

CASTELLANOS & Co. LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038996-A-00005-0000

Fecha: 2015-02-13 15:21:34
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 16

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

MF

Re.: Expediente No. 11 038996A

Solicitud de patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“COMPUESTOS EFICACES PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)”

Solicitante: ABBVIE INC.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **12638** notificado el **7 de octubre de 2014**, y para el cual solicité oportunamente prorroga de término el **26 de diciembre de 2014**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Con el fin de restringir el alcance de la invención de la presente solicitud, y siguiendo las ambles sugerencias del Examinador, el nuevo título de la invención es:

“COMPUESTOS EFICACES PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)”

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las nueva reivindicación 1 hace referencia a un compuesto de Fórmula I_B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyas características están definidas con base a información presente en la descripción.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

El sustento para dicha reivindicación se encuentra en detalle en los ejemplos 113, 118, 120, 124, 134, 163, 164, 166, 184, 188, 228, 229, 234, 245, 251, 256, 264, 265, 271, 302, 305, la mezcla 18 de la página 389, así como en la Tabla 3 que comienza en la página 395 de la descripción de la presente solicitud.

- Las reivindicaciones 3 y 4 no fueron incluidas por lo que las objeciones con respecto a las mismas se tornan irrelevantes.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el Examinador.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- Las reivindicaciones que contenían la expresión "opcionalmente sustituido" se modificaron de tal manera que no incluyen dicha expresión, superando dicha objeción.
- La nueva reivindicación 2 se refiere a una composición que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1. Por lo tanto, dicha reivindicación es clara y concisa.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de patentabilidad

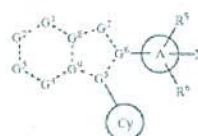
Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: US2003/050320, así como el documento D2: US7141574.

4.1 Nivel inventivo

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, es posible establecer que el nuevo objeto reivindicado es inventivo sobre el estado de la técnica.

Como se demuestra a continuación, los documentos del estado de la técnica no proveen enseñanzas suficientes para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llegar de manera obvia a la presente invención:

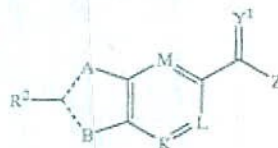
Por una parte el documento D1 reivindica un agente terapéutico para la hepatitis C, que



comprende un compuesto de anillos de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

La diferencia entre los compuestos definidos en la presente solicitud y en D1, consiste en la inclusión de un anillo fenilo enlazado al heterociclo de 5 miembros la estructura del compuesto de la presente solicitud, mientras que el compuesto D1 incluye una estructura un O-fenil enlazada al heterociclo de 5 miembros.

Entre tanto, el documento D2 reivindica un enantiómero, diastereoisómero o tautómero de un compuesto, representado por la Fórmula (I)

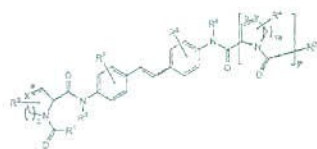


Como se puede evidenciar, los compuestos reivindicados son estructuralmente diferentes a los compuestos de D1 y de D2, por lo que se considera que dichos documentos no divulgan, enseñan o sugieren el compuesto abarcado en las reivindicaciones modificadas. Por lo tanto, una persona versada en la materia no pudo haber llegado a los compuestos de las presentes reivindicaciones modificadas utilizando las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

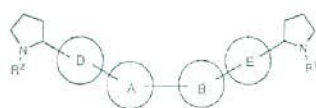
Por otra parte, Tellinghuisen et al., Nature 435: 374-379 (2005), describen una estructura cristalina de la proteína NS5A en la cual hay dos monómeros NS5A empaquetados como un dímero por medio de contactos cercanos a los extremos N-terminales de las moléculas. En WO2006093867 (Estructura de hepatitis C Virus de la proteína NS5A) se postula el uso de la estructura cristalina de la proteína NS5A junto con modelación computada para diseñar o seleccionar inhibidores de NS5A.

