

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

EXPEDIENTE INDUSTRIA Y COMERCIO

Indicaciones: 04123-221 00000000

Folios: 1/

Fecha (ORA): 2005-05-04 17:09:49

Tramite: 1 011 111-ATENT 379 FINE NACI 444 RESPUESTA

Deposiciones: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente N° 04-123.221

Solicitud de Patente de Invención titulada:

**“DERIVADOS DE HETEROARILAMINA BENZOCONDENSADA DE TIENOPIRIDINAS
UTILES COMO AGENTES TERAPEUTICOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
QUE INCLUYEN A LOS MISMOS, Y METODOS PARA SU USO”.**

Solicitante: PFIZER INC.

RESPUESTA AL OFICIO N°. 11872 NOTIFICADO

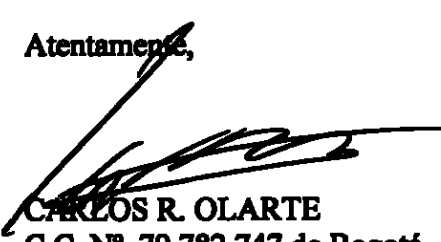
POR FIJACION EN LISTA No. 4, DE FECHA 14 DE ENERO DE 2005,

(EXAMEN DE FORMA)

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, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito aportar copia del Reporte del Examen Preliminar Internacional, junto con la correspondiente traducción de los anexos.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. N°. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Traducción del Examen Preliminar

433
P

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 14 de diciembre de 2004, MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de envío: 09.12.2004

Referencia del solicitante o representante: AG191

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/02393

Fecha de presentación internacional: 04.06.2003

Fecha de prioridad: 14.06.2002

Solicitante: PFIZER INC.et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.
2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.
3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

220
7434

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

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

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J.

Tel: + 49 89 2399-8048

437 435
4

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

Referencia del solicitante o representante: AG191
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/02393
Fecha de presentación internacional: 04.06.2003
Fecha de prioridad: 14.06.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D495/04
Solicitante: PFIZER INC. 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 8 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 7 hojas.

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

- I. X Base para el reporte
- II. _ Prioridad
- III. _ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. _ Falta de unidad inventiva
- V. X Declaración razonada según la regla 66.2(a) (ii) 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: 18.07.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 09.12.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Weisbrod, T
Tel: +49 89 2399-8931

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/02393

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:

1-182 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Noa.:

1-14 presentada vía fax el 11.11.2004

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
- ☐ 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:

438
S 436

☒ las reivindicaciones, Nos.: 15
☐ los dibujos, hojas:

5.X 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 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

Ver hoja adjunta

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-14
No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (NI) Si: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-14

Aplicación Industrial (AI) Si: Reivindicaciones 1-14
No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

235
437

445
438

REPORTE DE EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR-HOJA SEPARADA

Solicitud internacional No. PCT/IB 03/02393

Con relación al Ítem I.

Base de la opinión

1. Con su FAX del 11.11.2004, el solicitante ha presentado las reivindicaciones 1-14 corregidas. En las reivindicaciones 1, 6 y 8-14 corregidas, se han eliminado las referencias a las prodrogas y a los metabolitos. Las reivindicaciones 14 y 15 corregidas se basan en las reivindicaciones originales 12-15 y en la página 12, líneas 16-25, de la descripción. La reivindicación original 13 ha sido eliminada. Estas correcciones cumplen con el Artículo 34(2)(b) del PCT.

Sin embargo, tal y como se presentó la solicitud, no se pueden hallar en ella las bases para los valores (R^{14})

C_{3-10} cicloalquilo y C_{1-8} alquil- C_{3-10} cicloalquilo en las reivindicaciones 1, 6 y 8 corregidas; contrario a los requisitos del Artículo 34(2)(b) PCT. En este contexto, se anota que el solicitante no indicó claramente la ubicación de los lugares en la solicitud original, la cual soportaría éstas correcciones, contrario a lo que ha sido solicitado en la opinión escrita. Además, se le recuerda al solicitante que las generalizaciones de los ejemplos no cumplen con los requisitos del Artículo 34(2)(b) del PCT. Por consiguiente, el presente informe se estableció como si las correcciones sujetas a objeción no se hubieran realizado.

Además, en su FAX, el solicitante pidió correcciones a la descripción. Sin embargo, las correcciones deben realizarse mediante el registro en las hojas de corrección y no se puede solicitar que la Autoridad Internacional de Examen Preliminar las introduzca. En consecuencia, las correcciones solicitadas no fueron consideradas en el presente reporte.

