



No. 12-135141-00007-0000

Fecha: 2014-01-24 17:12:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 34

24

As. 125.673

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 135.141**– solicitud de patente de invención a favor de **CELGENE CORPORATION**. Título **DERIVADOS 4-SUSTITUIDOS DE ARILMETOXI, HETEROARILMETOXI Y HETEROCICLILMETOXI ISOINDOLINA Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LOS MISMOS**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 20325 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 29 de Octubre de 2013.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio, el cual consta de seis (6) reivindicaciones que se encuentran totalmente sustentadas por el capítulo descriptivo de la presente solicitud y no amplían en ningún momento el alcance de la invención divulgada en un principio.

Respecto a este nuevo pliego reivindicatorio, es pertinente mencionar que, una vez eliminadas las reivindicaciones 8 a 18, el mismo guarda estrecha relación con el “Grupo inventivo 1” denotado por el señor Examinador, con lo cual asumimos superado el respectivo problema de unidad de invención.

En cuanto a las posibles solicitudes divisionales que se pueden presentar con base a la materia eliminada del presente pliego reivindicatorio –correspondiente a los Grupos inventivos 2 a 6–, nos permitimos aclarar que junto al presente memorial adjuntamos y ponemos a su consideración cuatro nuevos pliegos reivindicatorios correspondientes a cuatro (4) solicitudes divisionales asociadas al presente expediente, guardando estrecha relación con dichos grupos inventivos denotados previamente en el oficio técnico y respetando los lineamientos y requisitos establecidos por su Despacho al respecto.

Con relación a tales grupos inventivos, cabe resaltar que al observar los grupos inventivos denotados por el señor Examinador, encontramos que los Grupos 4 y 5 corresponden exactamente a la misma materia, por tanto es nuestro interés aclarar que en realidad, había allí cinco grupos inventivos en lugar de 6.

Como comentario adicional, es nuestra intención aclarar que pese a haber restringido la materia divulgada del modo en el que fue indicado por su Despacho con el fin de dar continuidad al trámite del presente expediente, consideramos que todos los grupos inventivos comparten el mismo concepto inventivo en la medida que se basan en la modificación estructural de una molécula de isoindolina, premisa bajo la cual deseamos sea juzgada la patentabilidad del Grupo Inventivo 6 –equivalente a la cuarta solicitud divisional–, teniendo en cuenta la afirmación del señor Examinador en donde asegura que *“Diferentes compuestos que hacen parte de diferentes fórmulas pero que tampoco guardan unidad de invención”*, lo cual carece de total fundamento en vista de lo dicho.

Ahora bien, con relación a las objeciones manifestadas en el oficio técnico en mención, es de notar que el título de la presente solicitud fue modificado y restringido de acuerdo a la sugerencia del señor Examinador, con el fin de divulgar de manera concreta el objeto de la presente invención.

Por otra parte, nos permitimos afirmar que los términos *“alquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “heterociclo”, “heterociclilo de 6 a 10 miembros”, “carboxilo” y “deuterio”* son completamente claros y comprensibles para una persona normalmente versada en la materia, ya que hacen parte de sus conocimientos básicos y por tanto,

consideramos que no hay ninguna razón que justifique su eliminación del presente pliego reivindicatorio.

Adicional a lo dicho, debe tenerse en cuenta que el capítulo descriptivo proporciona una definición concreta de los términos “alquilo”, “arilo”, “heteroarilo” y “heterociclo” en los párrafos [0080] y [0085] a [0087], e incluso con referencia al término “deuterio” –el cual hace referencia a un isótopo del hidrógeno ampliamente conocido en el arte– se proporcionan varios ejemplos de compuestos deuterados y su respectivo método de preparación en los párrafos [0207] a [0211].

A pesar de esto, el señor Examinador afirma que *“con tales definiciones se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos que no permiten identificar lo que realmente se pretende proteger porque su amplitud dificulta tal identificación”*, y consecuentemente sugiere restringir o limitar el alcance de la reivindicación 1.

Frente a esto, consideramos que dicha reivindicación divulga la invención de manera apropiada ya que, adicional a las expresiones objetadas, se especifica el número posible de átomos de carbono que comprende cada uno de dichos sustituyentes como se evidencia a continuación:

“(…) en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo (C₁-C₆); (…)” Adaptado de la reivindicación 1

Teniendo en cuenta entonces que precisamente dichas definiciones definen de manera apropiada la totalidad de los compuestos que se reivindican, nos permitimos afirmar que la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento, por lo que respetuosamente solicitamos el retiro de la misma.

Por último, el anterior pliego reivindicatorio fue rechazado por contener un elevado número de reivindicaciones independientes, lo cual en concepto de su Despacho, no permite definir el objeto a proteger. Pese a no coincidir con la anterior premisa, y habiendo eliminado las reivindicaciones 8 a 18, asumimos superada dicha objeción junto a los problemas de unidad de invención previamente comentados.

Así pues, concluimos que el presente pliego reivindicatorio divulga de manera clara y concisa la materia que deseamos proteger mediante el privilegio de patente, hecho que solicitamos sea reconocido por su Despacho.

Novedad y Nivel inventivo

La materia descrita en las reivindicaciones 1 a 7 y 19 fue considerada no novedosa en vista de las enseñanzas del documento D1 (*"4'-O-substituted isoindoline derivatives and compositions comprising and methods of using the same"*, US2009004209), el cual divulga una molécula con las siguientes características:

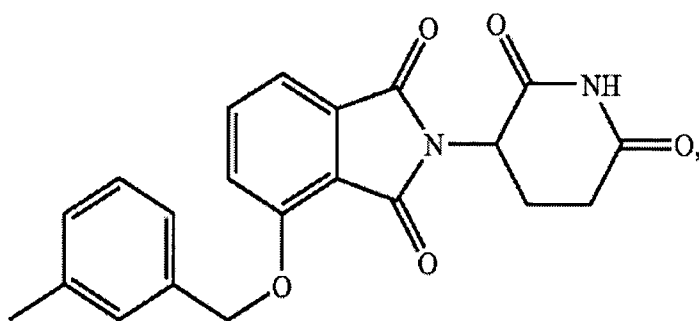


Figura 1. Compuesto de isoindolina 4'-O sustituido divulgado en el documento D1

En opinión del señor Examinador, la anterior molécula es idéntica a la presente invención ya que, en términos de la materia reivindicada, la anterioridad se encuentra provista de un radical R^1 que equivale a $-Y-R^3$ en donde Y es un enlace y R^3 es arilo- $(CH_2)_n$.

Con el fin de superar tal objeción, la reivindicación 1 fue modificada eliminando la posibilidad de que Y sea un enlace, con lo cual se logra establecer una diferencia estructural evidente entre la presente invención y dicha anterioridad, hecho

deseamos sea tenido en cuenta como prueba de la novedad de la materia aquí divulgada.

