

473
4/50

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-040051- -00003-0000

Fecha: 2009-03-03 14:03:39 Dep. 2020 NUEVOCREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 34

Re: Expediente No. 05.040.051

Solicitud de patente de invención titulada:

“COMPUESTOS DE PURINA Y USOS DE LOS MISMOS”.

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

Nuestra Ref: P2005/000046

RESPUESTA AL OFICIO No. 15575, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 394,
DE FECHA 05 DE DICIEMBRE DE 2008.
(EXAMEN DE FONDO)

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 solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicaciones	Modificación
Todas	Se elimina el término profármaco
1	Se especifica el significado de arilo y heteroarilo. Se limita el significado de R ¹ a H o -CH ₃ .
14 y 15	Eliminadas

2 481
Hx

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones no son claras, en tanto que incluye términos como “profármaco”, “sal”, “solvato” o “hidrato”, que no son especificados con exactitud.

b- i) En primer lugar, con el fin de dar mayor claridad a la presente solicitud, me permito señalar que el término profármaco ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) De otra parte, me permito subrayar que el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones. Adicionalmente, un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde el principio de unidad de invención dentro de la solicitud. Así las cosas, considero errónea la objeción que el Examinador presenta en relación con los términos “sal”, “solvato” o “hidrato”, pues éstos indican claramente que los compuestos de la invención en estado sólido pueden conservar restos del solvente utilizado en su procesamiento o corresponder al producto de una reacción ácido-base. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no estar en forma de sal y pueden o no incluir moléculas de solvente en su estado sólido, lo que puede ser entendido fácilmente por cualquier persona medianamente versada en la materia.

Por lo demás, vale la pena anotar que el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes. Como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita su alcance. Así las cosas, insisto respetuosamente que los términos “sal”, “solvato” o “hidrato” son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no. Es más, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la práctica de la Superintendencia de Industria y Comercio

3 482
85

ha concedido históricamente derechos de patente para solicitudes que contienen dichos términos en las reivindicaciones.

Es más, me permito poner bajo su conocimiento que bajo el concepto inventivo de la presente solicitud ha sido investigado y desarrollado en particular un hidrato de la sal clorhídrica de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 20A-1), tal como lo certifica el Dr. Stephen Anderson en su declaración autenticada presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos (anexo copia para su referencia).

3. a- El Examinador argumenta que términos como “arilo” o “heteroarilo” resultan inaceptablemente amplios y especulativos.

b- De requerirse definiciones específicas, los términos en las reivindicaciones deben interpretarse según las definiciones que proporciona el Capítulo Descriptivo (Art. 51, Decisión 486). A su vez, el Manual Andino de Patentes establece que la Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente debe estar escrito en el leguaje usual del campo técnico al que pertenece la invención.¹ En este caso, términos como “arilo” o “heteroarilo”, específicamente objetados por el Examinador, corresponden a lenguaje estándar del sector químico, y por lo tanto, son completamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia. Es más, el Capítulo Descriptivo adicionalmente contiene definiciones completas que ilustran el alcance específico de los términos incluidos en las reivindicaciones, ejemplificando igualmente muchos de los significados preferidos para dichos términos (página 33, línea 5, a la página 23, línea 2, del Capítulo Descriptivo).

Sin embargo, con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, y sin que esto signifique una aceptación de los argumentos expuestos por el Examinador, me permito anotar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se limitó el alcance de los términos “arilo” o “heteroarilo”, de tal manera que la Reivindicación 1 ahora especifica que: i) arilo es un anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y ii) heteroarilo se refiere a un sistema aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. De esta forma, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado resulta sustancialmente limitada respecto aquella reivindicada originalmente.