Para mejorar las interacciones con la proteína NS5A, se han diseñado muchos inhibidores de NS5A para que tengan estructuras diméricas o de tipo dímero. Por ejemplo las patentes relacionadas con inhibidores del virus de la hepatitis C, otorgadas a Bristol Myers Squibb (BMS):

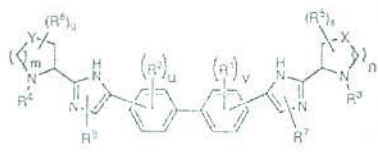
- En WO2006133326 (BMS) se describen compuestos de la fórmula:



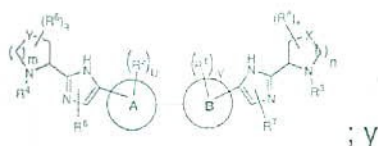
- En WO2008144380 (BMS) se indican compuestos de la fórmula:



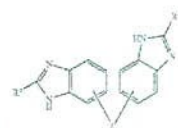
- En WO2008021927 (BMS) se muestran compuestos de la fórmula:



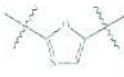
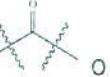
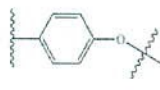
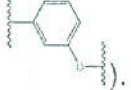
- En WO2008021927 (BMS) se describen compuestos de la fórmula:



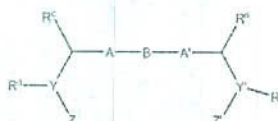
- En US20100068176 (BMS) se muestran compuestos de la fórmula:



, en

donde L se selecciona entre arilos (por ejemplo, ) , heteroarilos (por ejemplo,  o ) , grupos alifáticos (por ejemplo, , ,  o ) , o una combinación de los mismos (por ejemplo,  o ).

También se han provisto determinadas modificaciones de las fórmulas anteriores. Por ejemplo,



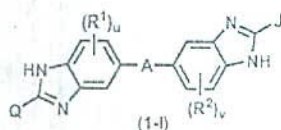
en WO2010065681 se divulga la fórmula:

, en donde B es Q o Q-Q, y cada

Q se selecciona de manera independiente entre cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, con la salvedad que solamente una Q sea un anillo aromático de seis miembros cuando B es Q-Q y con la salvedad que si B es Q-Q, cualquier Q que sea policíclico se una al resto de la molécula a través de un solo ciclo del policiclo; en WO2010096777 se describe una



US20100266543 se muestra la siguiente fórmula:

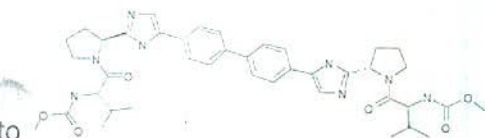


, en donde A se

selecciona entre arilo, heteroarilo, heterocíclico, C3-C8cicloalquilo o C3-C8cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido, D está ausente o es un grupo alifático opcionalmente sustituido, T está ausente o es un grupo alifático lineal opcionalmente sustituido que contiene entre cero y ocho carbonos, E está ausente o se selecciona de manera independiente entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, y en donde uno o dos entre D, E y T está ausente.

En las Tablas 1 a 4 (que se encuentran más adelante) se comparan las actividades antivirales de diferentes compuestos NS5A.

Según se demuestra en estas tablas, hay diversos compuestos protegidos genéricamente por WO2010065681, WO2010096777, WO2010096462, US20100266543, WO2010096462 y US20100266543 de Enanta Pharmaceuticals, que parecen tener actividades anti-HCV comparables o inferiores que los correspondientes compuestos que se describen en las Solicitudes BMS. En las Patentes WO2010065681 y WO2010096777 de Presidio Pharmaceuticals, así como en las patentes WO2010096462, US20100266543, WO2010096462 y US20100266543 de Enanta Pharmaceuticals, tampoco se identifica ninguna ventaja de estos compuestos frente a los que se describen en las Solicitudes BMS.