Así pues, la nueva reivindicación 1 especifica que *"Y es: arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo o heterociclo, de los cuales cada uno puede ser opcionalmente sustituido con uno o más halógenos"*, excluyendo como tal la posibilidad de que Y sea un enlace y por tanto, diferenciándose de la anterioridad descrita en el documento D1.

Teniendo en cuenta entonces que compuestos como los divulgados en el documento D1 se excluyen explícitamente de la presente solicitud, afirmamos que la materia divulgada en dicho documento no logra desvirtuar la novedad de la presente invención, la cual es completamente distintiva del estado de la técnica.

Más allá de la anterior diferencia, consideramos pertinente resaltar que las moléculas objeto de la presente invención están necesariamente provistas de un radical R³ correspondiente a los siguientes sustituyentes posibles:

*"R³ es: **arilo-(CH₂)_n, arilo-O-(CH₂)_n o arilo-(CH₂)_n-O-**, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; **arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros**, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo(C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; **heterociclo-(CH₂)_n, heterociclo-O-(CH₂)_n o heterociclo-(CH₂)_n-O**, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo (C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos"*

En este sentido, notará el señor Examinador que las moléculas descritas en el documento D1 únicamente contemplan la posible sustitución con grupos funcionales como alcoxi, halo, alquilo, carboxilo, nitro, amino, nitrilo, haloalquilo, entre otros, los cuales no tienen punto de comparación con los aquí reivindicados.

De este modo, nos permitimos señalar que el documento D1 falla igualmente en divulgar compuestos en donde el radical R^3 incluido en la presente invención corresponda a una serie de sustituyentes de amplia variedad y naturaleza, y sobre todo más complejos y voluminosos que los incorporados en moléculas del arte previo.

Por lo anterior, consideramos que la materia divulgada en el presente pliego reivindicatorio es completamente novedosa a pesar de las enseñanzas del citado documento D1, más aún porque el mismo no divulga ninguna molécula similar a las reivindicadas en donde Y sea diferente a un enlace y en donde el correspondiente R^3 se encuentre adicionalmente sustituido por grupos de un volumen considerable.

Más específicamente, afirmamos que el documento D1 no comprende moléculas derivadas de isoindolina en donde el grupo arilo –equivalente a Y– se encuentre adicionalmente sustituido por moléculas como arilo-(CH₂)_n, arilo-O-(CH₂)_n o arilo-(CH₂)_n-O-, arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, heterociclo-(CH₂)_n, heterociclo-O-(CH₂)_n o heterociclo-(CH₂)_n-O, los cuales constituyen un elemento esencial y distintivo de la presente invención frente al arte previo.

Así pues, concluimos que la anterioridad descrita en el documento D1 no constituye sustento válido y suficiente para desvirtuar la novedad de la presente invención, la cual asumimos demostrada y consecuentemente, solicitamos respetuosamente sea retirada la respectiva objeción.

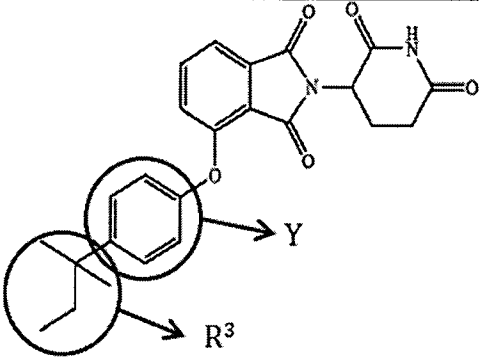
Ahora bien, a favor del nivel inventivo de la presente invención, es preciso resaltar que tanto la ausencia –estructuralmente hablando– de dicho enlace en la posición Y de las moléculas reivindicadas, como la presencia de grupos voluminosos como los ya comentados, puede afectar dramáticamente la actividad biológica que éstas presentan, ya sea mejorándola o disminuyéndola, incluso generando posibles efectos adversos o toxicidad, hecho que es bien sabido en el arte.

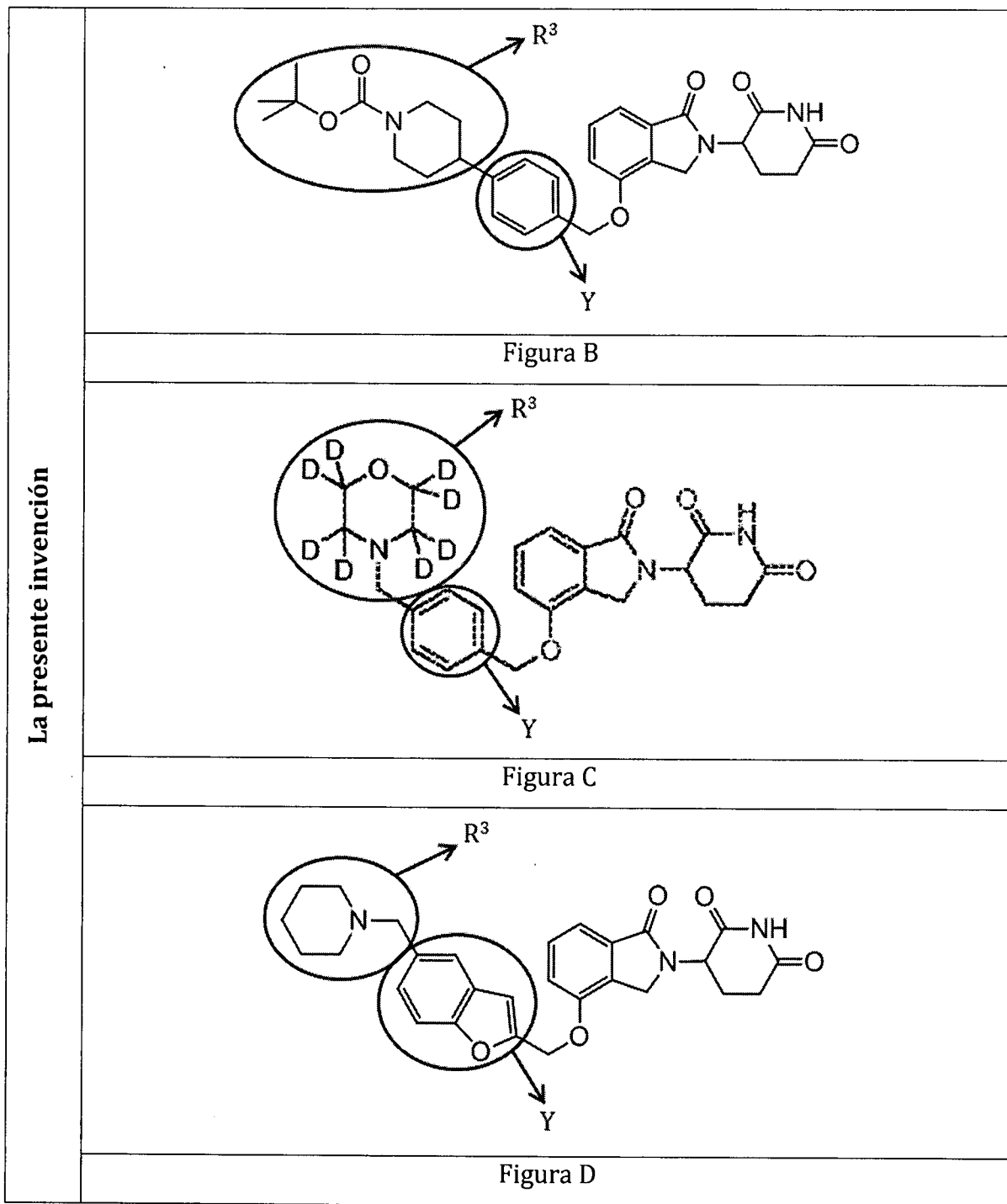
Por lo anterior, consideramos que el versado en la materia no habría contado con la expectativa suficiente, partiendo del documento D1, para lograr las moléculas aquí reivindicadas, las cuales presentan una satisfactoria actividad inhibitoria del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), sobre todo porque las moléculas objeto de la presente invención sin significativamente más voluminosas en comparación con aquellas divulgadas en dicho documento D1.

