

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002483- -00009-0000

Fecha: 2013-02-14 16:40:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 09-002.483

Solicitud de Patente d Invención Titulada: "BENCILAMINA Y SU PROCESO DE PRODUCCION"

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT y ASTRAZENECA AB

Nuestra Ref.: P2008/000220

RESPUESTA AL OFICIO No. 17221, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 439

DE FECHA 02 DE OCTUBRE DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, conformado por 11 Reivindicaciones, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 28 de abril de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se modificó la Reivindicación 1, de forma tal que ahora especifica los sustituyentes R¹ a R⁶ de la fórmula (I) preferidos de la invención así:

R^1 , R^2 , R^3 en forma independiente entre sí, se selecciona entre hidrógeno, metoxi, hidroxí, fluoro, cloro, metilo;

o R^1 y R^2 juntos se seleccionan entre $-O-(CH_2)_2-O-$, CH_2-CH_2-O- o $CH_2-C(CH_3)-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros);

R^4 se selecciona entre fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3 -alquilo, cloro o flúor; R^5 es CF_3 ;

R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfonilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfonilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, 2-propilsulfonilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetilo, metoximetilo, hidroximetilo.

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 11 se modificaron teniendo en cuenta las limitaciones incorporadas a la nueva Reivindicación 1;
- se eliminaron las Reivindicaciones 12 a 26.

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

Adicionalmente, aprovecho esta oportunidad para realizar correcciones de errores tipográficos involuntarios encontrados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud (ver hojas sustitutas anexas). Particularmente, en el Ejemplo 3 se incluyeron erróneamente las oraciones: “*Así, se midió un valor de $IC_{50}(GR) = 64 \text{ nM}$ para el compuesto del ejemplo 3*”, y “*El compuesto del ejemplo 3 mostró un valor de $IC_{50}(IL8)$ de inhibición = 25 nmol*”. De igual forma, para el Ejemplo 3, el dato correcto de unión GR es $IC_{50}(GR)=38\text{nM}$.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 12 y 13 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 12 y 13 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador sugiere modificar el título de la solicitud.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud por el siguiente:

“BENCILAMINA Y SU PROCESO DE PRODUCCION”.

4. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 no es concisa por porque utiliza términos indefinidos tales como “arilo”, “parcialmente aromático”, “sistema de anillos monocíclico, bicíclico” y “opcionalmente sustituido”. Adicionalmente, el Examinador señala que los procesos de las Reivindicaciones 14 a 21 no son claros porque no están adecuadamente caracterizados ni definen la materia a proteger.

b- En primer lugar, llamo la atención del examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual se han eliminado los términos indefinidos delimitándose de manera clara el alcance de la presente invención. De igual forma, las Reivindicaciones 14 a 21 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, con lo cual quedan superadas las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a dichas reivindicaciones.

5. a- El Examinador argumenta que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 grupos inventivos:

- 1) Compuestos donde R^6 es alquilo;
- 2) Compuestos donde R^6 es aromático;
- 3) Compuestos donde R^6 es heteroalquilo.

b- Sobre este particular, considero superada la objeción de unidad de invención en tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto limitó los sustituyentes R^1 a R^6 de la fórmula general (I) como se indicó en el punto 1 del presente memorial.

Así, los compuestos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado comparten un único concepto inventivo dado por la estructura común de bencilamina y comprenden características estructurales comunes que permiten una interconexión técnica cercana entre ellos, por lo cual conforman un único concepto común inventivo, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones del Artículo 25 de la Decisión 486.

6. a- El Examinador argumenta que los compuestos de fórmula (VII) y (XII) de la reivindicación 22 no son nuevos ya que habían sido divulgados por GB1045180 (D2) y por A.S.DEMIR et al: "*Generation of acylanion equivalents from acylphosphonates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly practical method for cross-benzoin reaction*" Journal of Organic Chemistry, vol 70, 2005, pag 10584-10587 (D3).

b- En respuesta, me permito resaltar que los compuestos de Fórmulas (VII) y (XII) fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, con lo cual quedan superadas las objeciones de novedad elevadas por el Examinador con respecto a dichos compuestos.

7. a- El Examinador argumenta que los documentos US 2005/0131226 (D1) y T.L.LEMKE ET AL: Chapter 2 of Principles of Medicinal Chemistry (2002): "*Drug desing and relationship of functional groups to pharmacologicactivity*", pages 47-28 (D4) afectan el nivel inventivo de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

El examinador sostiene que D1 es el estado de la técnica más cercano, y que los compuestos allí mencionados difieren de los de presente invención en el sustituyente R⁶. El Examinador señala que la solicitud no demuestra que los compuestos de la invención exhiban efectos inesperados con respecto a los de D1 y que de acuerdo a (D4), alteraciones menores en las cadenas de alquilo tienen efectos en la actividad farmacológica, por lo que una persona versada en la materia incluiría dichas modificaciones en el sustituyente R⁶ de los compuestos de D1 y llegaría a los compuestos de fórmula (I) de manera obvia.

b- i) Al respecto me permito resaltar que si bien D1 (mencionado en las páginas 1 y 2 la descripción) es el documento del estado de la técnica más cercano, los compuestos de la presente solicitud difieren de los divulgados en D1 en la posición R⁶.