2. La solicitud se dirige ahora a
 - (i) tienopiridinas (I) (reivindicaciones 1-5 y 9)
 - (ii) tienopiridinas (II) (reivindicaciones 6-7)
 - (iii) tienopiridinas (IV) (reivindicación 8)
 - (iv) una composición farmacéutica que comprende los compuestos (I) (reivindicaciones 10-11), y
 - (v) el uso médico de tal composición farmacéutica (reivindicaciones 12-14).

Con relación al Ítem III

No establecimiento de una opinión con relación a la novedad, al paso inventivo y a la aplicabilidad industrial.

439
8

ISA no ha emitido un reporte de búsqueda para las reivindicaciones originales 1-15, en la medida en que les concierne a las expresiones "prodroga" y "metabolito".

Con relación al Ítem V

Declaración razonable bajo el Artículo 35(2), con relación a la novedad, al paso inventivo o a la aplicabilidad industrial; citaciones o explicaciones que soportan tal declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99/24440, 20.05.1999
D2: WO 01/94353, 13.12.2001
D3: WO 03/000194, 03.01.2003

El documento D3 fue publicado después de la fecha de prioridad. Bajo la presunción de que la prioridad es válida para el tema reivindicado, dicho documento no se considera como técnica anterior bajo la Regla 64.1 PCT.

2. Novedad

- 2.1** Los documentos D1 y D2 revelan inhibidores proteínicos de tirosina cinasa de actividad antiproliferativa, lo que generalmente comprende los compuestos presentes (I) en el que Y representa NH (D1, reivindicación 1, compuestos (1) en los que $R^2 = (R^5)CONR^6R^7$ -sustituido 5-13 de grupo heterocíclico; D2, reivindicación 2, en el que $R^2 = (R^5)CONR^6R^7$ -sustituido 5-13 de grupo heterocíclico; para los compuestos más relacionados estructuralmente de esta técnica anterior, ver D1: reivindicación 8, página 81: 5-(2-fenil-tieno[3,2-b]piridín-7-ylamino)-1H-indol-3-carbaldehído; y e.g. ejemplo 60: (1H-indol-5-yl)-(2-piridín-2-yl-tieno[3,2-b]piridín-2-yl)-amina; D2 : e.g. ejemplo 27: azetidín-1-yl[7(2-metil-1H-indol-5-ylamino)-tieno[3,2-b]piridín-2-yl]-metanona). Sin embargo, los documentos no revelan específicamente los compuestos (I) en los que el benzoheterociclo que comprende -Z se adhiere por medio de la posición 6 y comprende el grupo $C(O)NHR^{14}$ de 3-amida presente. Por lo tanto, los compuestos presentes (Y)NH de la reivindicación 1 se pueden considerar como una selección novedosa de los compuestos de la técnica anterior con la posición 6 de adherencia y el grupo $C(O)NHR^{14}$ de 3-amida como características técnicas novedosas. Los compuestos (II) y (IV) de las reivindicaciones 7 y 8 presentes difieren adicionalmente de los compuestos de la técnica anterior en la representación de los éteres de di(het)arilo en vez de las di(het)arilaminas (en los términos de la reivindicación 1 presente, en los compuestos (II) y (IV) el valor Y corresponde más bien a O que a NH),

4212
9440

En vista de los documentos D1 y D2 la solicitud cumple con el criterio de novedad de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT.

- 2.2 El documento D3 se relaciona con más inhibidores proteínicos de tirosina cinasa que generalmente comprenden los siguientes compuestos (I; $Y=O$), (II) y (IV) (D3, reivindicación 1, fórmula (1) en la que $R^1 = (R^5)CONR^6R^7$ -sustituido 5-13 de grupo heterocíclico y $R^{11} = -(CH_2)_0(5-10 \text{ de grupo heterocíclico})$). Sin embargo, el documento no revela específicamente los compuestos con el grupo $C(O)NHR^{14}$ de 3-amida presente, entonces no debería ser relevante con respecto a la novedad del tema presente reivindicado.

3 Paso Inventivo

- 3.1 La solicitud describe las síntesis de compuestos (I) con el valor de $Y=O$ y muestra que tales compuestos poseen actividad inhibitoria de la proteína cinasa (páginas 165-169, tabla 1).