En este sentido, es pertinente resaltar que el documento D1 divulga moléculas en donde R¹ es arilo o heteroarilo, pero en donde estas moléculas no se encuentran sustituidos a la vez con grupos arilo-(CH₂)_n, arilo-O-(CH₂)_n- o arilo-(CH₂)_n-O-, arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, heterociclo-(CH₂)_n, heterociclo-O-(CH₂)_n o heterociclo-(CH₂)_n-O, los cuales en definitiva aumentan la voluminosidad de la molécula y por tanto, modifican las características estereoelectrónicas y farmacológicas de la presente invención.

Con el fin de ilustrar lo anterior, nos permitimos presentar la siguiente comparación estructural, en donde se evidencia la diferencia estructural de las moléculas reveladas en el documento D1 y las aquí reivindicadas, como se comenta a continuación:

Tabla 1. Comparación estructural de algunas de las modalidades de la presente invención frente a las moléculas divulgadas en el documento D1.

	Estructura química
Documento D1	
	Figura A



La Figura A arriba denotada corresponde a una de las moléculas divulgadas en el documento D1, en donde se señala la porción de la molécula que corresponde a los sustituyentes Y y R^3 de acuerdo con la presente invención, con el fin de realizar una comparación adecuada.

De acuerdo con esto, es posible notar que las Figuras A, B y C “comparten” de alguna manera el sustituyente Y, pero se diferencian en sus sustituyentes R^3 en cuanto tales

sustituyentes en la presente invención corresponden a grupos funcionales de naturaleza química distinta y mucho más voluminosos.

Específicamente, encontramos que las enseñanzas del documento D1 únicamente soportan la inclusión de sustituyentes R³ que sean grupos funcionales sencillos como alcoxi, halo, alquilo, carboxilo, nitro, amino, nitrilo, haloalquilo, entre otros, o como es el caso de la Figura A, un alcano ramificado.

Ahora bien, en cuanto a las Figuras B y C resulta evidente que tales sustituyentes –una **amida heterosustituida** y un **heterociclo altamente deuterado**– corresponden a moléculas completamente diferentes a las divulgadas en dicha anterioridad, tienen una naturaleza y por tanto un comportamiento químico distinto, y le otorgan a la molécula una **voluminosidad** considerable.

Dicho esto, consideramos que no hay motivo alguno por el cual la presente invención hubiera podido ser derivada de manera obvia a partir del arte previo, más aun teniendo en cuenta que el documento D1 no presenta ninguna enseñanza que motive la elección de sustituyentes heterocíclicos, en primer lugar, y que los mismos incorporen deuterio como es el caso de la estructura ilustrada en la Figura C.

Respecto a esto, es pertinente mencionar que la inclusión de isótopos como el deuterio dentro de una molécula farmacológicamente activa persigue el fin de “endurecer” tal fármaco, haciéndolo más resistente al metabolismo que tiene lugar una vez administrado y absorbido y por tanto, prolongando la duración de su actividad.

Considerando lo anterior, resulta evidente que el documento D1 en ningún momento brinda instrucción o enseñanzas que promuevan la inclusión de sustituyentes deuterados, o en todo caso, favorece modificaciones estructurales como las aquí reivindicadas, las cuales tienen sin lugar a dudas un impacto considerable sobre el comportamiento farmacocinético de las mismas.

Partiendo de este hecho, es nuestro deseo resaltar que las diferencias existentes entre la presente invención y tal anterioridad van más allá de una aparente similitud

estructural, sino que involucran también asuntos relacionados con el comportamiento de tales moléculas, lo cual no se encuentra anticipado ni sugerido por dicho documento D1.

En cuanto a la Figura D, notará el señor Examinador que la misma no comparte el sustituyente Y divulgado en el documento D1, sino que incorpora un **heterociclo aromático** que no se relaciona en absoluto con las enseñanzas de tal anterioridad y por tanto, soporta tanto la novedad como el nivel inventivo de la presente invención. Igualmente, para el caso de la figura en mención, el sustituyente R³ corresponde al heterociclo piperidina, el cual tampoco se encuentra anticipado por el comentado documento D1.

En base a estas comparaciones, nos permitimos afirmar que el documento D1 falla en motivar la inclusión de los sustituyentes que comprende la presente invención, y que la elección de los mismos tiene repercusiones no sólo estructurales, sino en cuanto al comportamiento general esperado de la misma molécula, el cual se ve alterado innegablemente dada la **voluminosidad** que la misma presenta en comparación con las divulgaciones del documento D1.

Del mismo modo, consideramos pertinente resaltar que el hecho de modificar estructuralmente una molécula no constituye una actividad de rutina para el versado en la materia, ya que el efecto biológico causado por una molécula puede verse dramáticamente afectado, tanto de modo positivo mejorando su actividad o propiciando la aparición de usos alternativos, como negativamente recayendo en pérdida de actividad o aparición de efectos adversos e incluso toxicidad.

Con el objeto de ilustrar la anterior situación, consideramos pertinente traer a colación el muy conocido caso de la heroína, la cual fue sintetizada en primera instancia con el fin de obtener un analgésico potente y de acción prolongada a partir de la morfina, la cual era obtenida de origen vegetal.