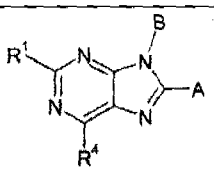
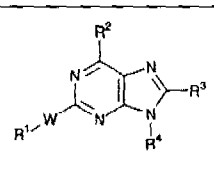
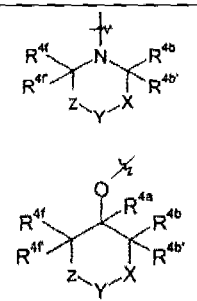
4. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 14 y 15 no son patentables, en tanto que éstas reclaman usos y métodos de tratamiento.

¹ Andean Patent Manual, Andean Community Secretary, OMPI, 2004. ISBN 9978-43-855-6. Sections 3.2., 4.6.1 and 4.6.2

433
476

b- Considero superada la anterior objeción ya que las Reivindicaciones 14 y 15 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador argumenta que el documento EP1054012 (D1) afecta la novedad de la presente invención, puesto que los compuestos aquí reivindicados fueron completamente anticipados por el arte previo, así:

Solicitud		D1	
			
R ¹	Alquilo sustituido o no	W- R ¹	-CH ₂ -CH ₂ -
R ⁴		R ²	NR ⁷ R ⁸ , R ⁷ y R ⁸ forman un anillo saturado que se forma junto al N y puede tener heteroátomos o sustituyentes. Grupo hidroxilo
A	Arilo o heteroarilo sustituido o no	R ³	Arilo o heteroarilo sustituido o no
B		R ⁴	Arilo o heteroarilo sustituido o no

b- i) En relación con la materia divulgada por D1, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el alcance de los compuestos reivindicados en la presente solicitud fue limitado drásticamente en el significado del sustituyente R¹, de tal forma que la posición 2 del anillo de purina puede ser solamente H o -CH₃. Por el contrario, los compuestos revelados en D1 necesariamente contienen por lo menos un grupo propil en dicha posición (W=CH₂-CH₂; y R¹= CH₃). Por lo tanto, considero superada la objeción contra la novedad elevada por el Examinador.

ii) De otra parte, me permito resaltar que la configuración estructural específica de los compuestos de la presente invención no es sugerida de ninguna manera por D1 y por lo tanto, no puede ser considerada como obvia. De hecho, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 estaría predispuesta a obtener compuestos estructuralmente diferentes, por ejemplo, con sustituyentes correspondientes al grupo R¹ no considerados en la presente invención.

434
S477

Es más, la persona medianamente versada en la materia con la tarea de desarrollar nuevos ligandos para el receptor de cannabinoides (en particular CB-1), no hubiera usado las enseñanzas de D1 como punto de partida en su investigación, pues esta referencia solamente proporciona indicaciones relacionas con derivados de purina, con actividad antagonista de los receptores de adenosina A2, útiles para la prevención o tratamiento de diabetes. Nada en D1 enseña o siquiera sugiere que los derivados de purina de la presente invención resultarían útiles como antagonistas/antagonistas inversos selectivos del receptor de cannabinoides CB1, con actividad como supresores del apetito y para el tratamiento de la obesidad. De cualquier manera, aunque los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles para el tratamiento de diabetes tipo II, el mecanismo de acción que proporciona esta funcionalidad se desarrolla mediante su unión a los receptores de cannabinoides CB-1 y no a través del receptor de adenosina A2, como ocurre con los compuestos revelados en D1.

No hay enseñanza alguna en D1 que sugiera que la modificación estructural de los compuestos allí revelados proporcionaría compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades específicamente relacionadas con el receptor CB1.

De igual manera, es completamente impredecible, a partir de D1, que los compuestos de la presente invención, al ser probados en un ensayo de unión al receptor de CB1, proporcionarían niveles de actividad en un rango de 0.17 nM a 1pM.

De mantener su posición, solicito respetuosamente al Examinador indicar los apartes específicos contenidos en D1 que enseñen y motiven a una persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos allí revelados, con el objetivo específico de obtener compuestos con actividad selectiva sobre los receptores cannabinoides CB1. No es razonable que el Examinador utilice una referencia del arte previo que enseña moléculas con una actividad específica (antagonismo de receptores de adenosina A2) para el desarrollo de moléculas estructuralmente diferentes y con una actividad biológica no relacionada (antagonismo selectivo de receptores de cannabinoides CB1).

6. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, han sido concedidas más de 80 patentes a nivel mundial, entre éstas en Estados Unidos (US 7,129,239), Europa (EP 1558615 B1), Japón (JP 3954618), Argentina (AR 041835), Perú (4888) y Corea (KR 10-0674560).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido,

435
6478

considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos, de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

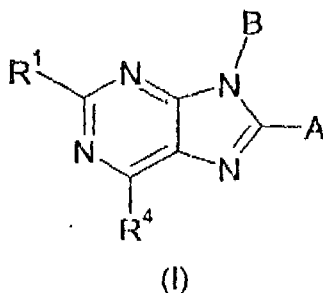
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Copia simple de declaración del Dr. Stephen Anderson presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos

486

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

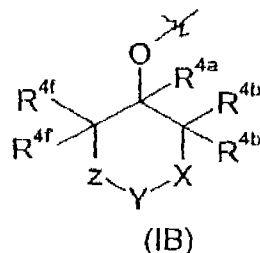
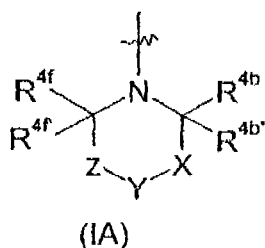
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ es H ó CH₃;

R⁴ es

- (i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

cada R^{4b} y R^{4b'} es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, H₂NC(O)-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), aciloxi, acilo, alquil (C₁-C₃)-O-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₆)amino-, (alquil (C₁-C₄))₂amino-, cicloalquil (C₃-C₆)amino-, acilamino, arilalquil (C₁-C₄)amino-, heteroarilalquil (C₁-C₄)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el resto opcionalmente sustituido,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con $R^{4e}, R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $\text{R}^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ tomado conjuntamente con $\text{R}^{4e}, \text{R}^{4e'}$, R^{4f} o $\text{R}^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno,

Y es oxígeno, azufre, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $\text{R}^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{HO}-\text{NH}-$, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el citado resto opcionalmente sustituido,

o R^{4d} y $\text{R}^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

488
61
X

Y es $-NR^{4d''}$ -, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

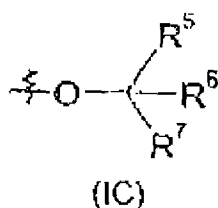
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

con la condición de que cuando R^4 es un grupo de fórmula (IA), entonces (a) al menos uno de R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} , $R^{4c'}$, R^{4d} , $R^{4d'}$, $R^{4d''}$, R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ sea distinto de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y (b) Y no sea oxígeno, azufre ni-NH- cuando X y Z son un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, y R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son hidrógeno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

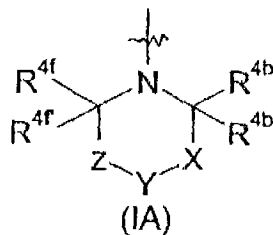
arilo es un anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

heteroarilo es un sistema aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

190
483

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo que tiene la fórmula (IA)



en la que

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o

totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4a} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)- $O-C(O)-$, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

492
95

Z es un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$\text{R}^{4e'}$ es hidrógeno, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $\text{R}^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

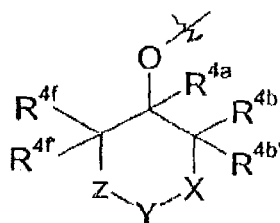
cada R^{4f} y $\text{R}^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

ó R^{4f} ó $\text{R}^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} ó $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno ó un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

1413
1486

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo de fórmula (IB)



(IB)

en la que R^{4a} es como se define en la reivindicación 1;

R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y

conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

495

o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto; y

R^{4f} es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

ó R^{4f} ó $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} ó $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno ó un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que

X es $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;