- 3.2 Empezando con el documento D1, considerado como el más relevante en cuanto a lo más novedoso, el problema subyacente a la solicitud puede observarse en la provisión de futuros inhibidores de la proteína cinasa que sean útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. El D1 enseña que la tienopiridinas de fórmula (I) que tienen un R^2 sustituyente 5-13 de grupo heterocíclico exhiben la actividad deseada. (cf. D1, las reivindicaciones 1, 19, 20). Tal R^2 sustituyente 5-13 de grupo heterocíclico, comprende, de acuerdo con el D1 los componentes presentes de los 6-benzoheterocíclicos que comprenden -Z. En consecuencia, los compuestos de $Y(NH)$ presentes (I) generalmente ya están comprendidos en los compuestos del D1, y los compuestos presentes (II) y (IV) difieren de los compuestos del D1 solo por el valor Y (i.e. siendo O en vez de NH). Por lo tanto, los presentes compuestos reivindicados representan meramente alternativas obvias de los compuestos del documento D1, tales que en ausencia de cualquier efecto(s) inesperado(s) confirmado(s) de los compuestos reivindicados en comparación con el(los) compuesto(s) cercano(s) más relacionado(s) de la técnica anterior (e.g. el presente compuesto (I) en el que $R^{11} = \text{fenil}$, $R^{14} = \text{metil}$, $R^{15} - R^{17} = H$ y el valor de $Y = -NH$; en comparación con el 5-(2-fenil-tieno[3,2-b]piridín-7-ylamino)-1H-indol-3-carbaldehído, de acuerdo con la reivindicación 8 del D1), no se observaría ninguna actividad de inventiva en el tema reivindicado.

Si el candidato fue capaz de confirmar tal efecto inesperado para algunos de los productos reivindicados, también se recuerda que la sugerencia de las reivindicaciones debe ser tal que ésta represente una generalización razonable sobre los ejemplos provistos, y ser tal que sea plausible que prácticamente todos los compuestos que caen dentro del alcance reivindicado provean en realidad una solución al problema subyacente al invento. En este contexto se anota que para el R^{11} utilizado en las reivindicaciones 6 y 8 los términos "hetrociclo" y "heteroarilo"

215
10 441

son indefinidos, y por consiguiente es probable que comprendan estructuras que no ofrecen una solución subyacente al problema que subyace a la solicitud, y que tampoco resolverán ningún problema técnico. Sin ser limitativos, los ejemplos de los componentes de los "heterocíclicos" y los "heteroarilos" de (R¹¹) los cuales son poco probables para proveer una solución del problema subyacente a la solicitud, son entre otras cosas carboranos, fosforosos, y arsénicos que contienen heterociclos tales como derivados de *phoshole* y de *arsole*, hexaazakekuleno y muchos más. En consecuencia, no se reconocerá un paso inventivo para tales compuestos (II) de "heterocíclicos" y los "heteroarilos" de (R¹¹) indefinidos y para (IV) y para el tema que refiere a ellos.

Actualmente, las reivindicaciones 1-14 no cumplen con los requisitos del Artículo 33 (3) PCT.

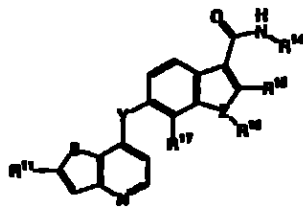
5 Deficiencias de la Solicitud bajo el Artículo 6 del PCT

- 5.1** Los compuestos ciclopropilamidocarbonilos de la reivindicación 9 (página 187) no entran en el alcance de la reivindicación 1, de lo cual se define la reivindicación 9 como independiente.
- 5.2** Contrario a los requisitos de la Regla 10.1 (e) del PCT, la definición de "alquilo" que comprende componentes cíclicos e insaturados (página 18, líneas 20-24), la definición de "cicloalquilo" que comprende componentes parcial o totalmente insaturados (página 21, líneas 16-20), así como la definición que alquilo, cicloalquilo, arilo, etc., pueden sustituirse opcionalmente por mínimo un sustituto (página 23, líneas 14-19), y generalmente no se aceptan en la técnica. Estas definiciones implican que el tema para el cual se busca la protección puede ser diferente de lo que se define en las reivindicaciones, resultando así en una falta de claridad de las reivindicaciones (Art 6 PCT). Adicionalmente, en el presente no es evidente la diferencia entre los componentes de alquilo cíclico y los grupos cicloalquilos, así como la diferencia entre grupos insaturados de cicloalquilos y de arilos, y se adiciona a la falta de claridad de las definiciones que se objetan.
- 5.3** Además, hay varios ejemplos (sin limitarse a ellos e.g., los ejemplos 55-57, 68-70, 89-91, 102-104, 106-113 y 119-121) que no están comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones. La inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones hace que las reivindicaciones no sean claras.