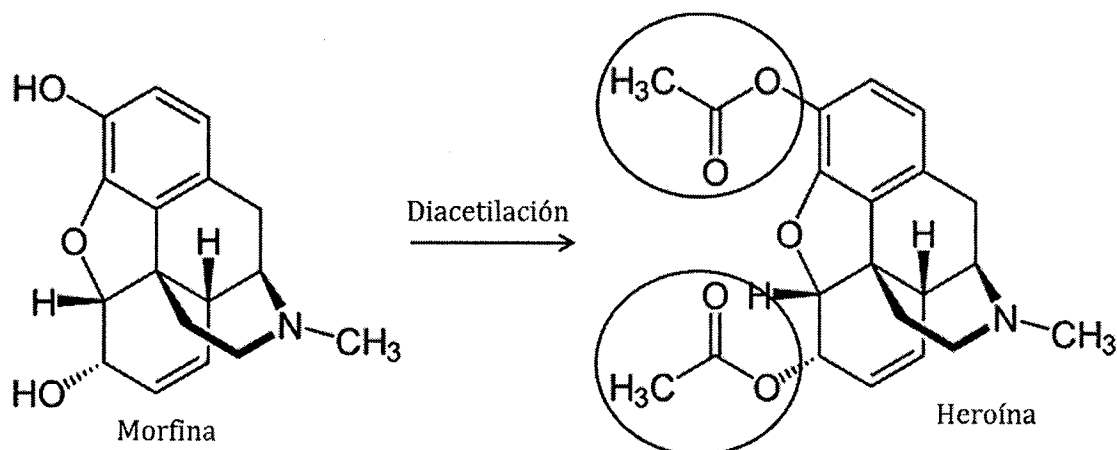


Figura 2. Esquema representativo de la síntesis de heroína a partir de morfina.

Así pues, se llevó a cabo una diacetilación sobre los dos grupos hidroxilos presentes en la molécula de morfina, obteniendo una molécula estructuralmente muy similar, pero cuya potencia se vio exaltada, a la vez que el efecto adictivo que la misma provoca.

A la luz del anterior ejemplo, queremos resaltar que incluso una modificación estructural tan sencilla –como la diacetilación de la morfina– puede tanto aumentar de manera considerable la actividad biológica deseada, como incurrir en la aparición de efectos adversos o indeseados como la dependencia o adicción resultante en el presente caso, a partir de lo cual se retiró de manera absoluta y se prohibió el uso de la heroína obtenida en cualquier tipo de aplicación terapéutica, reconociéndola como una droga de abuso en su lugar.

Con lo anterior, asumimos reafirmado el hecho de ningún tipo de modificación estructural practicada a una molécula biológicamente activa se ve anticipada o motivada por cualquier motivo, ya que el resultado a obtener es totalmente incierto.

Teniendo en cuenta entonces que, de acuerdo con el conocimiento general del estado de la técnica, no es posible predecir que el efecto alcanzado por una molécula, una vez se modifique estructuralmente, será favorable; afirmamos que la presente invención no habría podido ser derivada de manera obvia a partir del estado de la técnica definido por las enseñanzas del documento D1.

Por tanto, a pesar de que el estado de la técnica no proporciona ninguna expectativa de éxito al respecto, la presente invención constituye un valioso aporte al campo técnico en la medida que proporciona compuestos alternativos para uso en terapéutica del cáncer capaces de controlar la angiogénesis o inhibir la producción de citoquinas, incluyendo el TNF α .

Con el fin de soportar lo anterior, anexo a este memorial incluimos el Apéndice A, el cual presenta los resultados de evaluación biológica para veinticinco moléculas – correspondientes a algunas de las modalidades de la presente invención– y en donde es posible evidenciar su **eficacia** como agentes inhibidores del TNF α y la interleukina 2 (IL-2) dadas tales concentraciones efectivas, hecho que se encuentra adicionalmente sustentado en los Párrafos [0908] a [0911] del capítulo descriptivo.

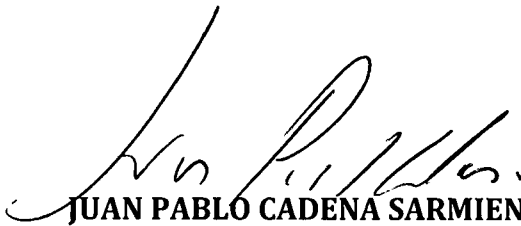
Dicho esto, concluimos que el estado de la técnica no proporciona ninguna enseñanza, sugerencia o motivación para que el versado en la materia pueda derivar de manera obvia la presente invención. Incluso, consideramos que dicho versado en la materia, a la luz de lo divulgado en el documento D1, se habría inclinado por mantener la distribución estructural de dicha anterioridad sin aumentar la voluminosidad de tales moléculas, **alejándose** notoriamente de la presente invención.

De otro lado, suponiendo que el documento D1 sí brindara instrucción para incluir grupos más voluminosos en el compuesto reivindicado, cabe resaltar que –como es bien sabido en el campo farmacéutico–, no existe garantía de que al modificar estructuralmente una molécula puedan obtenerse otras similares con actividad mejorada; por el contrario, debe tenerse en cuenta que dicha modificación estructural puede desencadenar en pérdida de la actividad o incluso promover la incidencia de efectos adversos o toxicidad, como se ha comentado previamente.

Por lo anterior, considerando que ni el estado de la técnica citado por su Despacho ni los conocimientos generales del versado en la materia lograban garantizar la consecución de moléculas efectivas y útiles en terapéutica, como las aquí reivindicadas, afirmamos que éstas no podrían haberse derivado de manera obvia del estado del arte y por tanto, son inventivas.

A partir de lo anteriormente expuesto, solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

