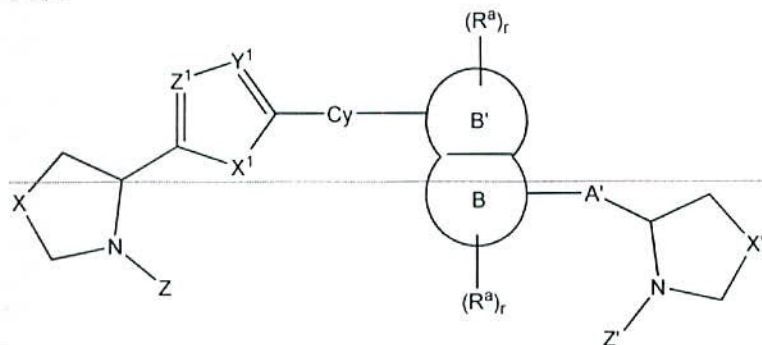
en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un



o

b) fórmula IIa:

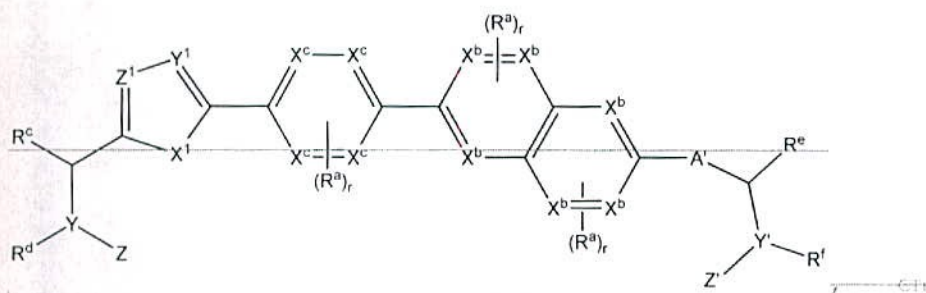
Field Code Changed



en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O , S , S(O) , CH_2O , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}$ y $\text{CH}_2\text{N(R}^1\text{)}$, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₇, heteroalquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaneilo, alcoxycarbonilo, carbamilo y sulfonilo sustituido.

5. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene

a) fórmula IIb:

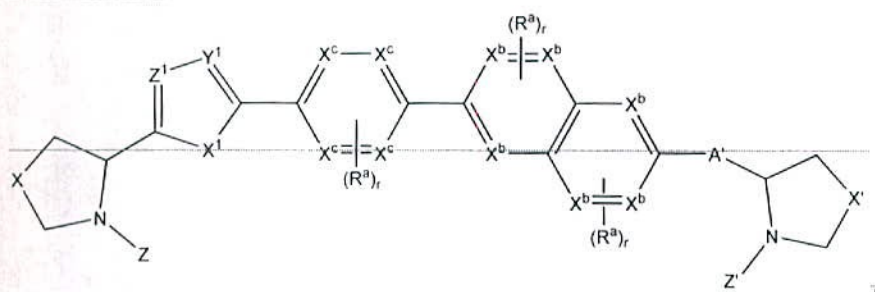


Field Code Changed

donde cada X^c y X^b es de manera independiente C o N,

e

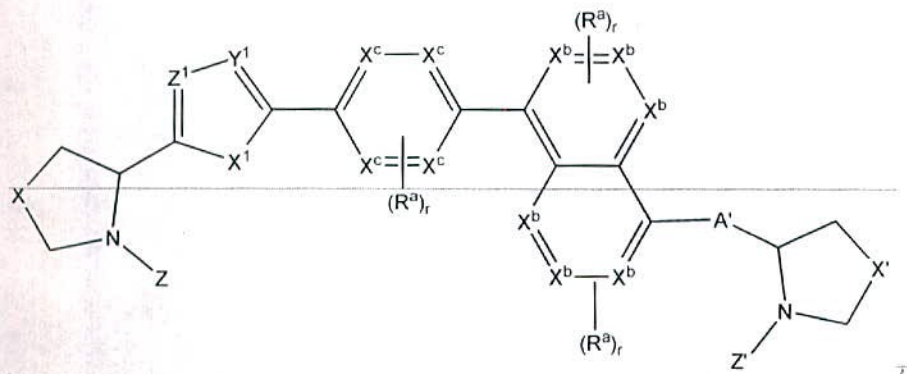
b) fórmula IIe:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$, CH_2-CH_2- , $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanilo, alcoxicarbenilo, carbamilo y sulfonilo sustituido.