442
H 442

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



en la que:

Y es -NH-, -O-, -S-, ó -CH₂-;

Z es -O-, -S-, ó -N-;

R¹⁴ es un alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilhidroxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilamino C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ ó grupo metilureido;

R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H, halo, o un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R⁵;

R¹⁶ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆ cuando Z es N, y R¹⁶ está ausente cuando Z es -O- ó -S-;

R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iNR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³ ó -CO₂R¹², en la que dicho alquilo C₁-C₆, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), y restos -(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros) de dichos grupos R¹¹ están sin sustituir o substituidos por uno ó más grupos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, ácido, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -OC(O)OR⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁹, -SO₂NR⁶R⁷, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilamino C₁-C₆, -(CH₂)_jO(CH₂)_qNR⁶R⁷, -(CH₂)_jO(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_jOR⁹, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), C(O)(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_iO(CH₂)_j(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_jO(CH₂)_q(heterociclo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), (CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁶R⁷, -(CH₂)_jNR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁹C(O)R⁸, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qO(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qS(O)_j(alquilo C₁-C₆), (CH₂)_jNR⁷(CH₂)_iR⁶, -SO₂(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), y -SO₂(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), los restos -(CH₂)_q- y -(CH₂)_i- de dichos grupos R⁵ opcionalmente incluyen un doble ó triple enlace de carbono-carbono, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R⁵ están sin sustituir ó substituidos con uno ó más sustituyentes independientes seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, ácido, -OH, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -OC(O)OR⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, (CH₂)_iNR⁶R⁷, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iO(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)_iOR⁹;

cada R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de H, OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_i(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_i(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iO(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_iCN(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_iCN(CH₂)_qR⁹, y -(CH₂)_iOR⁹, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R⁶ y R⁷ están sin sustituir ó substituidos con uno ó más sustituyentes independientes seleccionados de hidroxi, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, ácido, -C(O)R⁸, -

C(O)OR⁶, -CO(O)R⁶, -OC(O)OR⁶, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₁(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)₁(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)₁O(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)₁OR⁹, en los que cuando R⁶ y R⁷ están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R⁶ y R⁷ no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno;

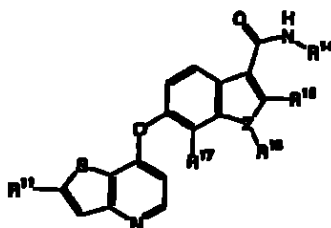
cada R⁸ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heterociclo de 5 a 10 miembros),

t es un número entero de 0 á 6; j es un número entero de 0 a 2, q es un número entero de 2 a 6;

cada R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados de H, -OR⁶, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo C₁-C₁₀; y

cada R¹² y R¹³ están independientemente seleccionados de H, alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_x(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_x(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_x (heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_xO(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)_xOR⁹; y el alquilo, arilo y restos heterociclicos de dichos grupos R¹² y R¹³ están sin sustituir ó sustituidos con uno ó más sustituyentes independientes seleccionados de R⁵, ó R¹² y R¹³ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabicyclo C₅-C₉, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, isoquinolinilo, ó dihidroisoquinolinilo, en los que dichos anillos azabicyclo C₅-C₉, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, isoquinolinilo, ó dihidroisoquinolinilo están sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes R⁵, en los que R¹² y R¹³ no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno; ó sus sales ó solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹¹ es tiazolilo, sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R⁵.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹¹ es imidazolilo, sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R⁵.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹⁶ es metilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹⁴ es metilo.
6. Un compuesto representado por la fórmula II.



En la que

Z es -O-, -S-, ó -N-:

R¹⁴ es un alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilhidroxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilamino C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ ó grupo metilureido;

R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H, halo, o un grupo alquilo C₁-C₆.

