



No. 06-007559- -00015-0000

Fecha: 2011-09-26 14:53:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1776

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **06.007.559**

Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con el documento de sustitución del 16 de diciembre de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, domiciliada Beerse, Belgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 08277 notificado por fijación en lista el 20 de mayo de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1492, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 40 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se corrigieron los errores involuntarios en relación con el número de carbono para los radicales de R3, de acuerdo con la sugerencia del señor examinador.
- 1.2 Se retiró la condición de la reivindicación 1, toda vez que en efecto, R1 está definido solo como hidrógeno o alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono.
- 1.3 Con el ánimo de subsanar las objeciones de claridad relacionadas con términos generales como cicloalcanilo, hteroarilo y demás, indicados por el señor examinador, se introdujo en la nueva reivindicación 1, los significados de cada uno de estos y otros sustituyentes, teniendo en cuenta las modalidades preferidas y sustentadas en la descripción. El soporte para

esta inclusión se encuentra entre las páginas 8 a 16 de la memoria descriptiva de la solicitud.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se dan como respuesta a las objeciones presentadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 1492.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

En relación con las otras objeciones de claridad presentadas por el señor examinador, respetuosamente nos permitimos decir que

El señor examinador podrá corroborar que se realizaron modificaciones en el juego de reivindicaciones, principalmente en la reivindicación 1 con el fin de aclarar que la antigua opción de “m es 0”, hace referencia a los casos donde no existe el puente a través del anillo de piperidina.

El hecho de que A pueda estar ausente es claro a partir de los ejemplos presentados dentro de la descripción y que se encuentran debidamente cubiertos por la reivindicación 2.

Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 se introdujeron específicamente tres compuestos que habían sido divulgados de manera previa en la antigua reivindicación 11. También, el señor examinador podrá corroborar que de acuerdo con el nuevo alcance de la reivindicación 1, limitado por los significados de las definiciones de los diferentes sustituyentes de acuerdo con la descripción, se cancelaron muchas de las opciones de compuestos dentro de las nuevas reivindicaciones 11 y 12.

De otra parte, en relación con que no es clara la definición para R_4 y R_5 ya que en la reivindicación 1 se establece que son 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo definido, respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dicha objeción, toda vez que los sustituyentes en mención, se encuentra sobre un anillo de benceno y por lo cual, es claro que puede existir más de una sustitución sobre dicho anillo. Además, el hecho que dentro de los compuestos ejemplificados no se encuentren compuestos con este patrón

específico de sustitución, no quiere decir que no exista claridad en relación con dichos compuestos.

En relación con las reivindicaciones de composición, respetuosamente nos permitimos decir que las reivindicaciones 14 y 15 cubren composiciones que contienen específicamente los compuestos isómeros puros de una modalidad preferida de la invención. Por lo tanto, amablemente nos permitimos decir que no habría ningún problema de claridad con las mismas.

Finalmente, nos permitimos decir que se canceló el término "solvato" dentro del juego de reivindicaciones.

3. Novedad

En cuanto a la novedad, el señor examinador indica que el documento D1 (EP1321169) *"ya divulgaba un compuesto con las característica (sic) esenciales del compuesto de formula (I) reclamado y composiciones que lo contiene 8pág. 25, párrafo 6), tal como se muestra arriba en el cuadro comparativo."* (Véase cuadro en el folio 313 del concepto técnico No. 1492.

En relación con estos argumentos, atentamente nos permitimos decir que pareciera que existiera una superposición de los compuestos de la presente invención y la divulgación genérica de D1. No obstante, nos permitimos decir que dicha superposición es insignificante, toda vez que, las selecciones de sustituyentes deben hacerse a partir de múltiples listas de la técnica anterior para llegar a la materia objeto de la presente invención.

Por ejemplo, la selección de $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ó $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ debe ser realizada a partir de una larga lista de **sustituyentes R¹** y esta selección por sí misma, no es ni detallada ni sugerida por los ejemplos de D1, es más, ninguno de los mismos reporta que R1 pueda ser igual a $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ó $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

De manera similar, la selección de la opción "S" (azufre) debe ser realizada a partir de varias posibilidades de **sustituyentes X** y la selección debe ser llevada a cabo dentro de la lista de **sustituyentes R⁵** (dado que la presente invención no cubre compuestos en los cuales el grupo R5 de la técnica anterior es metilo).