(BMS-790052) emplea un conector de bifenilo

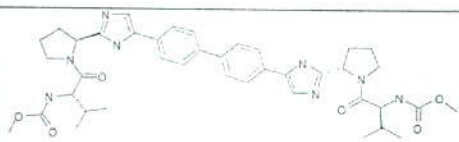
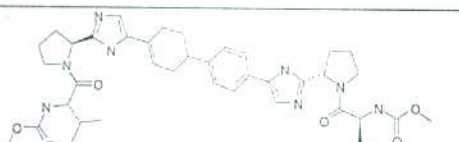
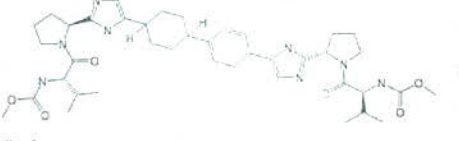
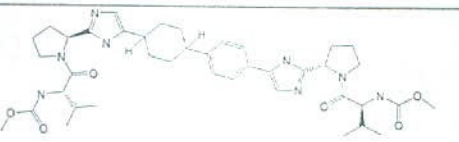
entre los grupos imidazol. Ver WO2008021927 (BMS). Los valores de EC50 de BMS-790052 contra diferentes genotipos de HCV fueron descritos por Nettles et al., "*BMS-790052 ocupa el primer lugar en su clase más potente del virus de la hepatitis C (VHC) con el inhibidor NS5A para*

los pacientes con infección crónica por el VHC: Los resultados de una prueba de Concepto", Reunión Anual 59a de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (31 octubre a 1 noviembre 2008, San Francisco, CA; www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_06.htm).

Específicamente, Nettles et al., observaron que los valores de EC50 de BMS-790052 contra los genotipos 1a, 1b, 3a, 4a y 5a del HCV eran de 0,05, 0,009, 0,127, 0,012 y 0,033 nM, respectivamente. [Véase también Gao et al., Nature 465: 96–100 (2010)].

Los compuestos de la Tabla 1 emplean diferentes conectores entre los grupos imidazol. En la Tabla 1 se muestran los valores de EC50 de estos compuestos cuando se evalúan usando respectivos ensayos con replicones en la presencia de 5% (v/v) de suero fetal bovino (FBS). En comparación con BMS-790052, el reemplazo del conector de bifenilo por otros conectores puede reducir significativamente las actividades de los compuestos contra diversos genotipos del HCV.

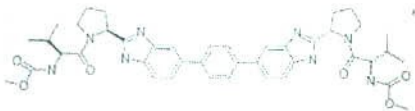
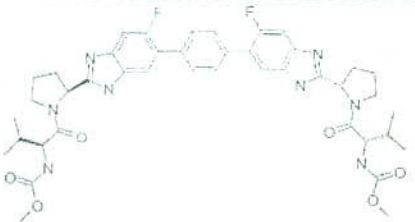
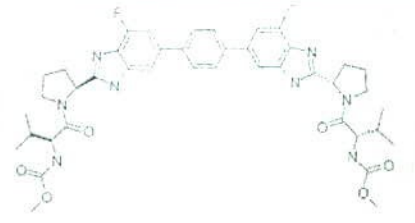
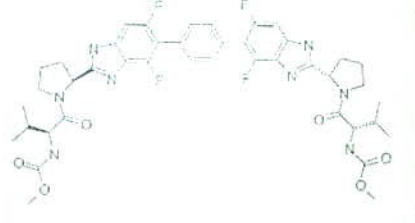
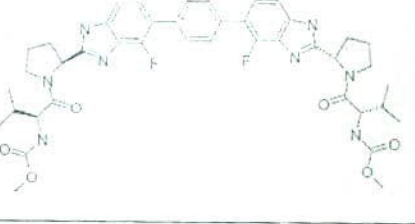
Tabla 1. Conector de bifenilo versus otros conectores