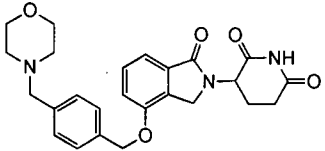
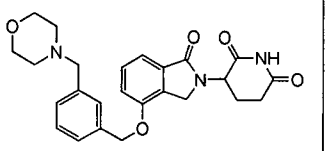
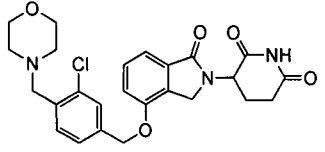
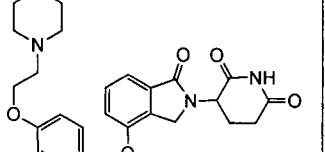
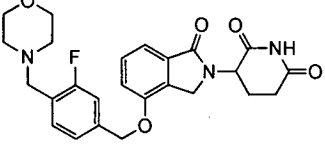
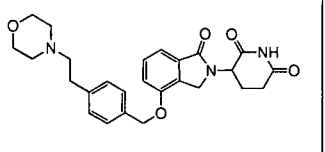
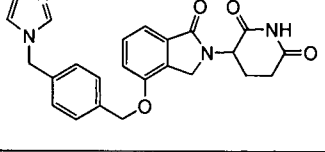
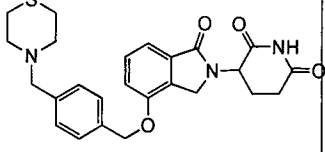
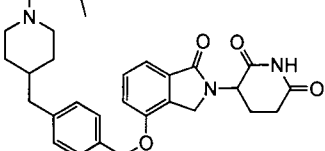
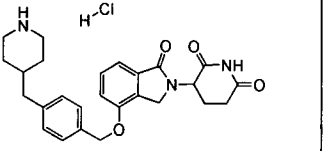
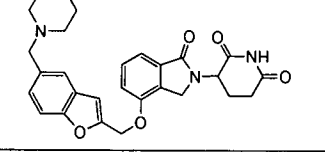
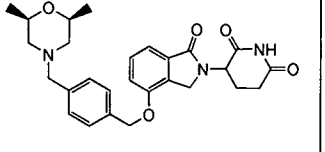
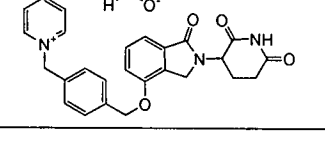
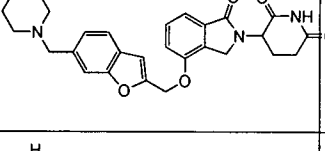
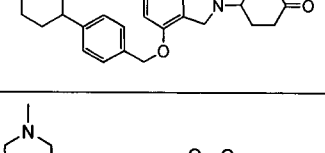
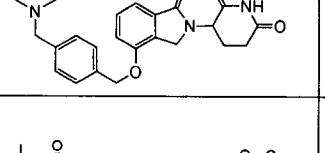
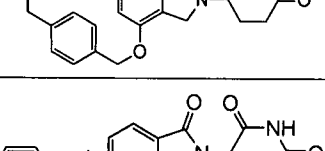
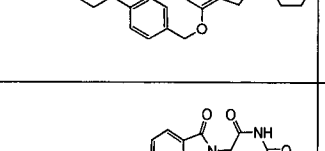
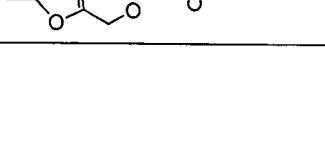
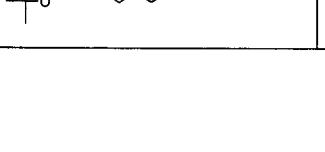
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

APÉNDICE A

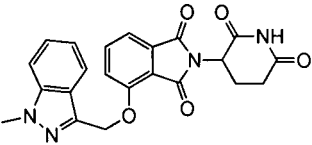
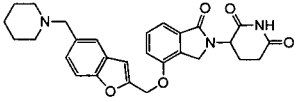
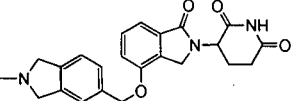
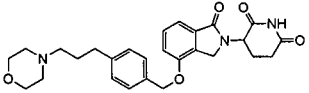
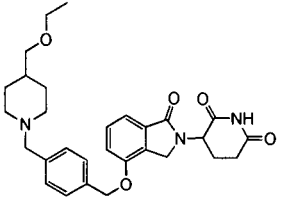
14

Resultados de evaluación de la actividad biológica de la presente invención

Compuesto	IC ₅₀ TNFα (μM)	IC ₅₀ IL-2 (μM)	Compuesto	IC ₅₀ TNFα (μM)	IC ₅₀ IL-2 (μM)
	0.0046	0.0011		0.056	0.0044
	0.00029	0.00012		0.00096	0.0019
	0.0007	0.00015		0.00079	0.00075
	0.0024	0.023		0.0015	0.0051
	0.00074	0.00098		0.004	0.013
	0.000023	0.000037		0.0019	0.0022
	0.0048	0.93		0.00064	0.000078
	0.012	0.019		0.0072	0.067
	0.00082	0.0059		0.015	0.0012
	0.0015	0.0036		0.0022	0.00095

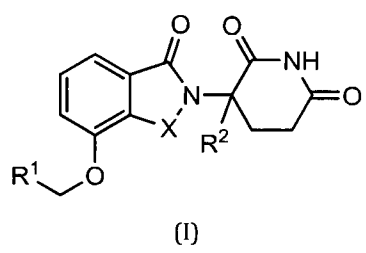
APÉNDICE A

Resultados de evaluación de la actividad biológica de la presente invención

Compuesto	IC ₅₀ TNFα (μM)	IC ₅₀ IL-2 (μM)	Compuesto	IC ₅₀ TNFα (μM)	IC ₅₀ IL-2 (μM)
	0.053			0.000038	0.0000095
	0.0029	0.0029		0.028	0.00012
	0.00044	0.00026			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- X es C=O o CH₂;
- R¹ es -Y-R³;
- R² es H o alquilo (C₁-C₆);

Y es: arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo o heterociclo, de los cuales cada uno puede ser opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

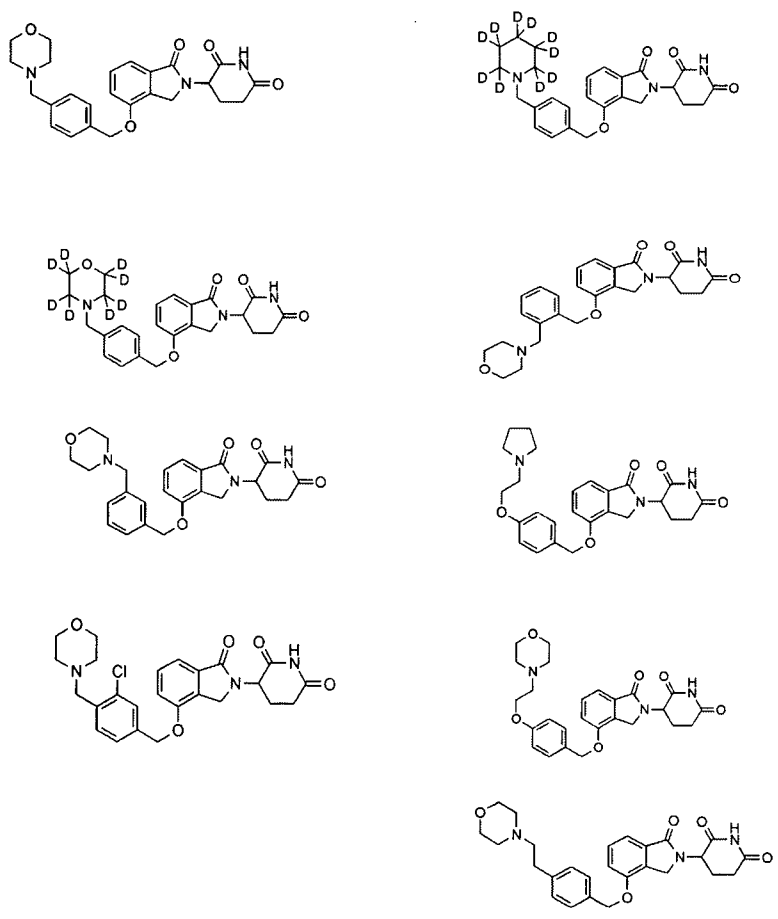
R³ es: arilo-(CH₂)_n, arilo-O-(CH₂)_n- o arilo-(CH₂)_n-O-, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo(C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; heterociclo-(CH₂)_n, heterociclo-O-(CH₂)_n o heterociclo-(CH₂)_n-O, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo (C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