Por consiguiente, nos permitimos decir que la presente invención hace referencia a un sub-conjunto específico de la técnica anterior que podrían ser únicamente derivados mediante la selección a partir de múltiples listas de la técnica anterior. Bajo estas circunstancias, es claro que la presente solicitud cumple a cabalidad con el requisito de novedad, toda vez que los compuestos reclamados en la

invención en estudio no han sido reportados expresamente en la anterioridad citada.

Sobre este particular, amablemente dirigimos la atención del señor examinador al Manual Andino de Patentes, principalmente al acápite 9.4 y específicamente al numeral 9.4.1, donde se pone de manifiesto que *“una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluya.”* También, el Manual Andino en el numeral 9.4.4 incide que *“una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general.”*

En ese orden de ideas, nos permitimos manifestar que es claro que la presente invención es una invención de selección, toda vez que la fórmula (I) de los compuestos actualmente reclamados tiene sustituyentes específicos listados que únicamente podrían ser “extraídos” de D1 haciendo una selección en dos listas o más de sustituyentes, como se demostró más arriba, lo cual indica que existe novedad en la invención en estudio.

Aunado a lo anterior, nos permitimos agregar que si una invención comprende varios componentes, la novedad en cada uno de ellos no es un requisito indispensable, es decir, que si la fórmula divulgada en D1 muestra una serie de posibles sustituciones, que ya son conocidas, no quiere decir ello que la combinación obtenida por las diferentes sustituciones (patrón de sustitución) no den lugar a un producto desconocido y no divulgado en el arte previo.

Es más, el documento D1 no hace mención en cuanto a algún efecto que pudieran alcanzar los compuestos allí reportados sobre los receptores delta-opioide, la modulación de los mismos que es el problema que resuelve la presente solicitud. Aún más, ninguna información en D1 hace referencia a receptores delta opioide.

En resumen, respetuosamente nos permitimos decir que la presente invención sí cumple con los requisitos exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina en relación con la novedad y el nivel inventivo, pues los compuestos aquí reportados no habían sido divulgados de manera expresa y nada ambigua por la técnica anterior. De hecho, D1 no reporta que los compuestos allí divulgados productos de la fórmula Markush de D1 pudieran ser compuestos alternativos útiles para los receptores delta-opioide.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para

objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



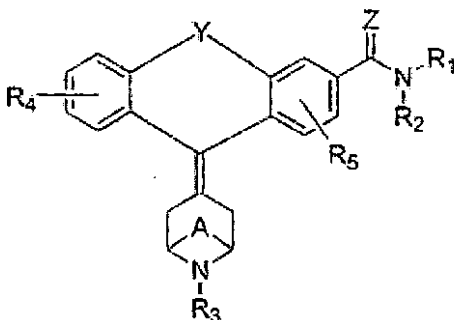
DILIA MARIA RODRIGUÉZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

MPA

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):

5



Fórmula (I)

10

en donde: R_1 y R_2 son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-8} ;

15

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , halo $_{1-3}$ -alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanil-alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-carbonilo, halo $_{1-3}$ -alcanil(C_{1-8})-carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alquenilo de C_{2-8} , fenil-alquinilo de C_{2-8} , naftil-alcanilo de C_{1-8} y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ;

20

en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-8} , tioureido y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

25

R_4 es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, di(alcanil(C_{1-6}))-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxí, ciano, hidroxycarbonilo, arilo de C_{6-10} , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R_4 son dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

R_5 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6})))amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxí, ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi;

A se encuentra ausente ó es el anillo de piperidina, o no tiene puente o es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2 ó 3;

Y es $-(CH_2)_nX-$ ó $-X(CH_2)_n-$; X es O, o S;

n es 0 o 1;

Z es O, o S;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-benzotiofeno-2-il, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es

7-(N-t-butoxicarbonil)pirrol-2-il, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O y Z es O; ó

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-(3,5-dimetil)isoxazol-4-il, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O y Z es O;

y

5 enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, recto, saturado o insaturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

10 "Alcanilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, ramificado, recto de 1 a 8 átomos de carbono;

"Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado, ramificado ó recto que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono de 2 a 8 átomos de carbono;

15 "Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado, ramificado ó recto que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono de 2 a 8 átomos de carbono;

"Heteroalquilo" y "heteroalcanilo" se refieren a radicales alquilo o alcanilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de carbono están reemplazados independientemente con uno o más heteroátomos iguales o diferentes, en donde los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste de O, N y S;