Compuestos	EC ₅₀ (nM)							
	1a	1b	2a	2b	3a	4a	5a	6a
 (BMS-790052)	Véase Nettles <i>et al.</i> , <i>supra</i> .							
	0,12	0,03	16	0,09	1,5	0,03	0,05	0,5
 (isómero 1, en el cual el grupo ciclohexanilo tiene una configuración cis/trans diferente del isómero 2)	0,71	0,06	9,0	0,4	2,3	0,04	0,08	0,5
 (isómero 2, en el cual el grupo ciclohexanilo tiene una configuración cis/trans diferente del isómero 1)	>10	8,5	>100	>10	>10	4,0	>10	>10

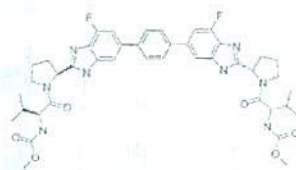
En la Tabla 2 se comparan compuestos que contienen benzimidazol no sustituido con aquellos que contienen benzimidazol sustituido con halo. Las actividades anti-virales fueron evaluadas usando replicones de tipo salvaje (por ejemplo, 1b WT o 1a WT), así como replicones que contienen mutaciones NS5A específicas (por ejemplo, 1b L28T, 1b Y93H, 1a L31V, 1a Y93C, 1a M28V o 1a Q30E) en la ausencia de FBS. En comparación con el compuesto presente contiene

benzimidazol no sustituido, los compuestos que contienen benzimidazol sustituido en general exhibieron actividades comparables o inferiores contra muchos de estos virus HCV.

Tabla 2. Benzimidazol no sustituido versus benzimidazol sustituido con halo

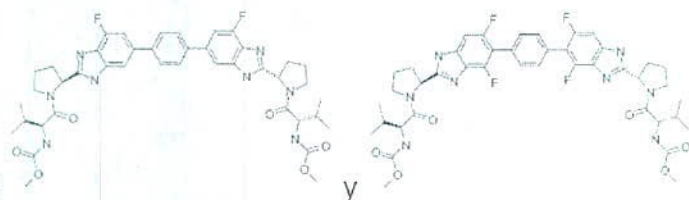
Compuestos	EC ₅₀ (nM)							
	1b WT	1b L28T	1b Y93H	1a WT	1a L31V	1a Y93C	1a M28V	1a Q30E
 (compuesto de referencia)	0,01	2,7	0,9	0,09	36	40	1,0	40
	0,003	1,8	0,5	0,14	109	26	2,4	119
	0,004	4,3	2,4	0,26	5,5	34	1,8	59
	0,005	>10	5,7	0,28	33	103	11,6	306
	0,007	>10	3,6	0,1	80	141	5,8	52

Con la presente invención se descubrió sorprendentemente que los compuestos que contienen



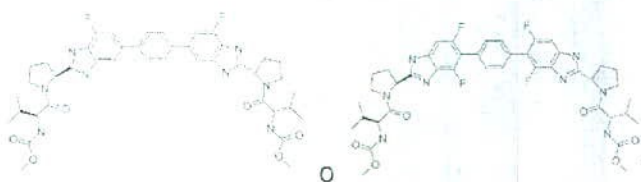
benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo,) pueden presentar una mejor actividad contra determinadas variantes del HCV que contienen mutaciones NS5A (por

ejemplo, 1a L31V).



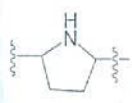
Pruebas similares también mostraron que

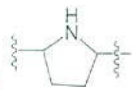
en comparación con el compuesto de referencia en la Tabla 2, exhibieron una actividad significativamente mejorada contra la variante 1a del HCV que contiene a la mutación M28T de NS5A. Estas mejoras no fueron descritas ni sugeridas en ninguna de las Solicitudes BMS, Presidio o Enanta mencionadas previamente. Por consiguiente, la presente invención está dirigida a métodos para usar los compuestos que contienen benzimidazol sustituido con halo (por



ejemplo,

) en el tratamiento de variantes del HCV (por ejemplo, 1a M28T o 1a L31V). Estos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto a un paciente infectado con dicha variante del HCV (por ejemplo, 1a M28T o 1a L31V).

