

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

03/123
1
408
World Trade Center – Torre C
Calle 100 No. 8A-55, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 638-6200
Fax +57 1 638-6201
Nit 830 122 870-6
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 030/9615 00000002

Folios: 72

Fecha (AMD): 2003-12-19 09:59:57

Tramite : 011 PDI-PATENT 3/9 FASE NACI 444 REMUESTA
Dependencia: PDI-DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 03.079.613

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS
ESPIROCICLICOS NUEVOS Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA-7".

Solicitante: WARNER-LAMBERT
COMPANY LLC

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 316, DE FECHA 31 DE
OCTUBRE DE 2003, OFICIO No. 09542**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, la traducción de la totalidad del Examen Preliminar Internacional, según lo previsto en el Art. 36.2.b del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, en concordancia con el Art. 39 de la Decisión 486.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

Aprovecho la presente oportunidad para adjuntar un nuevo poder expedido por mi representada, e igualmente poner en conocimiento del Despacho mi cambio de oficinas, por lo que de ahora en adelante, recibiré notificaciones en la Calle 100 No. 8A-55 Torre C, Piso 10, World Trade Center, o en la secretaría de ese Despacho.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
cc. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Traducción Examen Preliminar Internacional.
Documento de Cesión.
Nuevo Poder.

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá compareció

Quien exhibió la C.C. No

expedida en

y declaró que la firma y huella que acompaña en
el presente memorial son suyas y que en
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Santafé de Bogotá

Firma del Notario

Autorizó la diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

14 NOV 2003

REPUBLICA DE COLOMB.
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

SA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: 018318 (A475) TP
No. de Solicitud Internacional: PCT /EP02/03594
Fecha de presentación internacional: 18/03/2002
Fecha de prioridad: 21/03/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07D239/70
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

X Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de un total 35 de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. X Base para el reporte
- II. Prioridad
- III. X Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración razonada según artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 11/10/2002
Fecha de elaboración de este reporte: 23/05/2003

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

v
411

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel 49 89 23 99 – 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Mathys, E
Tel: +49 89 2399 2132.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-149 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-33 tal como se recibió en 25/02/2003 con carta de 21/02/2003

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: ,el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito

8

412

- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c): (Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunta a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones No. 30, 31.

puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones 30, 31 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja anexa

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos., están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos., están tan inadecuadamente soportadas por la descripción que ninguna opinión significativa pudo ser formulada.

☐ ningún reporte de búsqueda internacional ha sido establecido para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o aminoácidas no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan cada declaración

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-33
 No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (NI) Si: Reivindicaciones
 No: Reivindicaciones 1-33

Aplicación Industrial (AI) Si: Reivindicaciones 1-29, 32, 33
 No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones
 ver hoja anexa

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03594

Item III

Las reivindicaciones 30 y 31 se relacionan con el tema, considerado por esta Autoridad, cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT.

Consecuentemente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial del tema de estas reivindicaciones (ver Artículo 34(4)(a)(i) del PCT, También Ítem V).

Item V

Los presentes compuestos (ej. Formula (II) en caso $Y = NH$ y $Z^1 = NH_2$) difieren de aquellos divulgados por (D1) WO-A-97/14686 sobre la posición del espiro-ciclo, y de aquellos divulgados por (D2) WO-A-00/66560 por tener saturada la parte hetero del condensado (D3) JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, vol. 8, 1984, páginas 1863-8 no divulga ningún espirociclo.

Nivel Inventivo

Los presentes compuestos (ej. Formula (II) en el caso $Y = NH$ y $Z^1 = NH_2$) substancialmente solamente difieren de aquellos útiles en el tratamiento de los mismos trastornos divulgados por D1 (ver ej., reivindicación 10 y página 34) sobre la posición del espirociclo. Esta variación es considerada una medida obvia para resolver el problema de proporcionar alternativas a los compuestos conocidos (la expectativa podría ser verificada con unas pocas pruebas comunes), más aún cuando D2 ya divulga la presente posición para compuestos similares, es decir también siendo (como los presentes) útiles en el tratamiento de cánceres (ej., reivindicación 20 con la presente solicitud 29 (última indicación en línea 26 página 32)). El alto grado de predicción considerado posible en este campo es ilustrado por el Solicitante mismo mediante el alcance extremadamente amplio considerando por ejemplo, los espirociclos sin soporte adecuado mediante datos de actividad específicos para un número representativo de compuestos, cuyas generalizaciones rechazan la afirmación acerca de que se esperaba que variaciones estructurales menores produjeran una pérdida de actividad del compuesto modificado.

Por consiguiente, el presente tema no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

La anterior objeción de nivel inventivo podría ser superada si se demostrara que los presentes compuestos exhibieran propiedades inesperadas (es decir, inesperadamente resolver un problema aún no resuelto) cuando se comparan con compuestos según el anterior estado de la técnica mencionado siendo idéntico excepto por la diferencia antes mencionada.

Se señaló en este contexto que solamente efectos terapéuticos (y no un mecanismo diferente supuesto) pueden ser relevantes para establecer un nivel inventivo y que un efecto terapéutico que eventualmente establece un nivel inventivo se debe extender a la totalidad del alcance reivindicado.

Aplicación Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 30 y 31 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Miembros PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no considera reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico

8

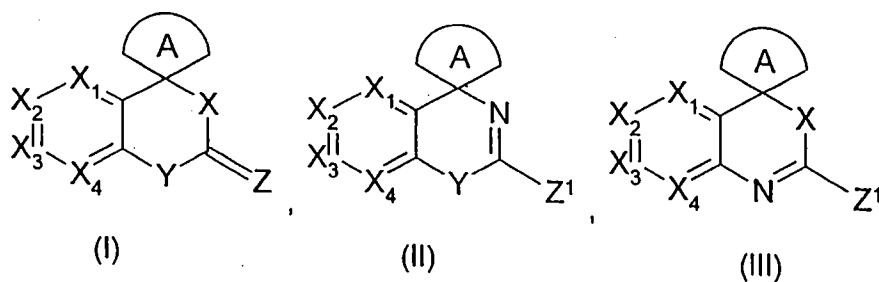
415

como industrialmente aplicables, pero permite reivindicaciones para un compuesto conocido para utilizar primero en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Compuestos caracterizados porque tienen las fórmulas (I), (II) o (III):



en donde:

- a) X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:
 - N, siempre que no más de dos de los grupos X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representen simultáneamente un átomo de nitrógeno, o

- $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de:

- Q_1 , o
- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos Q_2 ;
- el grupo X^5-R^5 en donde,
 - X^5 se selecciona de:
 - un solo enlace,

417

- alquileo inferior, alquienilo inferior o alquinilo inferior, optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, los átomos de carbono de estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de SR⁶, OR⁶, NR⁶R⁷, =O, =S, o =N-R⁶ en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y
 - R⁵ se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquienilo optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, o un grupo bicíclico, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q₃, heteroarilo o alquilo inferior optativamente sustituido con Q₃;
- en donde Q₁, Q₂, Q₃ son iguales o diferentes y se seleccionan de

- hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, SO₃H, P(=O)(OH)₂
- OR², OC(=O)R², C(=O)OR², SR², S(=O)R², C(=O)-NH-SO₂-CH₃, NR³R⁴, Q-R², Q-NR³R⁴, NR²-Q-NR³R⁴ o NR³-Q-R² en donde Q se selecciona de C(=NR), C(=O), C(=S) o SO₂,

R se selecciona de hidrógeno, CN o SO_2NH_2 o alquilo inferior y R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno,
- alquilo inferior optativamente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$, $\text{Q}_4\text{-arilo}$, $\text{Q}_4\text{-heteroarilo}$, $\text{Q}_4\text{-cicloalquilo}$ optativamente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 o N, o $\text{Q}_4\text{-cicloalqueno}$ optativamente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 o N, en donde

Q_4 se selecciona de $(\text{CH}_2)_n$, alquilo inferior interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O, S, o N, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son optativamente sustituidos con alquilo inferior, OR' , o $\text{NR}'\text{R}''$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

- n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4:

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de alquilo inferior, halógeno, CN, SO_3H , SO_2CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$, CF_3 , OR^6 , COOR^6 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, NR^6 , R^7 , $\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6$, R^7 , SO_2NR^6 , R^7 , en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se

seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de OR, COOR, o NRR^8 en donde R y R^8 son hidrógeno o alquilo inferior y

- R^6 y R^7 , y/o, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 o N, y que puede ser sustituido con

- $(\text{CH}_2)_n\text{-Q}_5$, en donde n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3 y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o,

- un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ o COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de

- H o

- alquilo inferior optativamente sustituido con OR o COOR en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N; o

- cuando X_1 y X_2 ambos representan $C-R^1$, los 2 sustituyentes R^1 pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y optativamente un segundo heteroátomo seleccionado de O, S o N;

b) X es O ó NR^9 , en donde R^9 se selecciona de

- hidrógeno, CN, OH, NH_2 ,
- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos compuestos son no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, arilo, heteroarilo, OR^{10} , $COOR^{10}$ o $NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

c) Y se selecciona de O, S o $N-R^{12}$, en donde R^{12} se selecciona de:

- hidrógeno, CN, OH, NH_2 ,
- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N,

cicloalquenilo optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, arilo, heteroarilo, OR¹⁰, COOR¹⁰ o NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

d) Z se elige de CH-NO₂, O, S o NR¹³ en donde R¹³ se selecciona de:

- hidrógeno, CN, OH, NH₂, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquenilo optativamente interrumpidos con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, C(=O)R¹⁴, C(=O)NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁴, o,
- alquilo inferior, no sustituido o sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de OR¹⁴, COOR¹⁰ o NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo inferior, o, R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos de O, S o N, y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o

- cuando Y es N-R¹² y Z es N-R¹³, pueden formar juntos un grupo -CH=N- o un grupo -C=C-,

- cuando X es $N-R^9$ y Z es $N-R^{13}$, R^9 y R^{13} pueden formar juntos un grupo $-CH=N-$ o un grupo $-C=C-$;

e) Z^1 se elige de H, CH_3 o $NR^{16}R^{17}$ en donde R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes y se seleccionan de:

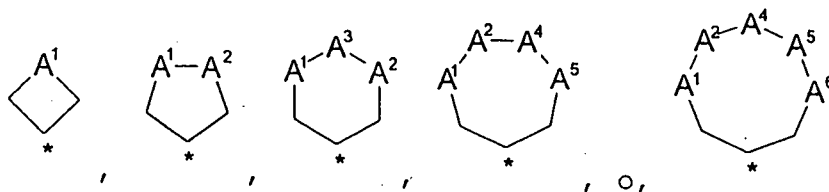
- hidrógeno, CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO_2 o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO_2 o N, $C(=O)R^{14}$, $C(=O)NR^{14}R^{15}$, OR^{14} , o,

- alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de OR^{14} , $COOR^{14}$ o $NR^{14}R^{15}$,

R^{14} y R^{15} se eligen de hidrógeno o alquilo inferior y

R^{14} y R^{15} , y/o, R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos elegidos de O, S o N, y que puede ser sustituido con un alquilo inferior;

f) A es un ciclo elegido de:



en donde

- A^1 , A^2 , A^4 , A^5 y A^6 son iguales o diferentes y se seleccionan de O, S, C, C(=O), SO, SO₂ o N-R¹⁸ en donde R¹⁸ se selecciona de:
 - hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno optativamente interrumpidos con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N,
 - alquilo inferior no sustituido o sustituido con arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, CN, NR¹⁹R²⁰, C(=O)NR¹⁹R²⁰, OR¹⁹, C(=O)R¹⁹ o C(=O)OR¹⁹ en donde R¹⁹ y R²⁰ son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;
 - A^3 se selecciona de O, S, C, C(=O), SO, SO₂ o N-R¹⁸ cuando A^1 y/o A^2 son C(=O) o cuando Y es O o S, en donde R¹⁸ es lo definido anteriormente;
- * representa el átomo de carbono que se comparte entre el ciclo A y el ciclo de la cadena principal que contiene X y/o Y;
- cada átomo de carbono del ciclo A es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos, idénticos o diferentes,

27

424

selecccionados de alquilo inferior optativamente sustituido con OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ o $CONR^{21}R^{22}$, haloalquilo inferior, CN, F, =O, $SO_2NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , SR^{19} , $C(=O)OR^{19}$, $C(=O)NR^{19}R^{20}$ o $NR^{19}R^{20}$ en donde R^{19} y R^{20} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ o $CONR^{21}R^{22}$ en donde R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y R^{19} y R^{20} , y/o, R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

- 2 átomos del ciclo A, que no son adyacente, pueden ser unidos por una cadena de 2, 3 o 4 átomos de carbono que puede ser interrumpida con 1 heteroátomo elegido de O, S o N;

siempre que:

- no más de dos de los grupos A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 simultáneamente representen un heteroátomo;
- el ciclo A no contengan más de 2 átomos de carbono en un estado de hibridación sp^2 ;
- cuando X es O, X_2 no es $C-R^1$ en donde R^1 es
 - un tienilo sustituido con CN o con CN y CH_3 ,
 - un fenilo sustituido con CN, Cl, NO_2 o CN y F,
 - Br,
 - F;

o sus formas tautoméricas, sus formas racémicas o sus isómeros y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

se entiende que,

alquilo inferior y alquilenio inferior denotan cadenas de carbonos rectas o ramificadas que poseen desde 1 a 6 átomos de carbono;

alquenilo inferior y alquenileno inferior denotan radicales hidrocarburo rectos o ramificados que poseen desde 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble;

alquinilo inferior y alquinileno inferior denotan radicales hidrocarburo rectos o ramificados que poseen desde 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple;

haloalquilo inferior incluye un alquilo inferior como se definió anteriormente, sustituido con uno o varios halógenos;

arilo se refiere a un carbociclo aromático que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono; heteroarilo denota un ciclo aromático, que tiene desde 5 a 10 átomos de anillo, de los cuales desde 1 a 4 son independientemente seleccionados de el grupo consistente en O, S, y N;

El anillo heterocíclico incluye heteroarilo como se definió anteriormente y cicloalquilo o cicloalquenilo interrumpido con, 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂, o N;

Un grupo bicíclico denota dos ciclos, los cuales son iguales o diferentes, y se seleccionan de arilo, anillo heterocíclico, cicloalquilo o cicloalquenilo, fusionados juntos para formar dicho grupo bicíclico.

2. Un compuesto de la fórmula (II) o (III) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a) X₁, X₂ y X₃ son iguales o diferentes y son C-R¹, en donde R¹ se selecciona de:

- hidrógeno, halógeno, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, OR², SR², NR²R³, COR², COOR², CONR²R³, SO₂CH₃, SO₂NR²R³ en donde R² y R³ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con halógeno, CN, SO₃H, OR⁶, COOR⁶, NR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷ o C(=O)NR⁶R⁷ en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y

18
425

R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros

- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, OR^2 , $COOR^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ o $C(=O)NR^3R^4$ en donde R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

- el grupo X^5-R^5 en donde
 - X^5 se selecciona de alqueno inferior o un solo enlace y
 - R^5 se selecciona de fenilo, piridilo o indolilo,
 estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q_3 , heteroarilo o alquilo inferior optativamente sustituido con Q_3 en donde Q_3 se selecciona de:

- halógeno, CN, SO_3H , NO_2 , CF_3 , OR^2 , $OC(=O)R^2$, $C(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, $NH-C(=O)R^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ o $C(=O)NR^3R^4$ en donde R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno, alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, OR^6 , $COOR^6$ o NR^6R^7 en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior y
- R^6 y R^7 , y/o, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, y pueden ser sustituidos con

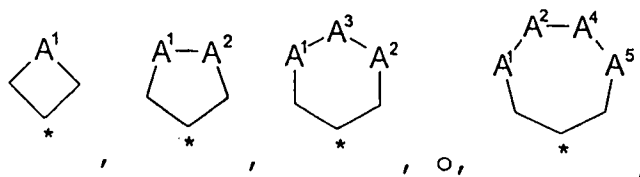
- un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que pueden ser sustituidos con un alquilo inferior o
 - un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ o $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de
 - H, o,
 - alquilo inferior optativamente sustituido con OR o $COOR$ en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y, R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N;
- b) X_4 es $C-R^1$ en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , SO_2CH_3 , SO_3H , CH_3 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;
- c) X es NH;
- d) Y es NH;
- e) Z^1 se elige de $NR^{16}R^{17}$ en donde R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes y se seleccionan de:
- hidrógeno, CN, $C(=O)R^{14}$, $(C=O)NR^{14}R^{15}$, OR^{14} ,

- alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de OR^{14} o $NR^{14}R^{15}$,

R^{14} y R^{15} se eligen de hidrógeno o alquilo inferior, y

R^{14} y R^{15} , y/o, R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, y que pueden ser sustituidos con un alquilo inferior;

f) A es un ciclo elegido de:



en donde

- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 son iguales o diferentes y se seleccionan de:
 - un átomo de carbono, no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo inferior, OH o F, o,
 - un átomo oxígeno;
- * representa el átomo de carbono que es compartido entre el ciclo A y el ciclo de la cadena principal que contiene X y/o Y;
- 2 átomos del ciclo A, que no son adyacentes, pueden estar unidos por una cadena de 2, 3 o 4 átomos de carbono,

siempre que:

no más de uno de los grupos A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 simultáneamente representa un átomo de oxígeno.

3.) Un compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X , Y , Z y A son lo definido en la reivindicación 1.

4.) Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

a) X_1 , X_2 y X_3 son iguales o diferentes y son $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de:

- hidrógeno, halógeno, CN , SO_3H , NO_2 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , COR^2 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$, SO_2CH_3 , $SO_2NR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con halógeno, CN , OR^6 , $COOR^6$, NR^6R^7 , $SO_2NR^6R^7$ o $C(=O)NR^6R^7$ en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y

R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros

- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, CN , SO_3H , OR^2 , $COOR^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ o $C(=O)NR^3R^4$ en donde R^2 , R^3 y R^4 son iguales o

diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

- el grupo X^5-R^5 en donde

- X^5 se selecciona de alquileo inferior o un solo enlace y

- R^5 se selecciona de fenilo, piridilo o indolilo,

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q_3 , heteroarilo o alquilo inferior optativamente sustituido con Q_3 en donde Q_3 se selecciona de:

- halógeno, CN, SO_3H , NO_2 , CF_3 , OR^2 , $OC(=O)R^2$, $C(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, $NH-C(=O)R^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ o $C(=O)NR^3R^4$ en donde R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno, alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, OR^6 , $COOR^6$ o NR^6R^7 en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior y

- R^6 y R^7 , y/o, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno

o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, y pueden ser sustituidos con

- un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que pueden ser sustituidos con un alquilo inferior o

- un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ o $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de

- H, o,

- alquilo inferior optativamente sustituido con OR o $COOR$ en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y, R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N;

b) X_4 es $C-R^1$ en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , SO_2CH_3 , SO_3H , CH_3 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

c) X es NH;