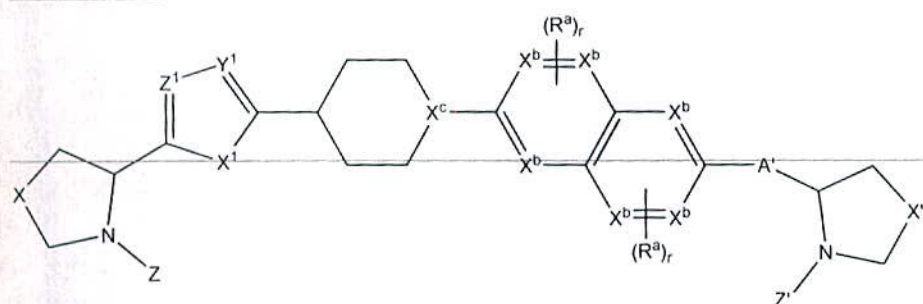
9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIe:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , $CH-CH_2$, $CH=CH$, O , S , $S(O)_{1-2}$, CH_2O , CH_2S , $CH_2S(O)_{1-2}$ y $CHN(R^1)$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanilo, alcoxycarbonilo, carbamilo y sulfonilo sustituido.

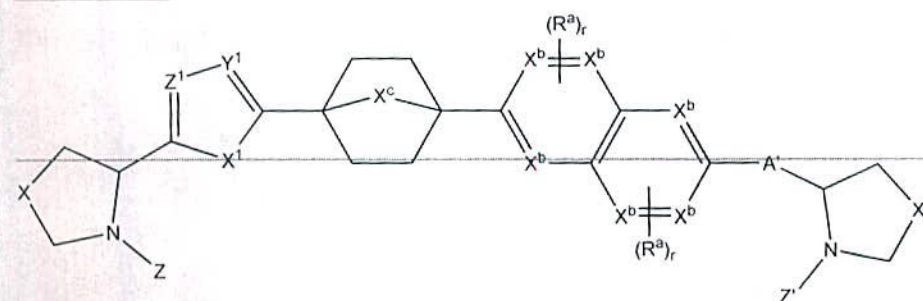
10. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , $CH-CH_2$, $CH=CH$, O , S , $S(O)_{1-2}$, CH_2O , CH_2S , $CH_2S(O)_{1-2}$ y $CHN(R^1)$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_7 , heteroalquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanilo, alcoxycarbonilo, carbamilo y sulfonilo sustituido, y en donde X^a es C o N.

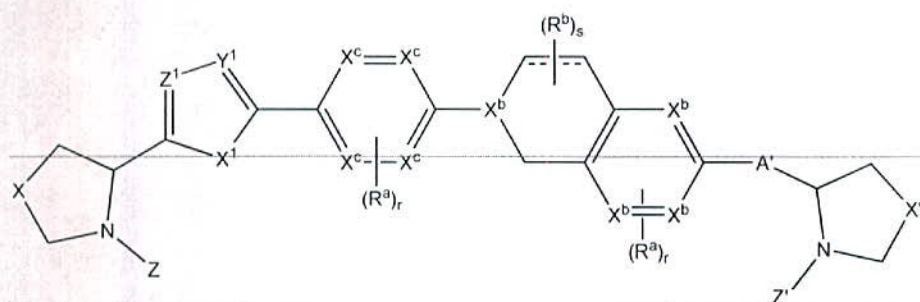
11. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CH}$, O , S , S(O)_2 , CH_2O , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$ y $\text{CH}_2\text{N(R}^1\text{)}$, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