17

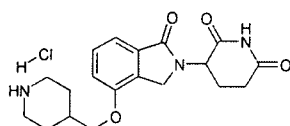
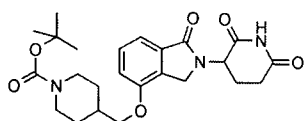
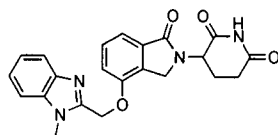
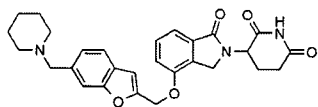
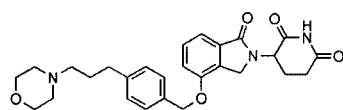
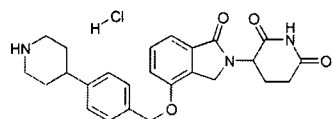
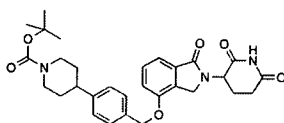
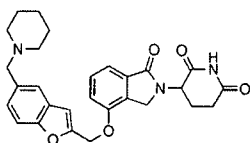
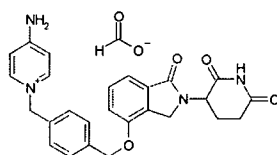
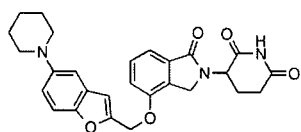
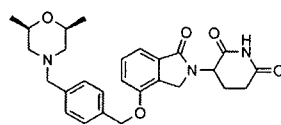
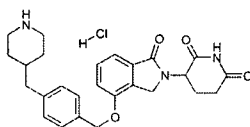
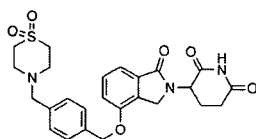
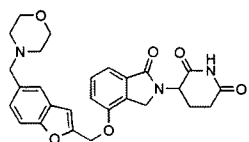
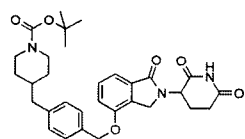
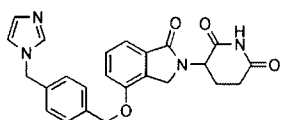
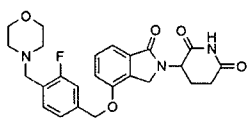
heteroarilo-(CH₂)_n, heteroarilo-O-(CH₂)_n- o heteroarilo-(CH₂)_n-O-, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más de: alquilo(C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alcoxi (C₁-C₆), el mismo sustituido con uno o más halógenos; oxo; amino; carboxilo: ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo ó heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; -CONH₂; o -COO-alquilo (C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

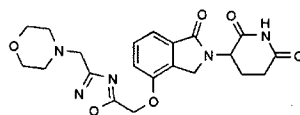
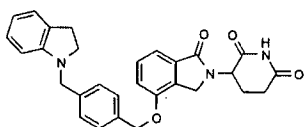
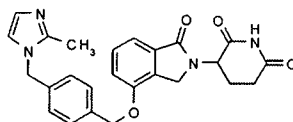
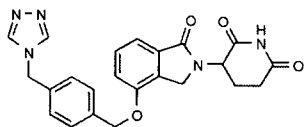
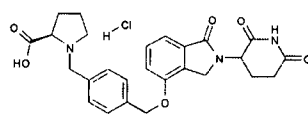
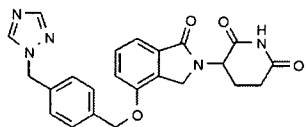
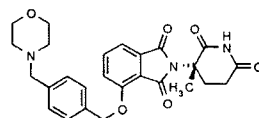
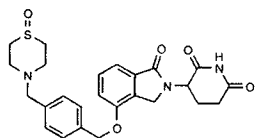
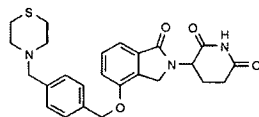
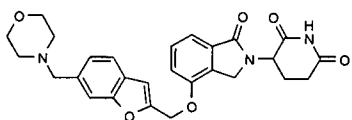
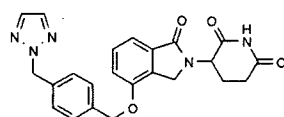
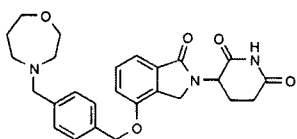
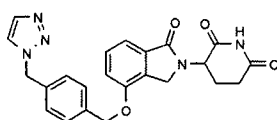
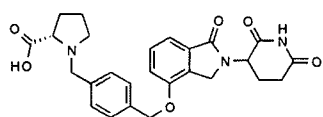
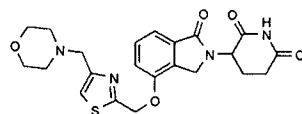
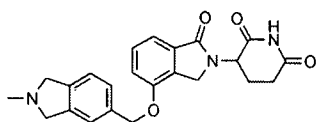
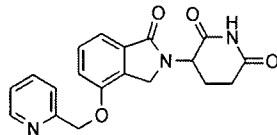
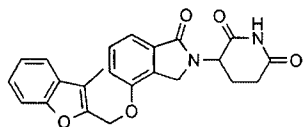
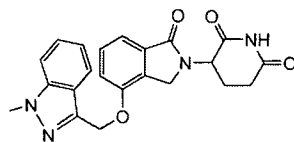
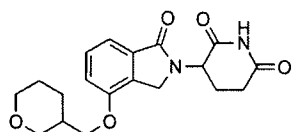
n es 0, 1, 2 ó 3.