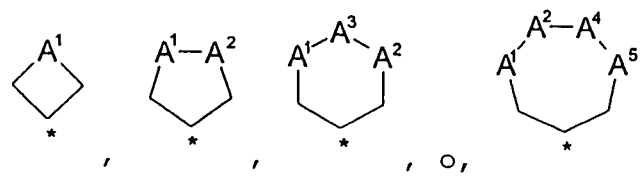
d) Y es NH;

e) Z se elige de O, S o NR^{13} en donde R^{13} es hidrógeno o CN;

f) A es un ciclo elegido de:

25

432



en donde

- A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 son iguales o diferentes y se seleccionan de:
 - un átomo de carbono, no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo inferior, OH o F, o,
 - un átomo oxígeno;
- * representa el átomo de carbono que es compartido entre el ciclo A y el ciclo de la cadena principal que contiene X y/o Y;
- 2 átomos del ciclo A, que no son adyacentes, pueden estar unidos por una cadena de 2, 3 o 4 átomos de carbono, siempre que:
 - no más de uno de los grupos A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 simultáneamente representan un átomo de oxígeno.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X_1, X_2, X_3 y X_4 son iguales o diferentes y son $-C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de:

- Q_1 , o

- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 grupos Q_2 ;

- el grupo X^5-R^5 en donde,

- X^5 se selecciona de:

- un solo enlace,

- alquileo inferior, optativamente interrumpido con 1 heteroátomo elegidos de O, S y N,

- R^5 se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con $C(=O)$ o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con $C(=O)$ o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, o un grupo bicíclico, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q_3 , heteroarilo o alquilo inferior optativamente sustituido con Q_3 ;

en donde Q_1 , Q_2 , Q_3 son iguales o diferentes y se seleccionan de

- hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , SO_3H ,

$-OR^2$, $OC(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, SR^2 , $S(=O)R^2$, $C(=O)NH-SO_2-CH_3$, NR^3R^4 , $Q-R^2$, $Q-NR^3R^4$, $NR^2-Q-NR^3R^4$ o NR^3-Q-R^2 en donde Q se selecciona de $C(=NR)$, $C(=O)$, $C(=S)$ o SO_2 , R se

selecciona de hidrógeno o alquilo inferior y R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno,
- alquilo inferior optativamente interrumpido con $C(=O)$, Q_4 -arilo, Q_4 -heteroarilo, Q_4 -cicloalquilo optativamente interrumpido con $C(=O)$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, o Q_4 -cicloalquenilo optativamente interrumpido con $C(=O)$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, en donde
- Q_4 se selecciona de $(CH_2)_n$, alquilo inferior interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O, S o N, alquenilo inferior o alquinilo inferior, estos grupos son optativamente sustituidos con alquilo inferior, OR' , o $NR'R''$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;
- n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados de alquilo inferior, halógeno, CN, CH_3 , SO_3H , SO_2CH_3 , CF_3 , $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR^6 , $COOR^6$, $C(=O)R^6$, NR^6R^7 , $C(=O)NR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con uno o dos grupos

435

seleccionados de OR, COOR, o NRR^8 en donde R y R^8 son hidrógeno o alquilo inferior y

- R^6 y R^7 , y/o, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que pueden contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 o N, y que puede ser sustituido con

- $(\text{CH}_2)_n\text{-Q}_5$, en donde n es un número entero de 0, 1, 2 y 3 y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o,

- un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ o COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de

- H o

- alquilo inferior optativamente sustituido con OR o COOR en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son iguales o diferentes y son $-C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de:

- Q_1 , o
- alquilo inferior o alquinilo inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de flúor, OR^3 , $COOR^3$ o NR^3R^4 en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;
 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar también un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O o N;
- el grupo X^5-R^5 en donde X^5 es un solo enlace y R^5 se selecciona de arilo, heteroarilo, o un grupo bicíclico, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q_3 ,
en donde Q_1 y Q_3 son iguales o diferentes y se seleccionan de
 - hidrógeno, halógeno, CN, alquilo inferior,
 - OR^2 , $C(=O)OR^2$, NR^3R^4 , $C(=O)NR^3R^4$ o $SO_2NR^3R^4$ en donde R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:
 - hidrógeno,
 - alquilo inferior, Q_4 -heterorilo en donde Q_4 es seleccionado de alquilo inferior interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O, S o N y $(CH_2)_n$ en donde n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados de alquilo inferior, CN, SO₃H, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, OR⁶, COOR⁶ o NR⁶ R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de OR, COOR, o NRR⁸ en donde R y R⁸ son hidrógeno o alquilo inferior, y,

- R⁶ y R⁷, y/o, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O o N, y que puede ser sustituido con
 - un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o
 - un alquilo inferior optativamente sustituido con OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' o COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de
 - H, o,
 - alquilo inferior optativamente sustituido con OR o COOR en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O o N.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque X_1 es $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de

- hidrógeno, halógeno, OR^2 , COR^2 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de

- hidrógeno,

- alquilo inferior, Q_4 -arilo, Q_4 -heteroarilo, Q_4 -cicloalquilo optativamente interrumpido con $C(=O)$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, o N, o Q_4 -cicloalquenilo optativamente sustituido con $C(=O)$ o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S o N, en donde

- Q_4 se selecciona de $(CH_2)_n$, alquilo inferior interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O, S o N, alquenilo inferior o alquinilo inferior;

- n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; estos grupos son no sustituidos o sustituidos con alquilo inferior, CN, OR^6 , SO_3H , SO_2CH_3 , $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, $CONR^6R^7$, $COOR^6$, COR^6 o NR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, optativamente sustituido con NH_2 , $COOH$, OH ;

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con

- $(CH_2)_n-Q_5$, en donde n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3, y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o
- COR' o alquilo inferior optativamente sustituido con OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' o COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;
- alquilo inferior optativamente sustituido con CN, SO_3H , OR^3 , NR^3R^4 , $COOR^3$ o $CONR^3R^4$ en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan de
 - hidrógeno y
 - alquilo inferior optativamente sustituido con OH, COOH o NH_2
- el grupo X^5-R^5 en donde X^5 es un alquilenos inferior optativamente interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O y N y R^5 se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2, o 3 heteroátomos elegidos de O, S o N y cicloalqueno optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2, o 3 heteroátomos elegidos de O, S o N, estos grupos son OR^3 o $COOR^3$ no sustituidos o sustituidos en donde R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior;

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O o N, y que puede ser sustituido con

- $(CH_2)_n-Q_5$, en donde n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3, y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o
- $C(=O)-R'$ o un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ o $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior.