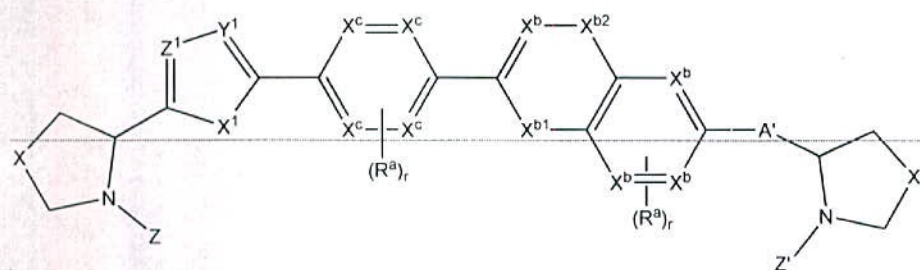
12. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIa:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CH}$, O , S , S(O)_2 , CH_2O , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$ y $\text{CH}_2\text{N(R}^1\text{)}$, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido, y cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

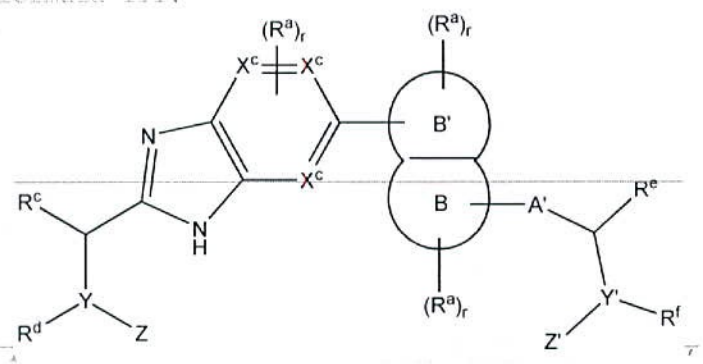
13. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIb:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, -CH₂-, -CH=CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- y -CH₂N(R¹)-, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido, y en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N; X^b es N u O; y X^c es S(O)₁₋₂ o C(O).

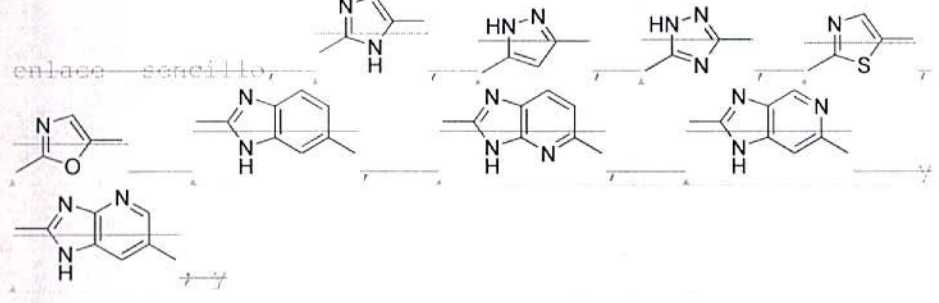
14. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



Field Code Changed

en donde

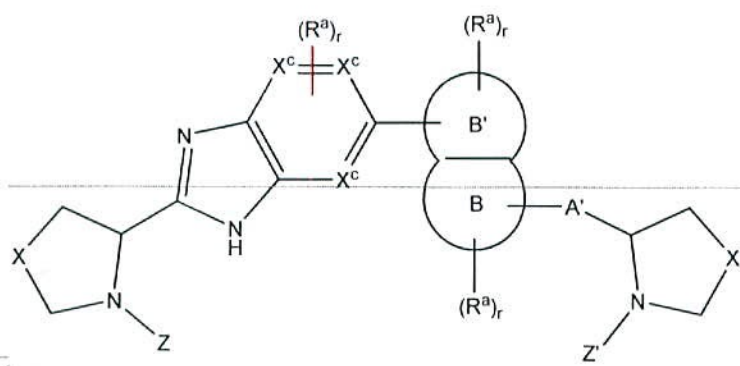
A' se selecciona del grupo que consiste de un



Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed
Field Code Changed

cada X^b es de manera independiente C o N.