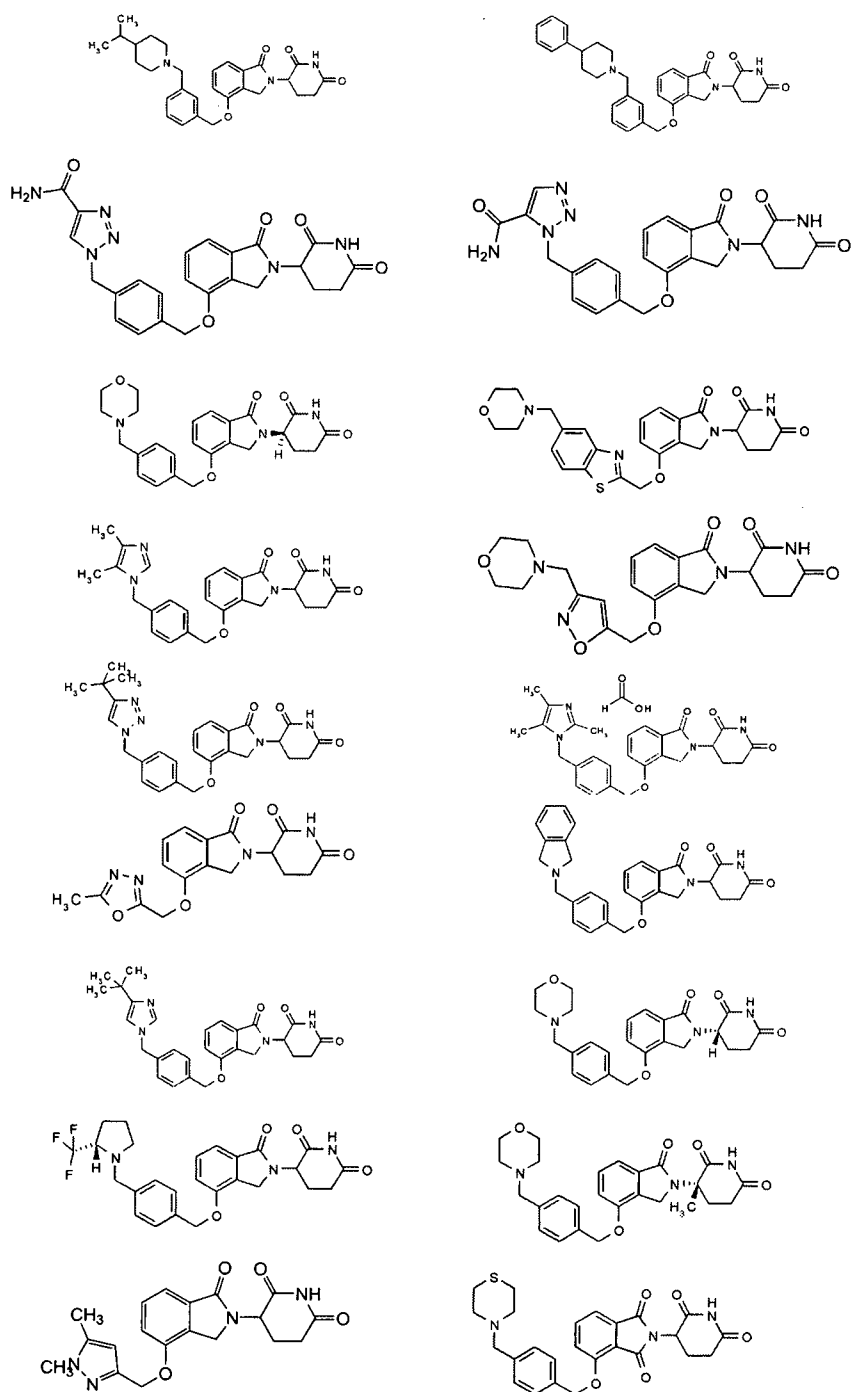
- El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es CH₂.
- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es fenilo, y R³ es heterociclo-(CH₂)_n.
- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es heteroarilo, y R³ es heterociclo-(CH₂)_n.
- El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



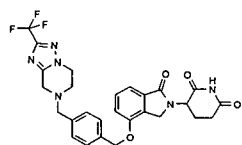
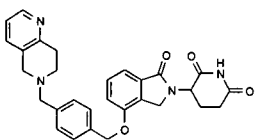
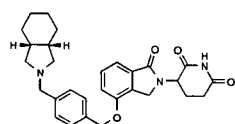
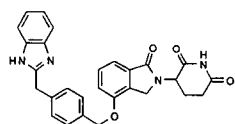
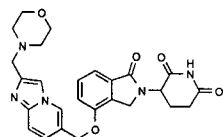
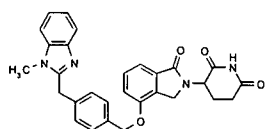
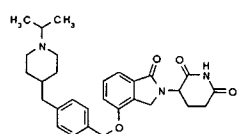
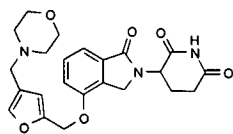
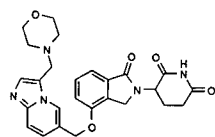
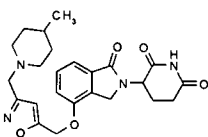
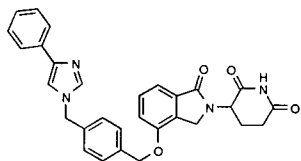
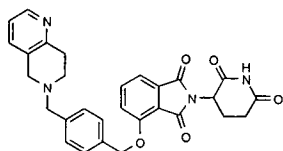
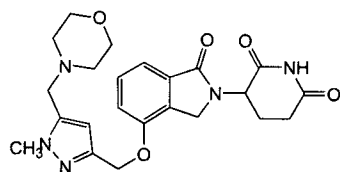
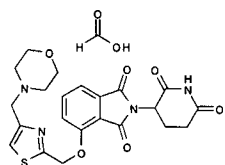
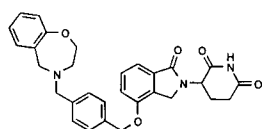
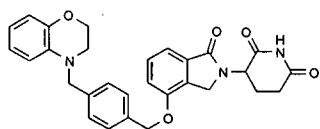
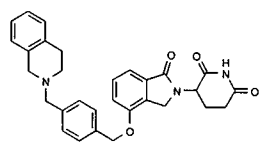
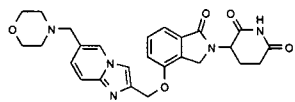
22



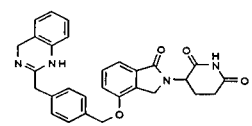
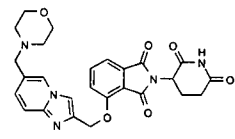
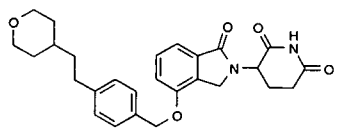
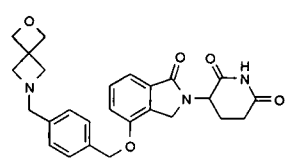
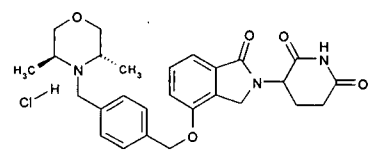
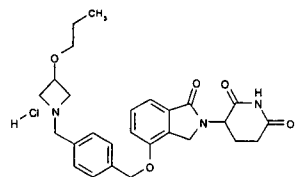
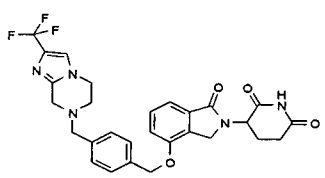
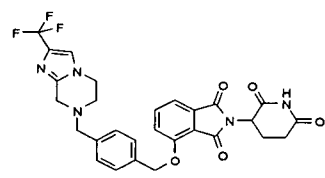
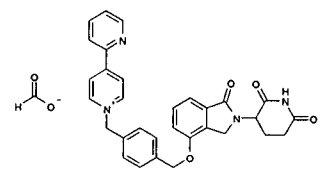
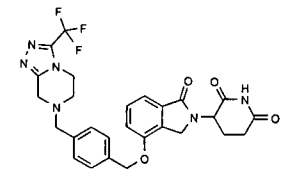
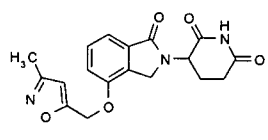
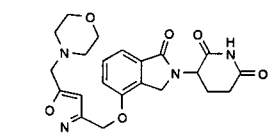
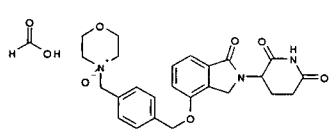
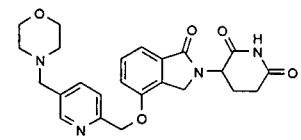
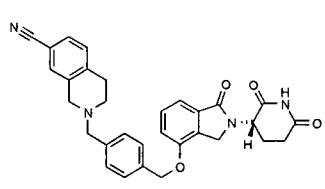
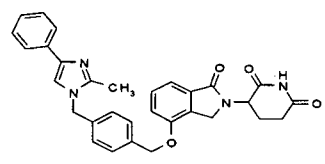
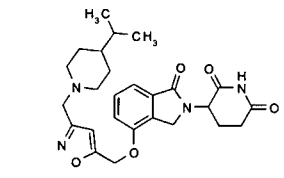
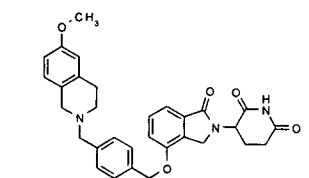