Como resultado del proceso de manufactura, los compuestos de D1 siempre contendrán el grupo isobutilo saturado o insaturado en la posición de R⁶ y ningún grupo diferente a este podrá ocupar la posición R⁶ de la fórmula (I). En contraste, ninguno de los compuestos reclamados en la presente solicitud, incluyen el grupo isobutilo en la posición R⁶, lo cual implica que los compuestos de la presente invención necesariamente deben obtenerse mediante un proceso diferente, el cual es descrito en la presente solicitud de patente.

De acuerdo a lo anterior, las enseñanzas de D1 y D4 de manera individual o en combinación, de ninguna manera habrían direccionado a la persona medianamente versada en la materia a obtener compuestos de fórmula (I) con la configuración estructural aquí reivindicada. Ni la presente reivindicación 1 enmendada, ni tampoco las reivindicaciones dependientes, incluyen el grupo isobutilo en la posición R⁶. De esta manera, un nuevo proceso debió ser desarrollado, el cual es descrito en la presente solicitud de patente.

ii) En el presente caso también es válido resaltar los datos comparativos (Anexo 1) que indican la afinidad de unión al receptor de glucocorticoides, así como la inhibición de IL-8 de los compuestos de la presente invención comparados con algunos compuestos de D1. Para el estudio se utilizaron los sistemas de testeo descritos en D1, así como los de la presente solicitud. En particular, los compuestos de los Ejemplos 62, 76, 77, 96 y 136 de la solicitud se compararon con los compuestos de los Ejemplos 3, 20 y 21 de D1.

Resulta innegable a partir de los datos adjuntos, que existe una superioridad inesperada de los compuestos de la presente solicitud comparados con los del arte previo citado, en particular respecto de la afinidad de unión al receptor glucocorticoide. El incremento en la afinidad, dado por los datos de GR, se da gracias al cambio de la estructura molecular y evidentemente conllevan a una mejora en la actividad anti-inflamatoria de los compuestos aquí reivindicados.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que, como se encuentra en el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, es evidente que los anteriores resultados de afinidad por el receptor

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

glucocorticoide, no se podían prever a partir de las enseñanzas de ningún documento del arte previo citado.

En conclusión, es evidente que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado enseñanza o motivación alguna que lo llevara a derivar de manera evidente los compuestos reivindicado, ni mucho menos a esperar con alguna expectativa de éxito, que dichos compuestos exhibieran una mayor afinidad hacia el receptor glucocorticoide, por lo tanto la presente invención reviste nivel inventivo.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

/JJJ

Anexo:

Anexo 1: Tabla de Datos Comparativos.

Anexo 2: Hojas sustitutas

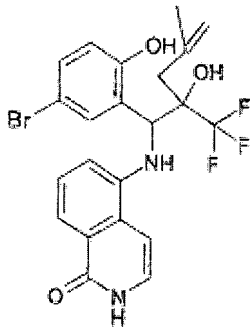
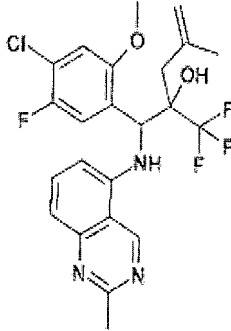
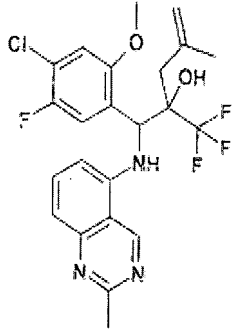
Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ANEXO 1 Datos Comparativos

Se presentan datos comparativos entre los compuestos de acuerdo con la presente solicitud y aquellos revelados en D1:

Documento	Ejemplo	Estructura	Datos
Presente invención	62		GR 9 nM IL8 1,4 nM
Presente invención	76		GR 12 nM IL8 2,2 nM
Presente invención	77		GR 11 nM IL8 1,4 nM
Presente invención	96		GR 27 nM IL8 1,6 nM
Presente invención	136		GR 35 nM IL8 0,9 nM



D1	3			GR 64 nM IL8 25 nM
D1	20		Enantiomero -	GR 118 nM IL8 2,6 nM
D1	21		Enantiomero +	GR 462 nM IL8 21 nM

Todos los compuestos testeados aquí muestran una eficacia comparada a dexametasona de entre 80% a 100%.