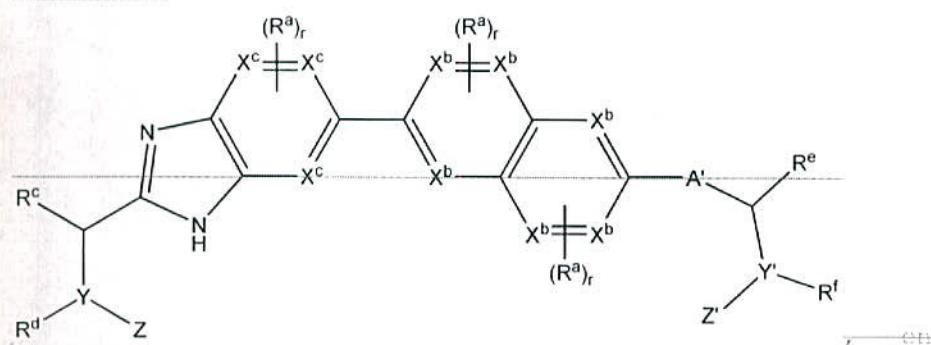
15. El compuesto según la reivindicación 14, que tiene la fórmula III:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}-$, CH_2-CH_2- , $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ y $-\text{CHN}(\text{R}^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carbonilo y sulfonilo sustituido.

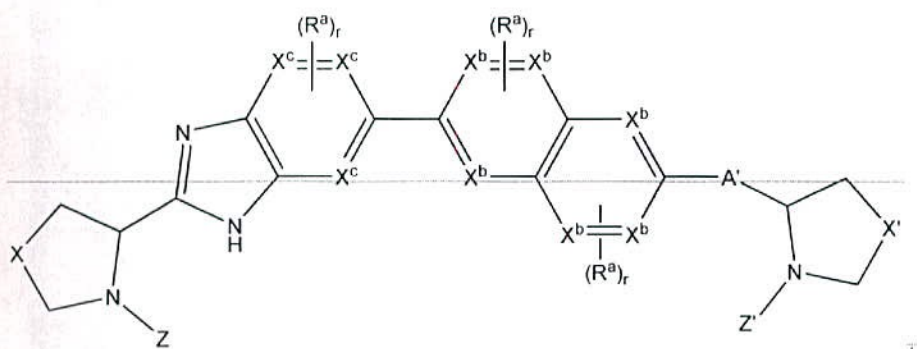
16. El compuesto según la reivindicación 14, que tiene la fórmula IIIb:



Field Code Changed

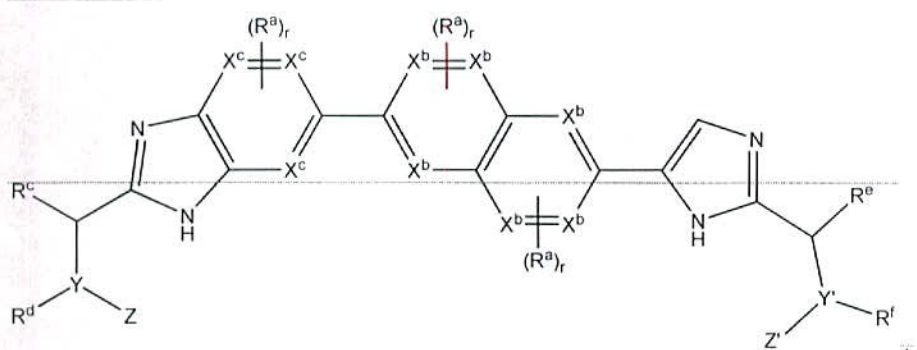
~~donde cada $X^{(i)}$ es de manera independiente $U \sim N$.~~