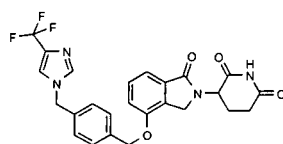
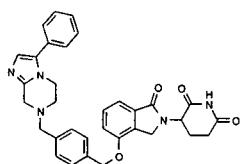
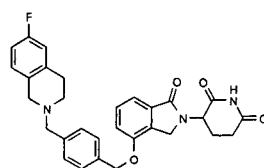
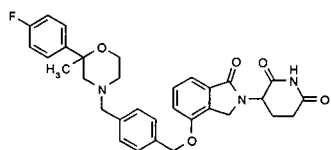
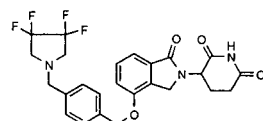
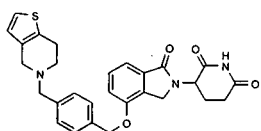
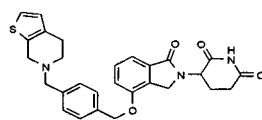
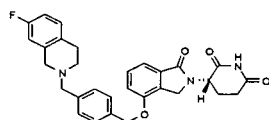
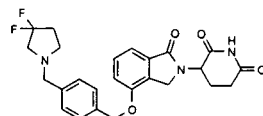
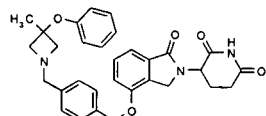
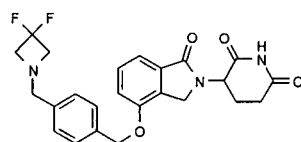
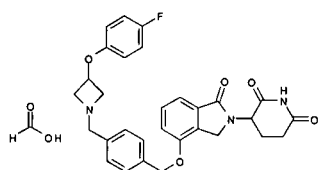
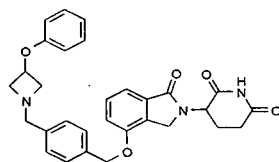
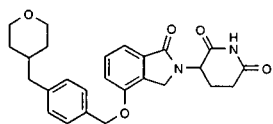
21

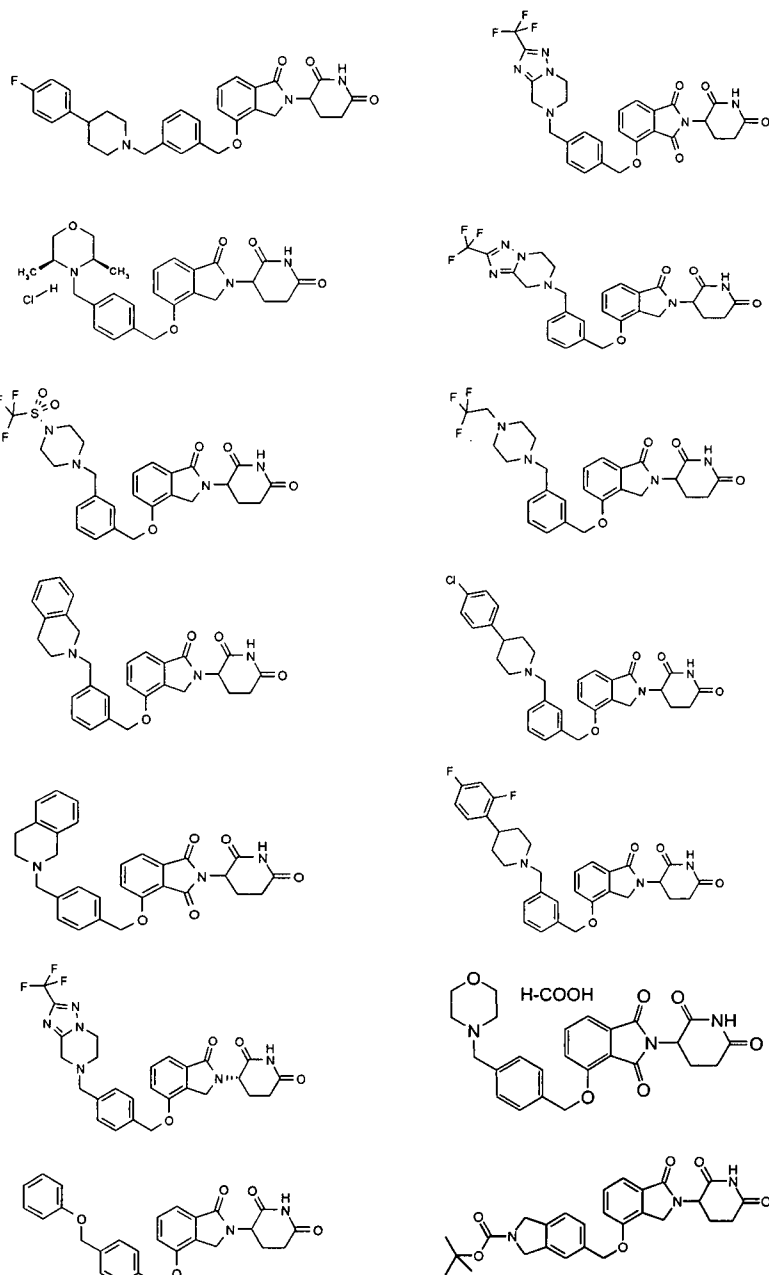


29
22



23





o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.