(8.) Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque X_1 es $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno o OR^2 en donde R^2 se selecciona de

- hidrógeno,
- alquilo inferior, no sustituido o sustituido con CN, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR^6 , SO_3H , $COOR^6$ o NR^6R^7 ;
- Q4-oxadiazol, Q4-tetrazol, Q4-morfolina, Q4-furano, Q4-isoxazol, en donde Q4 es seleccionado de alquilo inferior interrumpido con un heteroátomo seleccionado de O, S, N y $(CH_2)_n$ en donde n es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con CH_3 , OR^6 o COOR^6 , en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con NH_2 y COOH .

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 y 8, caracterizado porque X_2 es C-R^1 , en donde R^1 es $\text{X}^5\text{-R}^5$, en donde

- X^5 es un solo enlace

- R^5 es fenilo o piridilo,

- optativamente sustituido con un alquilo inferior y
- sustituido con $\text{C(=O)NR}^3\text{R}^4$ en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O) , SO_2 o N, y que puede ser sustituido con

- un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o
- un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C(=O)NR}'\text{R}''$ o COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de

- H, o

- alquilo inferior optativamente sustituido con OR o COOR en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es $C-R^1$ en donde R^1 es hidrógeno mientras los otros son idénticos o diferentes y son $C-R^1$ en donde R^1 es otro diferente de hidrógeno.

11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque X^3 es $C-R^1$ en donde R^1 es hidrógeno.

12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizado porque X_3 es $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de:

- hidrógeno o halógeno, o
- X^5-R^5 en donde R^5 es un solo enlace y R^5 es arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de halógeno, CN, CF_3 , SO_2Me , OR^2 , $COOR^2$, NR^2R^3 , $SO_2NR^2R^3$ y $CONR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque X_3 es $C-R^1$, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno o halógeno.
14. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, caracterizado porque X_4 es $C-R^1$ en donde R^1 se selecciona de
- hidrógeno, halógeno, CF_3 , O-alquilo inferior, $COOR^2$ o
 - alquilo inferior optativamente sustituido con OR^2 , $COOR^2$ o $SO_2NR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior.
15. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, caracterizado porque X es NH.
16. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, caracterizado porque Y es NH.
17. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, caracterizado porque Z es O o N-CN.
18. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17, caracterizado porque Z es O.

- (19.) Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 18, caracterizado porque A se selecciona de ciclohexilo o cicloheptilo, optativamente interrumpido con $C(=O)$ o O , y no sustituido o sustituido con CH_3 , OH o OCH_3 .
- (20.) Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 19, caracterizado porque A se selecciona de ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido.
- (21.) Un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque cuando X_2 es $C-R^1$ y R^1 es X^5-R^5 , entonces X^5 no es un solo enlace.
- (22.) Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo formado por:
- Espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
- 6'-Metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
- Espiro[cicloheptano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
- 7'-Metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

6'-Fenilespiro[cicloheptano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

8'-Metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

8'-Cloroespíro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

7'-cloroespíro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

5'-cloroespíro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

8'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

6'-cloroespíro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

8'-bromoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

8'-fluoroespíro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

6'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

2' (1'H)-ona,

5',8'-dicloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-

dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

6',7'-dicloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-

dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
5',6'-dicloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-fenilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
8'-yodoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
8'-Bromoespiro[ciclobutano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
8'-Bromoespiro[cicloheptano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
8'-Bromo-4-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Bromoespiro[biciclo[3,2,1]octano-2-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6',8'-dicloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona
8'-cloro-6'-yodoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-fenilespiro[cicloheptano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-fenilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-

dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(3-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(4-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-(4-carboxifenil)-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-(3-carboxifenil)-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(1H-indol-5il)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(2-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(3-dimetilamino-prop-1-inil)espiro[ciclohexano-
1-4'-(3',4'-dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(3-metilamino-prop-1-inil)espiro[ciclohexano-1-
4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(3-N-dimetilamino-propilcarboxamido)fenil]-
espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-

211

448

ona,

8'-cloro-6'-[4-(2-N-dimetilamino-etilcarboxamido)fenil]-
espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-
ona,

8'-cloro-6'-[3-(3-N-dimetilamino-propilcarboxamido)fenil]-
espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-
ona,

8'-cloro-6'-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]espiro-
[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[3-(2-N-dimetilamino-
etilcarboxamido)fenil]espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2'(1'H)-tiona

8'-Cloro-2'-cianoiminoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolina

8'-Cloro-2'-metoxiiminoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolina,

8'-Cloro-2'-dimetilaminoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolina],

8'-Cloro-1'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-1'-(etoxicarbonilmetil)espiro[ciclohexano-1-4'-
(3',4'-dihidro)-quinazolin]-2'(1'H)-ona,

112

449

8'-Cloro-3'-metilespro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-
carbonil) fenil]espro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-
carbonil)-fenil]espro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-
carbonil)-fenil]espro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-piperazin-1-
carbonil)-fenil]espro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
9'-Cloroespro[ciclohexano-1-5'-(5',10'-dihidro)]-
imidazo[2,1-b]quinazolina
9'-Cloroespro[ciclohexano-1-5'-(5',10'-dihidro)]-
[1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolina,
9'-Cloroespro[ciclohexano-1-5'-(4',5'-dihidro)]-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina,
Espro[ciclohexano-1-9'-(8',9'-dihidro)-pirazolo[4',3'-
f]quinazolin]-7' (6'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metoxiespro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-one,

H3
450

5',8'-difluoroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-6'-(morfolin-4-il)metilespiro[ciclohexano-1-4'-(
3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-hidroxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-hidroxi-6'-yodo-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-6'-yodo-5'-metoxi-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-6'-ciano-5'-metoxi-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-(4-morfolino)etoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(
3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-dimetilaminoetoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(
3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(2-aminoetoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-(metilamino)etoxi]-espiro[ciclohexano-1-4'-(
3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(
3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

451

8'-Cloro-5'-[3-dimetilaminopropoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-etoxicarbonilmetoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

5'-carboximetoxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

5'-carboxipropoxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-5'-(3-sulfopropoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(2-hidroxi-etoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(5-carboxi-furan-2-ilmetoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-cianometoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-
espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-
ona,

8'-Cloro-6'-yodo-5'-[2-dimetilamino-
etoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2'(1'H)-ona,

6'-(4-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[ciclohexano-1-
4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

6'-(3-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[ciclohexano-1-
4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[2-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-carbamoil-fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-
(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-((1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

216

453

8'-cloro-5'-metoxi-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil) fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8-Cloro-5-metoxiespiro[4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilamino-4-4'-(tetrahidro-piran-4'-ilo)],

8'-Trifluorometilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-Cloro-6'-cianometilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-(3-metilamino-2-hidroxi-propoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-Cloro-5'-[2-(etoxicarbonilmetil-amino)-etoxi]-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

Clorhidrato de 8'-Cloro-5'-[2-(carboximetil-amino)-etoxi]-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona.