444-146

R^{16} es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 cuando Z es N, y R^{16} está ausente cuando Z es -O- ó -S-;

R^{11} es un grupo heteroarilo sin sustituir ó sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, ácido, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_iOR^9$, $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_iO(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_iO(CH_2)_q$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_iO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_iR^6$, y $-SO_2(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), el $-(CH_2)_q$ y $-(CH_2)_i$ los restos de dichos grupos R^5 opcionalmente incluyen un doble ó triple enlace de carbono-carbono, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^5 están sin sustituir ó sustituidos con uno ó más sustituyentes independientes seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, ácido, $-OH$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $(CH_2)_iNR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_iO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_iOR^9$;

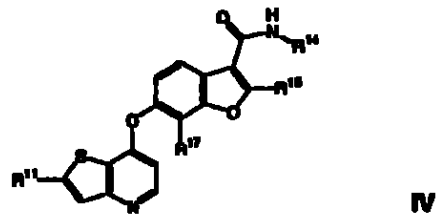
cada R^6 y R^7 están seleccionados independientemente de H, OH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_iO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_iCN(CH_2)_iOR^9$, $-(CH_2)_iCN(CH_2)_iR^9$, y $-(CH_2)_iOR^9$, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^6 y R^7 están sin sustituir ó sustituidos con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, ácido, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-CO(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_iO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_iOR^9$; en los que cuando R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^6 y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno;

cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_i$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CH_2)_i$ (heterociclo de 5 a 10 miembros),

cada R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados de H, $-OR^6$, alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_{10} ; y

t es un número entero de 0 á 6; j es un número entero de 0 a 2, q es un número entero de 2 a 6; o sus sales ó solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de la reivindicación 5, en donde R^{14} es metilo.
8. Un compuesto representado por la fórmula IV:



en la que:

R^{14} es un alquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alquilhidroxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilamino C_3-C_{10} , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} ó grupo metilureido;

445 ~~445~~

R^{15} y R^{17} son independientemente H, halo, o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

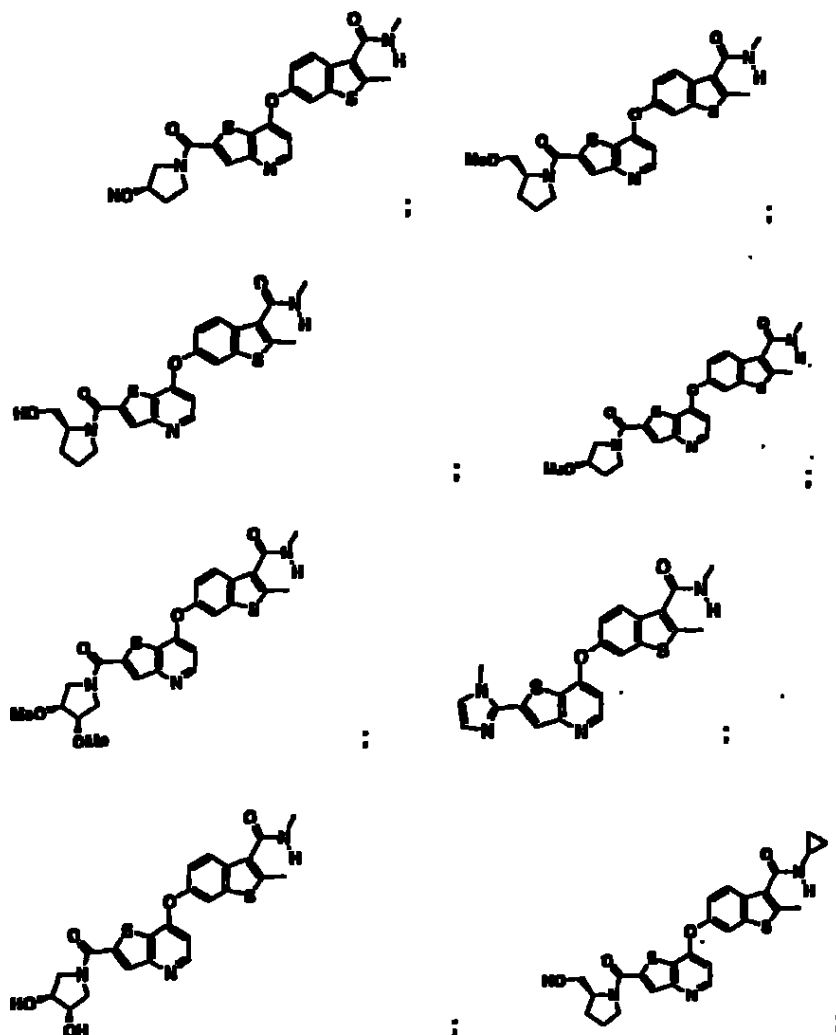
R^{11} es un heterociclo o un grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados de $-C(O)OR^8$, alquilo C_1-C_6 , y $-(CH_2)_jOR^9$;

cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), y $-(CH_2)_l$ (heterociclo de 5 a 10 miembros);