17. El componente según la reivindicación 16, que tiene la fórmula I:



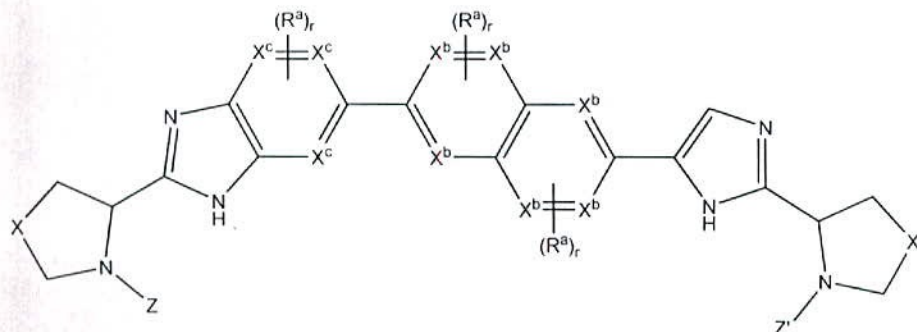
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH=CH$, O , S , $S(O)$, CH_2O , CH_2S , $CH_2S(O)$, y $CH_2N(R^1)$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alenoilo, alcoxicarbonilo, carbonilo y sulfonilo sustituido.

13. El compuesto según la reivindicación 12, que tiene la fórmula IId:



Field Code Changed

1. 14. Un ~~el~~ compuesto según la reivindicación 13, que tiene la fórmula IIIe:



Field Code Changed

, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_7 , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, carbamilo y sulfonilo sustituido;

X^n es de manera independiente C o N;

X^m es de manera independiente C o N;

cada R^1 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_7 , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amina;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, 1-3 aminoácidos,

$-[U-(CR^1)_2]-NR^2-C(R^3)_2$, $-U-(CR^1)_2$, $-NR^2-(CR^1)_2-R^3$, $-U-(CR^1)_2-R^3$,
y $-[U-(CR^1)_2]-NR^2-(CR^1)_2$, $-U-(CR^1)_2$, $-O-(CR^1)_2-R^3$,

en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$,

cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático,

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de

uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, $-C(O)-R^{31}$, $-C(S)-R^{31}$, $-C(O)-O-R^{31}$, $-C(O)-N-R^{31}$, $-S(O)-R^{31}$ y $-S(O)-N-R^{31}$, en donde cada R^{31} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, opcionalmente, R^1 y R^2 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2 y

en donde "Sulfonilo sustituido" en cada ocurrencia es un grupo que tiene la estructura



en donde R se selecciona de manera independiente de hidrógeno, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , alquenilo, alquinilo, cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcóxicarbonilo un grupo carbonilo con un

Formatted: Centered

Field Code Changed

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

grupo alcoxi como un sustituyente, alcanoilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato como aqui se define, sulfenamida, amino y etc.

231. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.

Formatted: Strikethrough

232. El compuesto según la reivindicación 231, caracterizado porque los aminoácidos están en la configuración D.

Formatted: Strikethrough

Formatted: Strikethrough

433. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 33, caracterizado porque Z y Z' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2]_n-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-R$, $-U-(CR^1)_2-R^3$ y $-[U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2]_n-U-(CR^1)_2-O-(CR^1)_2-R$.

Formatted: Strikethrough

Formatted: Strikethrough

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2]_n-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-R^3$.

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-R^3$.

7. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-R^3$.

8. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque tanto uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2]_n-U-(CR^1)_2-NR^2-(CR^1)_2-R^3$.

9. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4)_1-NR^5-(CR^4)_1-U-(CR^3)_1-NR^2-(CR^6)_1-R^5$.

10. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4)_1-NR^5-(CR^4)_1]-C(O)-(CR^4)_1-NR^2-(CR^6)_1-R^5$.

11. El compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4)_1-NR^5-(CR^4)_1-C(O)-(CR^6)_1-NR^2-(CR^6)_1-R^5$.

12. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4)_1-NR^5-(CR^4)_1-R^5$.

13. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^3)_1-R^5$.

14. El compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4)_1-R^5$.

15. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^3)_1-NR^5-(CR^4)_1]-U-(CR^3)_1-O-(CR^4)_1-R^5$.

16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^3)_1-NR^5-(CR^4)_1-U-(CR^3)_1-O-(CR^4)_1-R^5$.