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente insaturado, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π conjugados que tienen de 5 a 20 átomos de carbono;

"Arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico donde la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 20 átomos de carbono;

"Alcaniloxi" se refiere a un radical alcohol de hidrocarburo monovalente saturado, ramificado, recto o cíclico de 1 a 8 átomos de carbono;

"Heteroarilo" se refiere a un sistema original de anillo aromático en el que un átomo de carbono está reemplazado con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O, y S y que tiene de 5 a 10 miembros;

"Cicloheteroalquilo" se refiere a un radical alquilo saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está reemplazado con N, O, o S y que consta de 3 a 6 miembros,

"Cicloheteroalcanilo" se refiere a un radical alcanilo saturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está reemplazado con N, O, o S en donde el Cicloheteroalcanilo tiene de 3 a 6 miembros;

"Cicloheteroalquenilo" se refiere a un radical alquenilo saturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está reemplazado con N, O, o S, en donde el cicloheteroalcanilo tiene de 3 a 6 miembros.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es alcanilo de C_{1-3}

R_2 es hidrógeno ó alcanilo de C_{1-3} ;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ;

en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcaniloxi de C_{1-6} , e hidroxí; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

R_4 es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alcanilo de C_{1-6} , alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, hidroxilo, arilo de C_{6-10} , cromanilo, cremenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, 5 isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo,

R_5 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno y halógeno;

10 A se encuentra ausente o es CH_2CH_2 ;

Y es O, S, CH_2O ó OCH_2 ;

Z es O,

y

enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente 15 aceptables del mismo.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es etilo; R_2 es etilo ó hidrógeno; y

R_3 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoil, 1H-imidazol-4-ilmetil, 20 feniliminometil, 1-prop-2-inil, tioformil, 2-hidroxifenilmetil, hidroxietil, metoxietil, 2-metil-alil, 2-metil-but-2-enil, alil, furan,-3-ilmetil, H, Me, metiltioetil, fenetil, piridin-2-ilmetil o tiofen-2-ilmetil.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque 25 R_1 es etil, R_2 es etilo; y

R_3 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoil, 1H-imidazol-4-ilmetil, feniliminometil, 1-prop-2-inil, tioformil, 2-hidroxifenilmetil, hidroxietil, metoxietil, alil, furan,-3-ilmetil, H, Me, metiltioetil o fenetil.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque R_1 es etilo, R_2 es etilo; y

R_3 es H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, 1H-imidazol-4-ilmetil, furan-3-ilmetil, 2-
5 piridin-2-ilmetil ó feniliminometil.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo ó heteroarilmetilo.

10 7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque R_3 es hidrógeno, metilo, alil o heteroarilmetilo, y

R_4 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, fluoro, 5- ó 6- fenil, 5- ó 6- piridinil, 5- ó 6-furanil e hidroxil; y R_5 es hidrógeno.

15

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es alcanilo de C_{1-3} ;

R_2 es hidrógeno ó alcanilo de C_{1-3} ;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alil, 2-metil-
20 alil, propinil, hidroxietil, tioformil, feniliminometil, fenetil y heteroarilo-alcanilo de C_{1-6} , en donde el fenil en cualquier sustituyente que lo contenga, es opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil;

R_4 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consisten de hidrógeno, alcanil de C_{1-4} , alcanil C_{1-4} -oxi, halógeno, fenilo,
25 furanilo, imisazolil, indazolil, indolil, indolinil, isoindolinil, isoquinolinil, isotiazolil, isoxazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, quinolinil, tetrazolil, tiazolil, tiofenil e hidroxil;

R_5 es hidrógeno;

A es CH₂CH₂;

Y es O ú S;

Z es O; y

enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables

5 del mismo.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado porque R₃ es hidrógeno, metilo, alilo, o hetreoarilmetil.

10 10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado porque R₃ es hidrógeno, metilo, alilo, o hetreoarilmetil y R₄ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, fluoro, 5- ó 6-fenil, 5- ó 6-piridinil, 5- ó 6-furanil e hidroxil y R₅ es hidrógeno.