Se encontró asimismo que cuando el conector de fenilo entre los grupos de benzimidazol era reemplazado por un conector de pirrolidinilo (por ejemplo, ) , la química del proceso para introducir las sustituciones halo en los grupos benzimidazol se volvía extremadamente difícil. En las Solicitudes Bristol Myers Squibb, Presidio Pharmaceuticals y Enanta Pharmaceuticals mencionadas previamente, no se provee ninguna divulgación habilitante que pudiera permitir sustituciones halo sobre los grupos benzimidazol en un compuesto en el cual el conector de

fenilo fue reemplazado por .

El esquema XXIV y diversos ejemplos de la presente solicitud (por ejemplo, los ejemplos 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46 y 4.51-4.57) proporcionan una divulgación habilitante que permite tales sustituciones en los compuestos con conectores de pirrolidinilo sustituido.

En la Tabla 3 se comparan compuestos con diferentes conectores entre los grupos benzimidazol. Las actividades anti-virales se determinaron usando ensayos con replicones 1a y 1b. "HP" se refiere a plasma humano. El compuesto que contiene al conector de pirrolidinilo mostró actividades anti-HCV significativamente inferiores que los que contienen al conector de piridinilo.

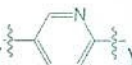
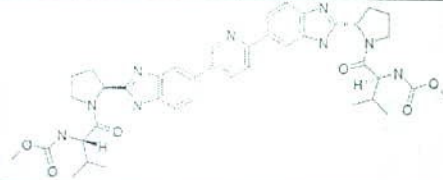
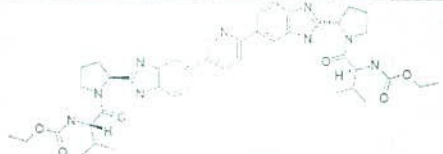
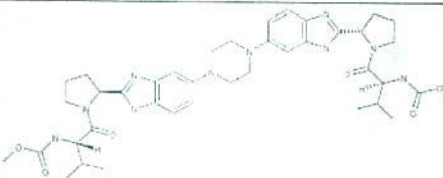
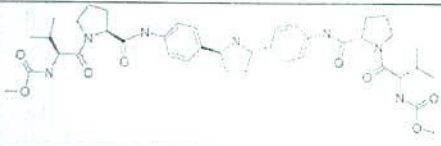
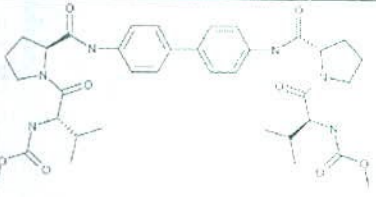
En comparación con el conector de fenilo () usado en US20100068176 (BMS), se espera que el conector de piridinilo () o los conectores tipo aromáticos de 6 miembros proporcionen actividades anti-HCV similares o comparables.

Tabla 3. Conector heterocíclico no aromático versus conector heterocíclico aromático

Compuestos	EC ₅₀ (nM, en la presencia de FBS 5%)		EC ₅₀ (nM, en la presencia de FBS 5% y HP 40%)	
	1a	1b	1a	1b
	> 250	> 250	2500 - 8000	> 4500
	< 0,32	< 0,32	< 3,2	< 3,2
	6,8	2,9	83	190
	1,7	1,7	< 3,2	6
	82	73	166	548