8'-cloro-5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-cloro-5'-(2-[(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]etoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

23.) Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo formado por:

167
FS4

8'-bromoespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
5',8'-dicloroespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Bromoespiro[cicloheptano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-
2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-feniliespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(3-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(4-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-(4-carboxifenil)-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-(3-carboxifenil)-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(1H-indol-5il)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(2-piridil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-(3-dimetilamino-prop-1-inil)espiro[ciclohexano-
1-4'-(3',4'-dihidro)-quinazolin]-2' (1'H)-ona,

H8

455

8'-cloro-6'-(3-metilamino-prop-1-inil)espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(3-N-dimetilamino-propilcarboxamido)fenil]-espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(2-N-dimetilamino-etilcarboxamido)fenil]-espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[3-(3-N-dimetilamino-propilcarboxamido)fenil]-espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ons,

8'-cloro-6'-[3-(2-N-dimetilamino-etilcarboxamido)fenil]espiro-[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)fenil]espiro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-carbonil)-fenil]espiro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-

44
456

dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil)-fenil]espiro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-piperazin-1-carbonil)-fenil]espiro[-ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metilespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-hidroxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-6'-ciano-5'-metoxi-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-(4-morfolino)etoxi]espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
5'-carboximetoxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
5'-carboxipropoxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-5'-(3-sulfopropoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(2-hidroxi-etoxi)-espiro[ciclohexano-1-4'-

50

457

(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetoxy)-
espiro[ciclohexano-1-4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-
ona,
8'-Cloro-5'-(5-carboxi-furan-2-ilmetoxi)-espiro[ciclohexano-
1-4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-cianometoxiespiro[ciclohexano-1-4'-(3', 4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-espiro[ciclohexano-1-
4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-
espiro[ciclohexano-1-4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-
ona,
6'-(4-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[ciclohexano-1-
4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
6'-(3-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[ciclohexano-1-
4'-(3', 4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3', 4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(piperazin-1-
carbonil)fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-(3', 4'-
dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-carbamoil-fenil]espiro[ciclohexano-1-4'-

(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-cloro-6'-[4-((1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carbonil)fenil] espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-

dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona, y

Clorhidrato de 8'-Cloro-5'-[2-(carboximetil-amino)-etoxi]-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona.

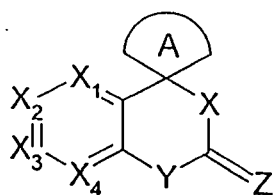
8'-cloro-5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-spiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

8'-cloro-5'-(2-[(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]etoxi)-spiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2' (1'H)-ona,

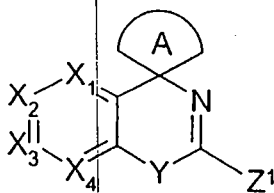
(24.) Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para usarse como un medicamento

(25.) Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en combinación con un portador apropiado.

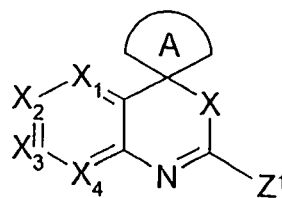
(26.) El uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III)



(I)



(II)



(III)

caracterizado porque:

a) X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

52
459

- N, siempre que no más de dos de los grupos X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representen simultáneamente un átomo de nitrógeno, o

-C-R¹, en donde R¹ se selecciona de:

- Q₁, o

- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos Q₂;

- el grupo X⁵-R⁵ en donde,

- X⁵ se selecciona de:

- un solo enlace,

- alqueno inferior, alqueno inferior o alquino inferior, optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, los átomos de carbono de estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de SR⁶, OR⁶, NR⁶R⁷, =O, =S, o =N-R⁶ en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y

- R⁵ se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O,

SB
460

S, S(=O), SO₂ o N, o un grupo bicíclico, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q₃, heteroarilo o alquilo inferior optativamente sustituido con Q₃; en donde Q₁, Q₂, Q₃ son iguales o diferentes y se seleccionan de

- hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, SO₃H, P(=O)(OH)₂
- OR², OC(=O)R², C(=O)OR², SR², S(=O)R², C(=O)-NH-SO₂-CH₃, NR³R⁴, Q-R², Q-NR³R⁴, NR²-Q-NR³R⁴ o NR³-Q-R² en donde Q se selecciona de C(=NR), C(=O), C(=S) o SO₂, R se selecciona de hidrógeno, CN o SO₂NH₂ o alquilo inferior y R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno,
- alquilo inferior optativamente interrumpido con C(=O), Q₄-arilo, Q₄-heteroarilo, Q₄-cicloalquilo optativamente interrumpido con C(=O) o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, o Q₄-cicloalqueno optativamente interrumpido con C(=O) o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, en donde

- Q₄ se selecciona de (CH₂)_n, alquilo inferior con un heteroátomo seleccionado de O, S o N, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son optativamente sustituidos con

SH
761

alquilo inferior, OR', o NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

- n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, CN, CH₃, SO₃H, SO₂CH₃, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, CF₃, OR⁶, COOR⁶, C(=O)R⁶, NR⁶ R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, C(=O)NR⁶ R⁷, SO₂NR⁶ R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de OR, COOR, o NRR⁸ en donde R y R⁸ son hidrógeno o alquilo inferior, y,

- R⁶ y R⁷, y/o, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O), SO₂ o N, y que puede ser sustituido con

- (CH₂)_n-Q₅, en donde n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3 y Q₅ es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o,

35

462

- un alquilo inferior optativamente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ o $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de
 - H o
 - alquilo inferior optativamente sustituido con OR o $COOR$ en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N; o
 - cuando X_1 y X_2 ambos representan $C-R^1$, los 2 sustituyentes R^1 pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y optativamente un segundo heteroátomo seleccionado de O, S o N;
- b) X es O, S o NR^9 , en donde R^9 se selecciona de
- hidrógeno, CN, OH, NH_2 ,
 - alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, arilo, heteroarilo, OR^{10} , $COOR^{10}$ o $NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} son

56
463

iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

c) Y se selecciona de O, S o N-R¹², en donde R¹² se selecciona de:

- hidrógeno, CN, OH, NH₂,
- alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, arilo, heteroarilo, OR¹⁰, COOR¹⁰ o NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

d) Z se elige de CH-NO₂, O, S o NR¹³ en donde R¹³ se selecciona de:

- hidrógeno, CN, OH, NH₂, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno optativamente interrumpidos con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, C(=O)R¹⁴, C(=O)NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁴, o,

- alquilo inferior, no sustituido o sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de OR^{14} , $COOR^{14}$ o $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo inferior, o, R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos de O, S o N, y que puede ser sustituido con un alquilo inferior o

- cuando Y es $N-R^{12}$ y Z es $N-R^{13}$, R^{12} y R^{13} pueden formar juntos un grupo $-CH=N-$ o un grupo $-C=C-$,
- cuando X es $N-R^9$ y Z es $N-R^{13}$, R^9 y R^{13} pueden formar juntos un grupo $-CH=N-$ o un grupo $-C=C-$;

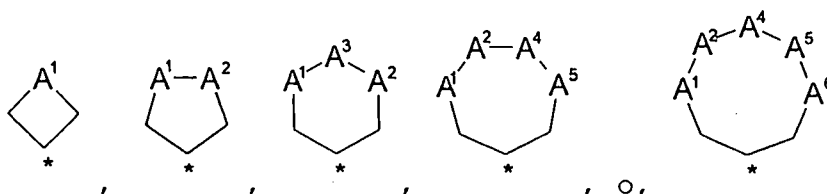
e) Z^1 se elige de H, CH_3 o $NR^{16}R^{17}$ en donde R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- hidrógeno, CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, cicloalqueno optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, $S(=O)$, SO_2 o N, $C(=O)R^{14}$, $C(=O)NR^{14}R^{15}$, OR^{14} , o,
- alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de OR^{14} , $COOR^{14}$ o $NR^{14}R^{15}$,
 R^{14} y R^{15} se eligen de hidrógeno o alquilo inferior, y,

58
465

R^{14} y R^{15} , y/o, R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos elegidos de O, S o N, y que puede ser sustituido con un alquilo inferior;

f) A es un ciclo elegido de:



en donde

- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 son iguales o diferentes y se seleccionan de O, S, C, C(=O), SO, SO₂ o N- R^{18} en donde R^{18} se selecciona de:
 - hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquenilo optativamente interrumpidos con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N,
 - alquilo inferior no sustituido o sustituido con arilo, heteroarilo, cicloalquilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquenilo optativamente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, CN, $NR^{19}R^{20}$, C(=O) $NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , C(=O) R^{19} o C(=O) OR^{19}

59

466

en donde R^{19} y R^{20} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

- * representa el átomo de carbono que se comparte entre el ciclo A y el ciclo de la cadena principal que contiene X y/o Y;
- cada átomo de carbono del ciclo A es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo inferior optativamente sustituido con OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ o $CONR^{21}R^{22}$, haloalquilo inferior, CN, F, =O, $SO_2NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , SR^{19} , $C(=O)OR^{19}$, $C(=O)NR^{19}R^{20}$ o $NR^{19}R^{20}$ en donde R^{19} y R^{20} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior optativamente sustituido con OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ o $CONR^{21}R^{22}$ en donde R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y R^{19} y R^{20} , y/o, R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;
- 2 átomos del ciclo A, que no son adyacente, pueden ser unidos por una cadena de 2, 3 o 4 átomos de carbono que puede ser interrumpida con 1 heteroátomo elegido de O, S o N;

siempre que no más de dos de los grupos A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 simultáneamente representen un heteroátomo;

o sus formas tautoméricas, sus formas racémicas o sus isómeros y

662
467

sus derivados farmacéuticamente aceptables,
se entiende que,

alquilo inferior y alquilenio inferior denotan cadenas de carbonos rectas o ramificadas que poseen desde 1 a 6 átomos de carbono;

Alquenilo inferior y alquenileno inferior denotan radicales hidrocarburo rectos o ramificados que poseen desde 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble; alquinilo inferior y alquinileno inferior denotan radicales hidrocarburo rectos o ramificados que poseen desde 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple; haloalquilo inferior incluye un alquilo inferior como se definió anteriormente, sustituido con uno o varios halógenos;

Arilo se refiere a un carbociclo aromático que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono; heteroarilo denota un ciclo aromático, que tiene desde 5 a 10 átomos de anillo, de los cuales desde 1 a 4 son independientemente seleccionados de el grupo consistente en O, S, y N;

El anillo heterocíclico incluye heteroarilo como se definió anteriormente y cicloalquilo o cicloalquenilo interrumpido con, 1, 2 o 3 hteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂, o N;

para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos para los cuales la tarapia con un inhibidor de PDE7 es relevante.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque dicho compuesto es un compuesto de la fórmula (I) en donde X₁, X₂, X₃, X₄, X, Y, Z y A son lo definido en la reivindicación 25.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado por la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de desórdenes para los cuales la terapia con un inhibidor de PDE7 es relevante.

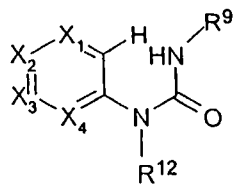
468

29.) El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, caracterizado porque el trastorno se selecciona de enfermedades relacionadas con las células T, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, alergia o enfermedad intestinal inflamatoria.

30.) Un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno para el cual la terapia con un inhibidor de PDE7 es relevante, caracterizado por que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

31.) Un método de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque el trastorno se selecciona de enfermedades relacionadas con las células T, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, alergia o enfermedad intestinal inflamatoria.

32.) Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y es N-R¹², X es N-R⁹ y Z es O, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una urea sustituida de la fórmula



en donde X₁, X₂, X₃, X₄, R₉ y R₁₂ son lo definido en la reivindicación 1, con una cetona cíclica de la fórmula

62

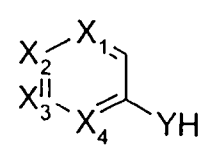
469



en donde A es lo definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula (I) y aislar dicho compuesto de la fórmula (I).