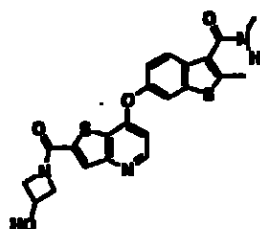
cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} ; y

t es un número entero de 0 a 6; j es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 2 a 6; o sus sales ó solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

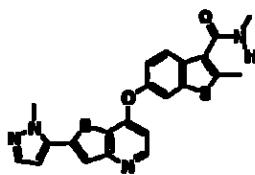
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



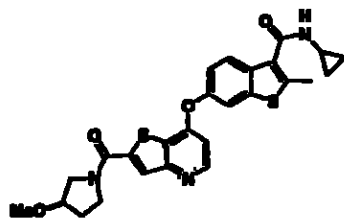
~~448~~
446
~~S~~



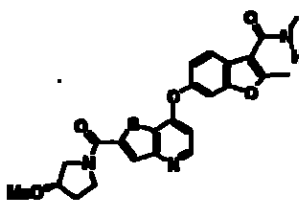
;



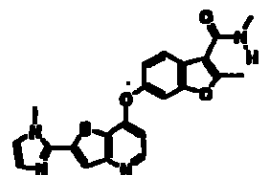
;



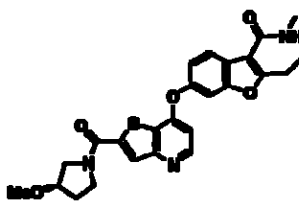
;



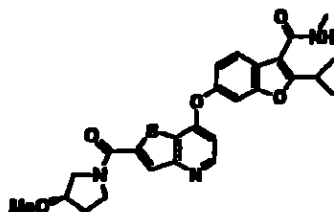
;



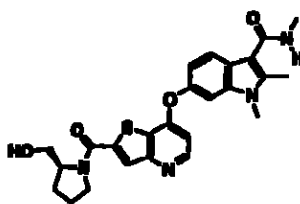
;



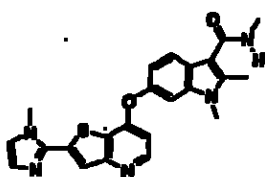
;



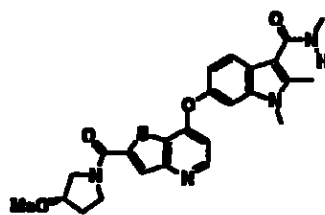
;



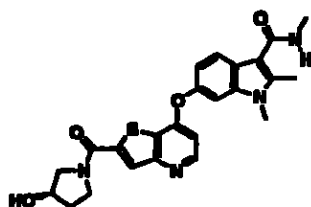
;



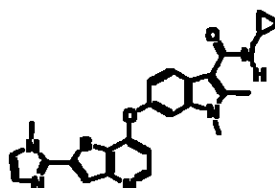
;



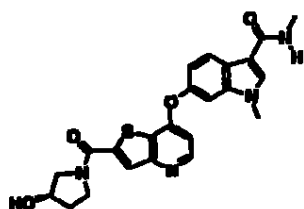
;



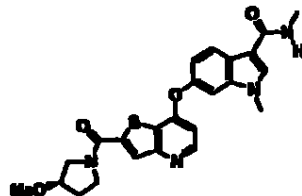
;



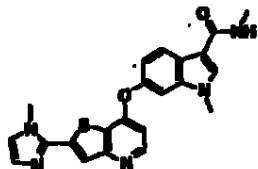
;



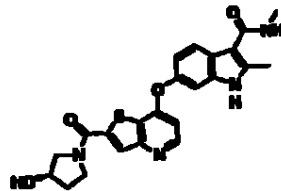
:



:



: y



:

o sales ó solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal ó solvato de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o no canceroso.

12. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, pecho, pulmón, pancreático, de próstata, colon y cáncer de epidermoide, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal ó solvato de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, pecho, pulmón, pancreático, de próstata, colon y cáncer de epidermoide, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal ó solvato de la reivindicación 1, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal ó solvato de un agente antihipertensivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, pecho, pulmón,

448 ~~450~~
X

pancreático, de próstata, colon y cáncer de epidermoide, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antihipertensivo.