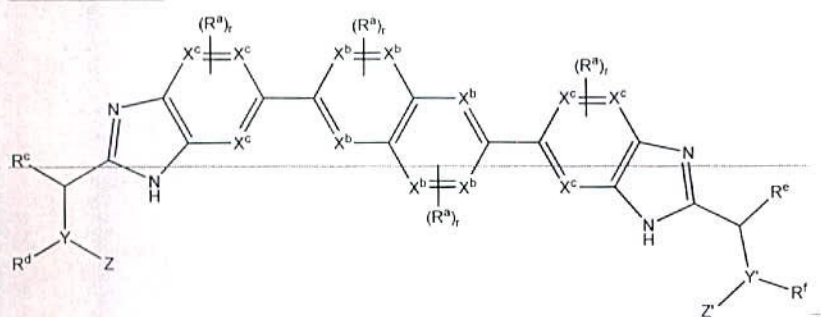
17. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)$

Formatted: Strikethrough
Formatted: Strikethrough

$(CR^1)_1, -NR^2, -(CR^2)_1, -C(O)-(CR^1)_1, -O-(CR^1)_1, -R^3$.

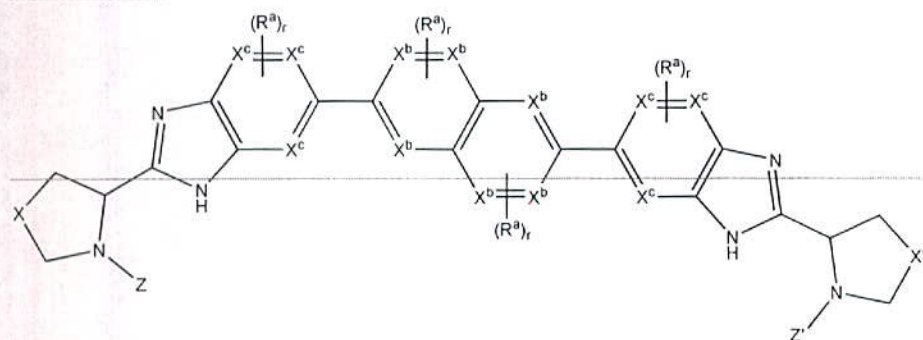
18. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^1)_1, -O-(CR^1)_1, -R^3$.

20. El compuesto según la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIIa:



Field Code Changed

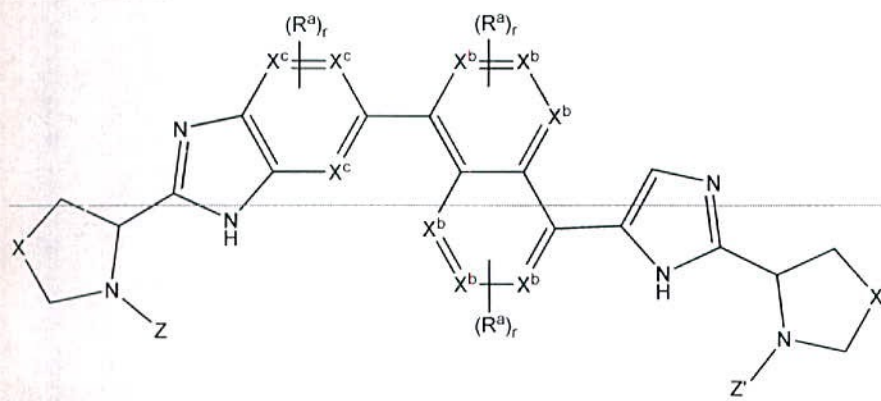
21. El compuesto según la reivindicación 20, que tiene la fórmula IIIa:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH-$, $-CH-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_2-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaneilo, alcoxycarbonilo, carbamilo y sulfonilo sustituido.