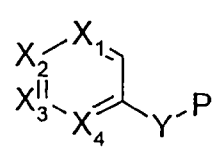
33. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , A y R^9 son lo definido en la reivindicación 1 e Y es O, S o NH, dicho método caracterizado porque comprende:

(1) hacer reaccionar un compuesto (2a)



(2a)

en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 son lo definido en la reivindicación 1 e Y es O, S o NH, con un grupo P-LG en donde P es un grupo protector y LG es un grupo saliente para obtener el compuesto (2b)

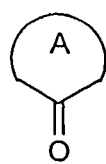


(2b)

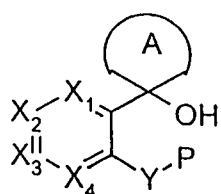
(2) hacer reaccionar el compuesto (2b) con R-Li en donde R es alquilo inferior y luego con una cetona de la fórmula

63

470

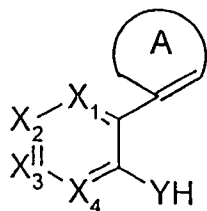


en donde A es lo definido en la reivindicación 1 para obtener el compuesto (2c)



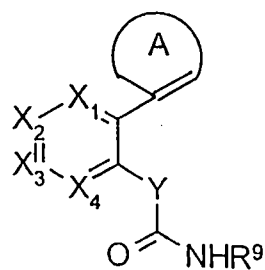
(2c)

(3) remover el grupo protector P en condiciones reductoras, en condiciones ácidas o en condiciones básicas para obtener el compuesto (2d)



(2d)

(4) hacer reaccionar el compuesto (2d) con un grupo $O=C=N-R^9$ en donde R^9 es lo definido en la reivindicación 1 para obtener el compuesto (2e)



(2e)

64
471

(5) hacer reaccionar el compuesto (2e) con un ácido para obtener dicho compuesto de la fórmula (I),

(6) aislar dicho compuesto de la fórmula (I).

65

472

Traducción Oficial No. 03-451

Efectuada el día 15 de octubre de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 de Febrero 11 de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN**PC18318A**

-CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por mi de **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en el 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil Mejora en **NUEVOS DERIVADOS ESPIROTRICÍCLICOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-7** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisario de Patentes de Colombia que


SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS

C. C. U. 1 773

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

expida dicha patente a **WARNER- LAMBERT COMPANY LLC** de conformidad con esta Cesión.

66
473

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra,

(Fdo) Patrick BERNARDELLI	/	Agosto 26 de 2003
(Fdo) Pierre DUCROT	/	Agosto 25 de 2003
(Fdo) Edwige LORTHIOIS	/	Septiembre 1 de 2003
(Fdo) Fabrice VERGNE	/	Septiembre 1 de 2003

Todos firmaron en Fresnes, Francia.

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 23 días del mes de septiembre de 2003.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por K. Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certificó

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / ING - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0133 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

- 62
474
5. En Londres
 6. El 24 de septiembre de 2003
 7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
 8. Bajo el Número **G254940**
 9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad
 10. Firmado por J. Johnson, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** a limited liability company organized and existing under the laws of the **State of Delaware, United States of America** whose full post office address is **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NEW SPIROTRICYCLIC DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE-7 INHIBITORS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

26/08/03

Fresnes, France - Patrick BERNARDELLI

25/08/03

Fresnes, France - Pierre DUCROT

01/09/03

Fresnes, France - Edwige LORTHIOIS

01/09/03

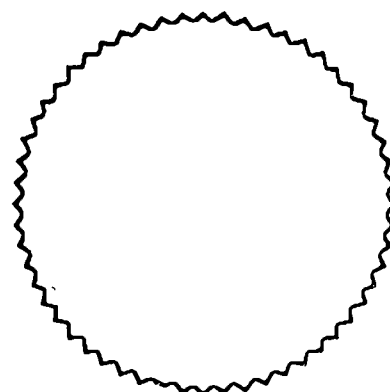
Fresnes, France - Fabrice VERGNE

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

23rd Day Of Sept 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **24 September 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G254940**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Johnson**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. ejerce funciones de Notario Público

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.

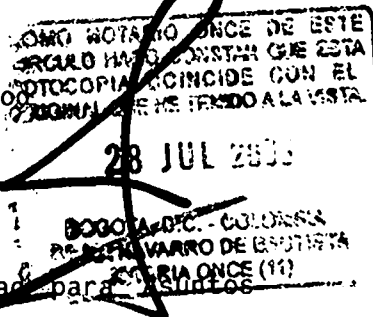
8. No. G210433

9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C



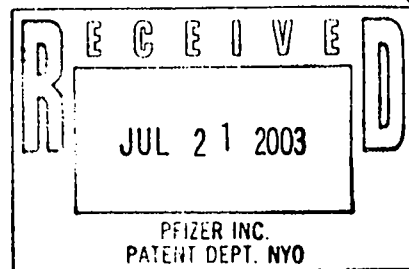
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 OCT 1999
Marlén Neira C.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC
domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Warner-Lambert Company LLC
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
DOCUMENTO CONSTA QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

24
478

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

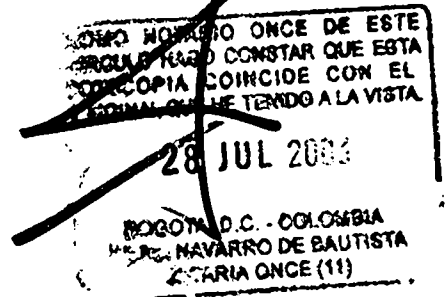
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



22
479

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

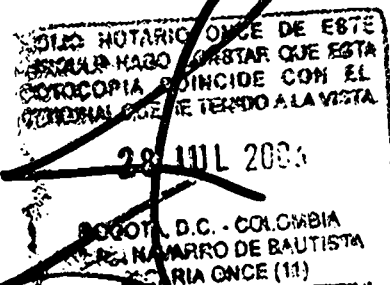
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State : Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° **03-79613**

Folio 480

Concepto Técnico N° 701

Clasificación Internacional de Patentes: **A61K 31/527**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202044

Bogotá D C, Septiembre 29 de 2004.

2020
Bogotá D C

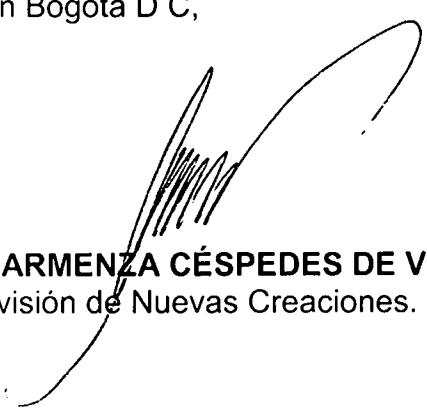
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA:	Radicación N°	03-79613
	Solicitud internacional	PCT/EP02/03594
	Fecha inicio fase nacional	21/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1514
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

29 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.