15

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

25 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es alilo, R₄ es H,

R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es alilo, R₄ es H,

5 R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-4-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-furan-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-quinolin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-

15 tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-hidroxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-fluoro, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12.-Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

25 es seleccionado del grupo que consiste de:

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es

H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y

y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 **13.-** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-hidroxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-metoxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-4-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-furan-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 6-metilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

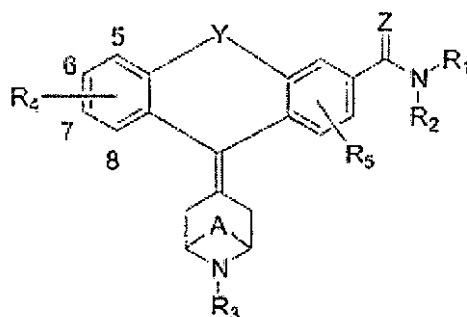
un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-fluoro, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

25 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es metilo, R₂ es isopropilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

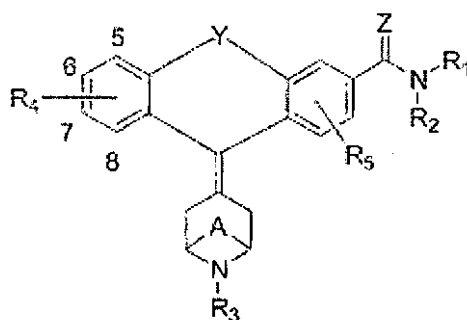
14.- Una composición que comprende el enantiómero dextrorrotatorio de un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero levorrotatorio de dicho compuesto.

15.- Una composición que comprende el enantiómero levorrotatorio de un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero dextrorrotatorio de dicho compuesto.

16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₈;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , halo₁₋₃-alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanil-alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-carbonilo, halo₁₋₃-alcanil(C_{1-8})carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alquenilo de C_{2-8} , fenil-alquinilo de C_{2-8} , naftil-alcanilo de C_{1-8} y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ;

en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo, tioureido y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

R_4 es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, di(alcanil(C_{1-6}))-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, arilo de C_6-10 , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizininilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R_4 son dos sustituyentes unidos a

átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

R_5 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi;

A es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2 o 3;

Y es $-(CH_2)_nX-$ ó $-X(CH_2)_n-$; X es O, o S;

n es 0 o 1;

Z es O, ó S; y

enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

17.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o con la reivindicación 1 en donde R_1 y R_2 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-4} .

18.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado porque R_1 y R_3 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

19.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque R_1 y R_2 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y etilo.

20.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado porque

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-
5 alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ;

en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcaniloxi de C_{1-6} , e hidroxil; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están
10 sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

21.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado
15 porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroaril-alcanil de C_{1-8} en donde el fenilo en cualquier sustituyente de lo contiene está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

22.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado
20 porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo o heteroarilmetilo.

23.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado porque R_4 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del
25 grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, hidroxil, arilo de C_{6-10} , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo,

pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo.

24.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado porque R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} , halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo.

10

25.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 16 caracterizado porque R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxilo.

15

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque Y es O, o S.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 26, caracterizado porque R_5 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno.

20

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque R_5 es hidrógeno.

25

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque A es $(CH_2)_2$.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque X es O, o S.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque n es 0.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque Z es O.

33.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque A es CH₂CH₂; y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

34.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 32, caracterizado porque R₁ es etilo; R₂ es etilo ó hidrógeno; y R₃ es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoil, 1-H-imidazol-4-il metil, feniliminometil, 1-prop-2-inil, tioformil, 2-hidroxifenil-metil, hidroxietil, metoxietil, 2-metil-alil, 2-metil-but-2-enil, alil, furan-3-il metil, H, Me, metiltioetil, fenetil, piridin-2-ilmetil ó tiofen-2-ilmetil.

20

35.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 32, caracterizado porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoil, 1-H-imidazol-4-il metil, feniliminometil, 1-prop-2-inil, tioformil, 2-hidroxifenil-metil, hidroxietil, metoxietil, alil, furan-3-ilmetil, H, Me, metiltioetil ó fenetil.

25

36.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 32, caracterizado porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, 1-H-imidazol-4-

ilmetil, furan-3-ilmetil, piridin-2-ilmetil o feniliminometil.

37.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 32, caracterizado porque R₃ es hidrógeno, metilo, alilo o heteroarilmetilo.

5

38.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 32 caracterizado porque R₃ es hidrógeno, metil, alilo o heteroarilmetilo, y R₄ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- ó 6-fenilo, 5- ó 6-piridinilo, 5- ó 6-furanil e
10 hidroxil y R₅ es hidrógeno.

39.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 mezclado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

40.- Una composición veterinaria caracterizada porque comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 mezclado con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.