ANEXO 2 Hojas Sustitutas

ayuda de receptores producidos de forma recombinante. Se utilizan preparaciones citosólicas de células Sf9, infectadas con baculovirus recombinantes que codifican al GR, en los estudios de unión. En comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias presentan una afinidad alta a muy alta por el GR.

Como mecanismo molecular de la acción anti-inflamatoria de los glucocorticoides, se considera la inhibición mediada por GR de la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores pro-inflamatorios. Esta inhibición es producida por la interacción de un GR con otros factores de transcripción, por ejemplo, AP-1 y NF-kappa-B (por un estudio sobre este tema, véase Cato, A. C. B. y Wade, E., *BioEssays* 18, 371-378, 1996).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 en la línea de células monocíticas humanas THP-1 que es desencadenada por lipopolisacáridos (LPS). La concentración de las citoquinas se determinó en el sobrenadante utilizando conjuntos de elementos para ELISA disponibles comercialmente.

La acción anti-inflamatoria de los compuestos de fórmula general I fue evaluada en experimentos con animales mediante pruebas en la inflamación inducida por aceite de crotón en ratas y ratones (*J. Exp. Med.* (1995), 182, 99-108). Para tal fin, se aplicó aceite de crotón en solución

etanólica de forma tópica sobre las orejas de los animales. Las sustancias de prueba también se aplicaron de forma tópica o sistémica al mismo tiempo o dos horas antes del aceite de croton. Después de 16-24 horas, se midió el peso de la oreja como un indicativo de edema inflamatorio, la actividad peroxidasa como indicativo para la invasión de granulocitos y la actividad elastasa como indicativo de la invasión de granulocitos neutrofílicos. En esta prueba, los compuestos de fórmula general I inhiben los tres parámetros de inflamación mencionados previamente tanto después de una administración tópica como después de una administración sistémica.

Una de las acciones indeseadas más frecuentes de la terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes esteroide" [véase, Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* [Glucocorticoides: Bases Inmunológicas, Farmacología y Lineamientos de Terapia], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La razón de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables y por los aminoácidos libres, producidos por degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinamino transferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede determinarse a partir de homogenatos de hígado por fotometría y representa una buena media de las acciones metabólicas indeseadas de los glucocorticoides. Para

medir la inducción de TAT, se sacrifican los animales 8 horas después de administrar las sustancias de prueba, se extirpan los hígados y se mide la actividad TAT en el homogenato. En esta prueba, a las dosis en donde presentan
5 acción anti-inflamatoria, los compuestos de la fórmula general I inducen poca o ninguna tirosinamino transferasa.

Debido a su acción anti-inflamatoria y, además, antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los
10 compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden usar como medicaciones para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes condiciones patológicas en mamíferos y seres humanos: En este caso, el término "enfermedad"

15 representa las siguientes indicaciones:

(i) Enfermedades pulmonares acompañadas de procesos inflamatorio, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial

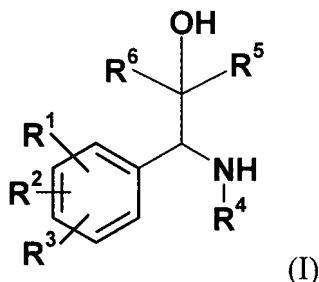
20 - Bronquitis de diferentes orígenes

✓

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Estereoisómeros CARACTERIZADOS PORQUE responden a la fórmula general I



en donde

R^1 , R^2 , R^3 en forma independiente entre sí, se selecciona entre hidrógeno, metoxi, hidroxí, fluoro, cloro, metilo;

o R^1 y R^2 juntos se seleccionan entre $-O-(CH_2)_2-O-$, CH_2-CH_2-O- o $CH_2-C(CH_3)-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros);

R^4 se selecciona entre fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3 -alquilo, cloro o flúor;

R^5 es CF_3 ;

R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-il-sulfanilmetilo, 1,2,4-triazol-3-il-sulfonilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfonilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, 2-propilsulfonilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetilo, metoximetilo, hidroximetilo.

2. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE al menos uno de los grupos R^1-R^3 se selecciona entre el grupo hidroxí, metoxi, fluoro, cloro, o en donde 2 grupos adyacentes R^1-R^3 forman un grupo $-O-CH_2-O-$, a $-CH_2-CH_2-O-$ o a $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$.

3. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE R^4 se sustituye con metilo, cloro o flúor.