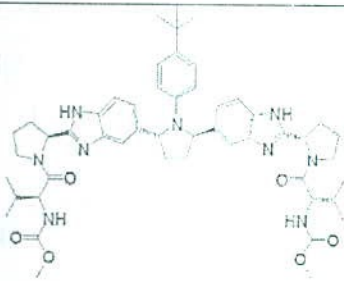
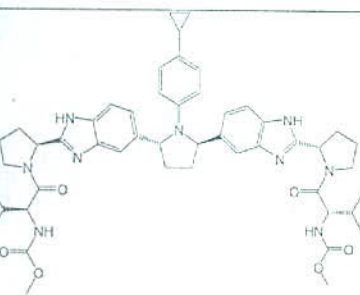
En la Tabla 4 se muestra además que cuando el conector de fenilo se reemplaza por un conector de pirrolidinilo, se puede reducir significativamente la actividad del compuesto contra el HCV. El compuesto de la Tabla 4 contiene un conector de pirrolidinilo y tiene valores de EC₅₀ de más de 200 nM. En comparación, BMS-790052, que contiene un conector de bifenilo, tiene valores de EC₅₀ no mayores que 0,2 nM. Véase Nettles *et al.*, *supra*. Por lo tanto, en las Tablas 3 y 4 se demuestra claramente que el uso de un conector de pirrolidinilo no sustituido en un inhibidor de NS5A dimérico o de tipo dímero puede conducir a actividades anti-HCV pobres.

Tabla 4. Conector heterocíclico no aromático versus conector heterocíclico aromático

Compuestos	EC ₅₀ (nM, en la presencia de FBS 5%)		EC ₅₀ (nM, en la presencia de FBS 5% y HP 40%)	
	1a	1b	1a	1b
	290	320	1200	2400
	> 1000	10	> 10000	60

Se descubrió inesperadamente que cuando el átomo de nitrógeno en el conector de pirrolidinilo es sustituido por un carbociclo o heterociclo, es posible mejorar drásticamente las actividades anti-virales del compuesto. En la Tabla 5 se muestran las actividades anti-HCV de compuestos en los cuales el conector de pirrolidinilo fue sustituido por un carbociclo o heterociclo sustituido.

Tabla 5. Conector de pirrolidinilo sustituido

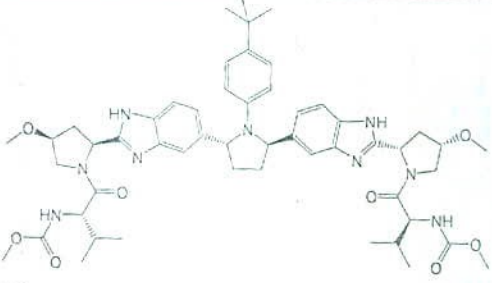
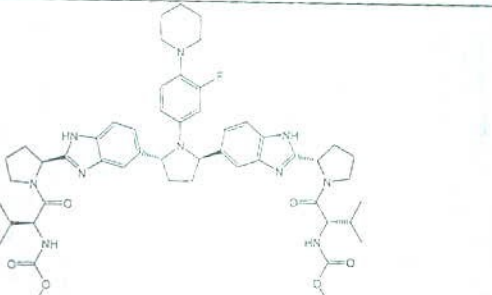
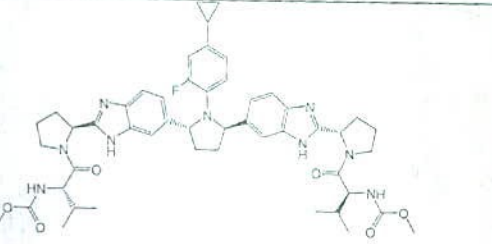
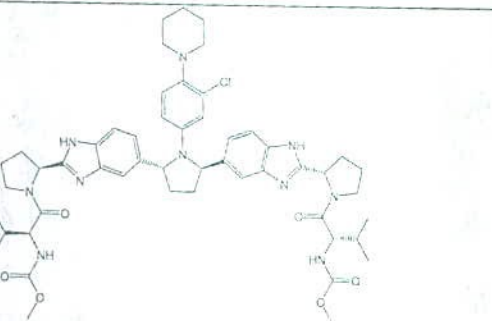
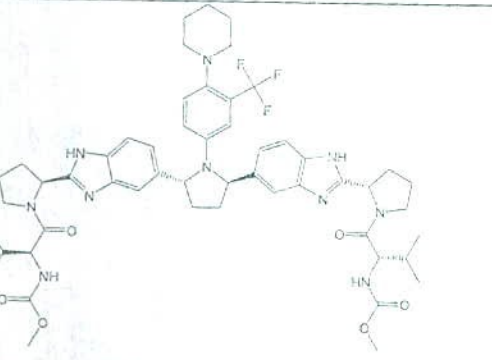
Ejemplos de Compuestos	EC ₅₀ (nM, en la presencia de HP 40%)		EC ₅₀ (nM, en la ausencia de HP)			
	1a	1b	2a	2b	3a	4a
 (Ejemplo 109 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,1	0,3	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 163 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,1	0,3	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS

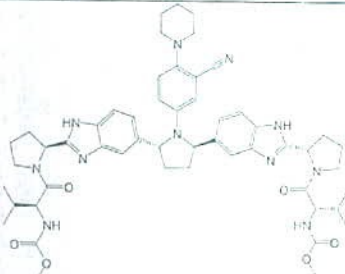
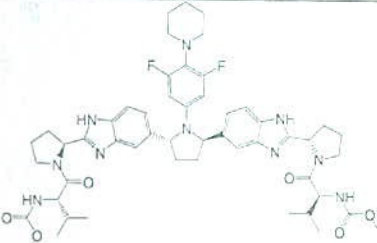
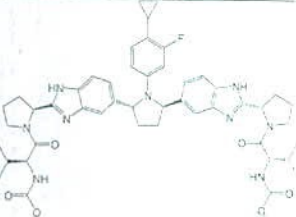
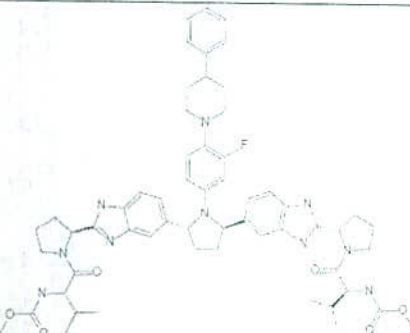
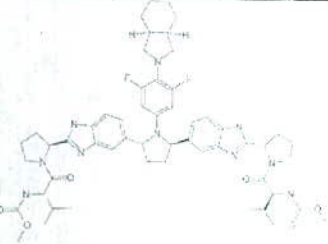
Calle 94 A No. 7 A - 09

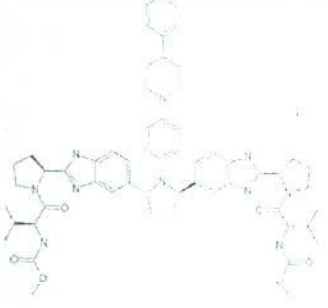
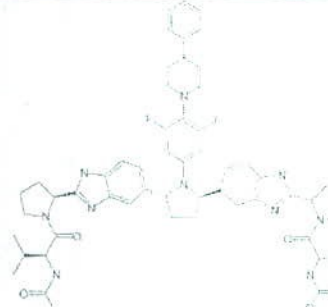
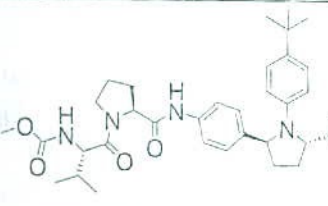
Bogotá, D.C., COLOMBIA

 (Ejemplo 236 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,3	0,8				
 (Ejemplo 245 de la publicación de la Solicitud de US2010/0317568)	0,2	0,4	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05
 (Ejemplo 251 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,1	0,2	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05
 (Ejemplo 256 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,2	0,2	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05
 (Ejemplo 257 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,6	0,3	0,5	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05

· CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

 (Ejemplo 258 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,4	0,5	0,07	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 271 de la publicación de la Solicitud de Patente US2010/0317568)	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 302 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 3.20 descrito más adelante)	0,5	0,6	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 4.3 descrito más adelante)	0,1	0,2				

 (Ejemplo 4.25 descrito más adelante)	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,2
 (Ejemplo 5.1 descrito más adelante)	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 37 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,2	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

En conclusión, teniendo en cuenta no solo los documentos D1 y D2, sino también solicitudes de patentes de Bristol Myers Squibb, Enanta Pharmaceuticals y Presidio Pharmaceuticals, el compuesto reivindicado de la presente solicitud muestra un efecto inesperado, una vez que contiene benzimidazol no sustituido, ya que como se ha demostrado los compuestos que contienen benzimidazol sustituido en general exhibieron actividades comparables o inferiores contra muchos de estos virus HCV.

Adicionalmente, la presente solicitud demuestra el efecto inesperado de mejorar drásticamente las actividades anti-virales del compuesto reivindicado, cuando el átomo de nitrógeno presente en el conector de pirrolidinilo es sustituido por un carbociclo o heterociclo.

Por los argumentos previamente descritos, el compuesto de la presente solicitud tiene nivel inventivo. Adicionalmente una persona versada en la materia no pudo haber llegado a los compuestos de las presentes reivindicaciones modificadas utilizando las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

• **CASTELLANOS & Co. LTDA**

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

De otro lado, en relación con la nueva reivindicación 2, la misma es inventiva ya que se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto inventivo (como ya se ha justificado previamente), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1.

En conclusión, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dos (2) reivindicaciones.

Señor Director,

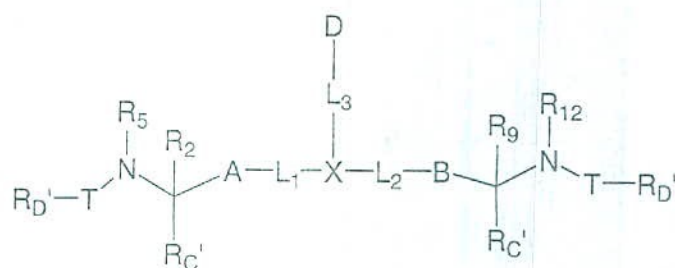

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt 
P2909
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

13 FEB. 2015

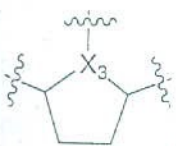
REIVINDICACIONES MODIFICADAS PARA EL EXAMEN DE FONDO

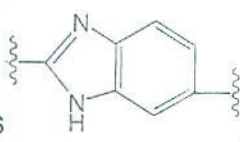
1. Un compuesto de Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

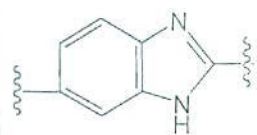


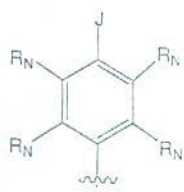
Ib

caracterizado porque:

X es , donde X₃ es N y está directamente unido a -L₃-D;
L₁, L₂ y L₃ son enlaces;

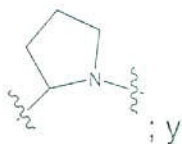
A es , y no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno;

B es , y no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno;

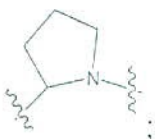
D es , y cada R_N se selecciona de manera independiente de hidrógeno o halógeno, y J es carbociclo de C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros y no está sustituido o está sustituido con otro carbociclo de C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno;

$R_{c'}$ es hidrógeno;

R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman



R_9 y R_{12} tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman



$-T-R_{D'}$ es cada uno independientemente $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_{D'}$, y donde $L_{Y'}$ es cada uno en forma independiente alquileo de C_1-C_6 el cual no está sustituido o está sustituido con $-O-C_1-C_6$ alquilo;

R_B es hidrógeno.

2. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.