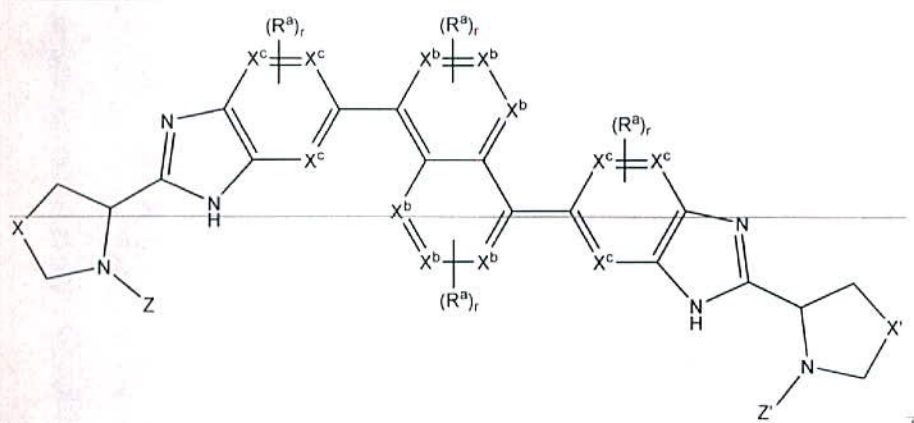
22. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIIc:



Field Code Changed

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoilo, alcoxicarbonilo, carbonilo y sulfenilo sustituido.

23. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIIa:

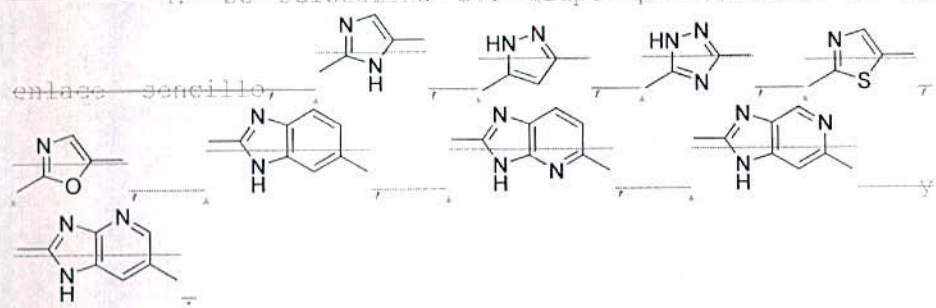


Field Code Changed

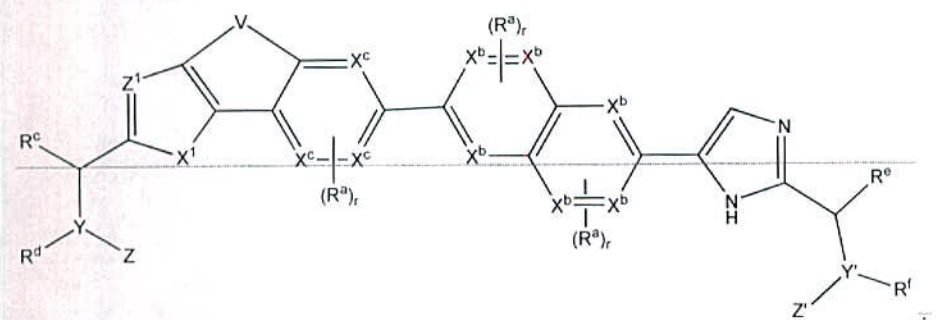
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que

CH_2CH_2 , CH=CH , O , S , S(O)_{1-2} , CH_2O , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}_{1-2}$ y $\text{CH}_2\text{N(R}^1\text{)}$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 , heteroalquilo de C_1 a C_6 , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido, y en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,



26. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula Vd:



en donde cada X^a y X^b es independientemente C o N .

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^c , R^d , R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 y heteroalquilo de C_1 a C_6 , en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N , O o S ,

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 6 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

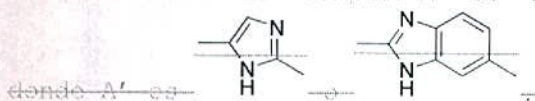
Field Code Changed

~~heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado~~
~~opcionalmente a otro heterociclo de 5 a 6 miembros.~~

~~28. El compuesto de la reivindicación 1, en~~
~~donde R^2 es de manera independiente CN , $OCHE$, OCF , CF~~
~~o F .~~

~~29. El compuesto de la reivindicación 1, en~~
~~donde uno de Y y Y' es N .~~

~~30. El compuesto de la reivindicación 1, en~~



~~31. El compuesto de la reivindicación 1, en~~
~~donde Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.~~

~~32. El compuesto según la reivindicación 31,~~
~~caracterizado porque los aminoácidos están en la~~
~~configuración D.~~

~~33. El compuesto según cualquiera de las~~
~~reivindicaciones 1-30, caracterizado porque Z y Z' se~~
~~seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que~~
~~consiste de $[U-(CR^4)_4-NR^5-(CR^4)_4-U-(CR^4)_4-NR^5-(CR^4)_4-R^6$,~~
 ~~$U-(CR^4)_4-R^6$ y $[U-(CR^4)_4-NR^5-(CR^4)_4-U-(CR^4)_4-O-(CR^4)_4-R^6$.~~

~~34. El compuesto según la reivindicación 1,~~
~~caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~
 ~~$-C(O)-(CR^4)_n-NR^5-(CR^4)_4-C(O)-O-R^6$.~~

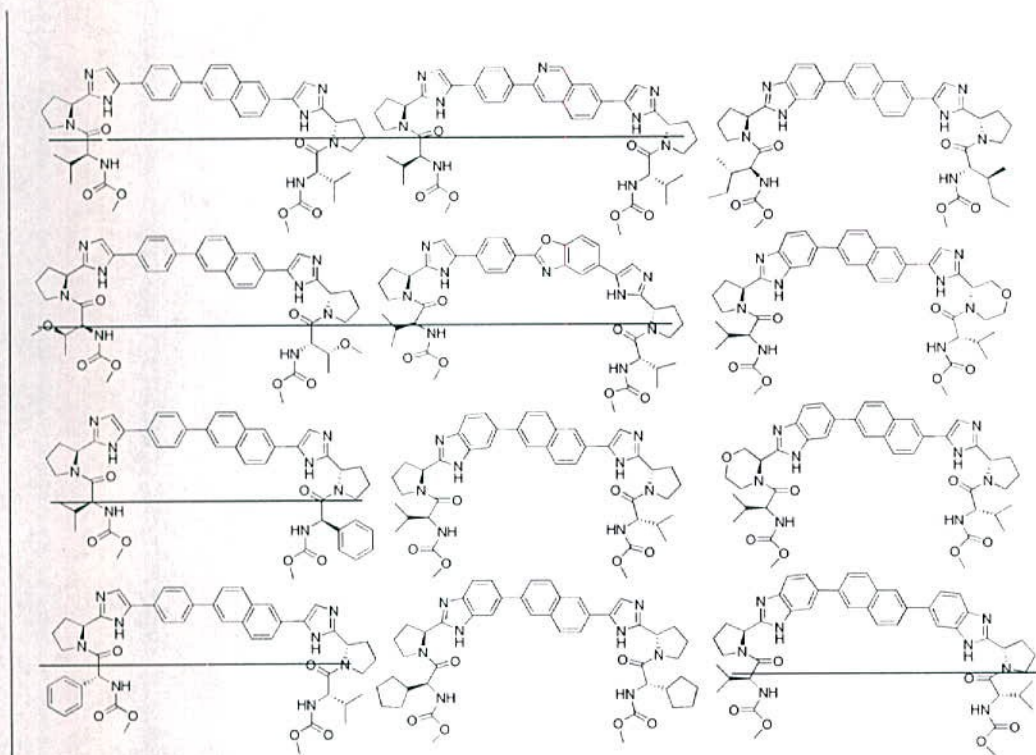
~~35. El compuesto según la reivindicación 34,~~
~~caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~
 ~~$-C(O)-(CR^4)_n-NR^5-C(O)-O-R^6$.~~

~~36. El compuesto según la reivindicación 1,~~
~~caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~
 ~~$-C(O)-(CR^4)_4-R^6$.~~

~~37. Una composición farmacéutica que comprende~~
~~un compuesto según la reivindicación 1.~~

~~1938. Un compuesto según la reivindicación 1,~~
~~seleccionado del grupo que consiste de~~

Field Code Changed
Field Code Changed



2037. Una composicion farmacéutica que comprende un
compuesto según las reivindicaciones 1 - 19.

Formatted: Not Strikethrough