13

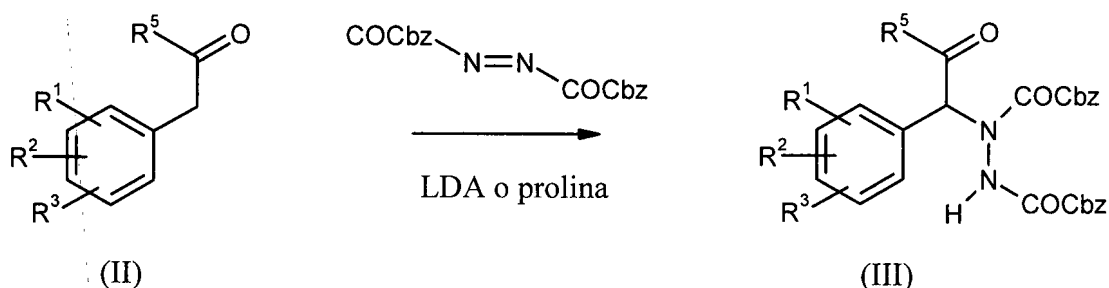
4. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo-, hidroximetilo, etoximetilo.

5. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxí, fluoro, cloro, metilo, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de 5 miembros); R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor;

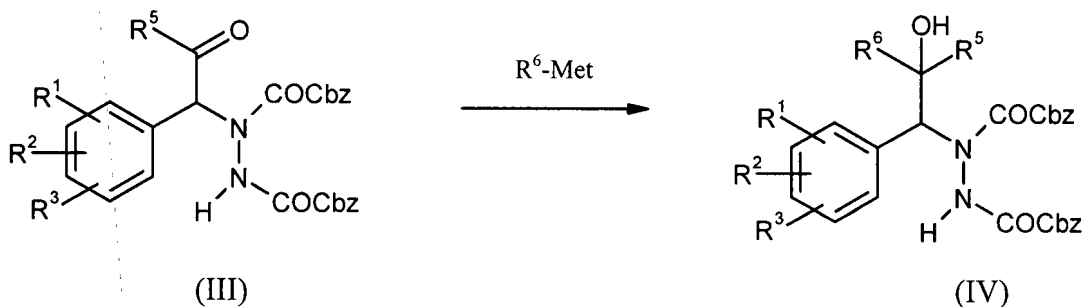
R^5 es $-CF_3$;

R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo-, hidroximetilo, etoximetilo.

6. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general (V), en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar cetonas de fórmula general (II) con azadicarboxilatos utilizando LDA o catálisis por (L) o (D)-prolina para dar compuestos de fórmula (III)

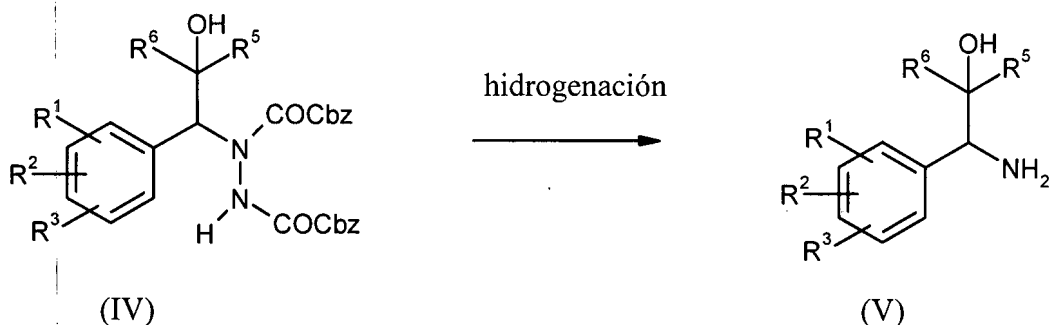


luego hacer reaccionar compuestos de fórmula III con reactivos de Grignard, organo-litio- u organo-indio de fórmula R^6 -Met para dar alcoholes hidrazino de fórmula (IV)



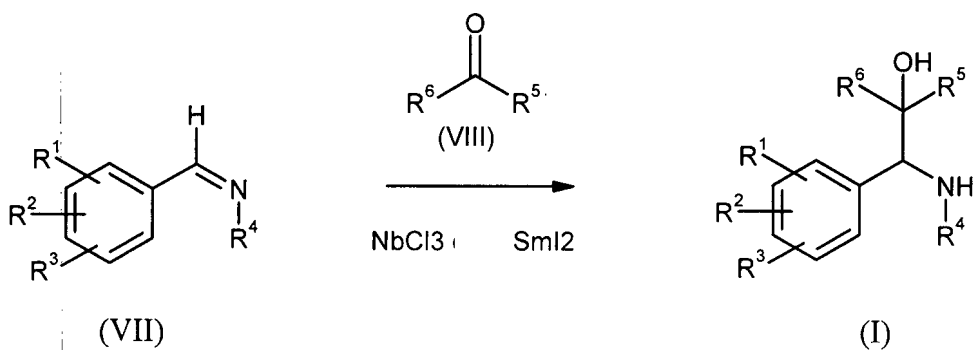
M

y la subsiguiente hidrogenación catalítica de compuesto de fórmula IV para dar un compuesto de fórmula (V)



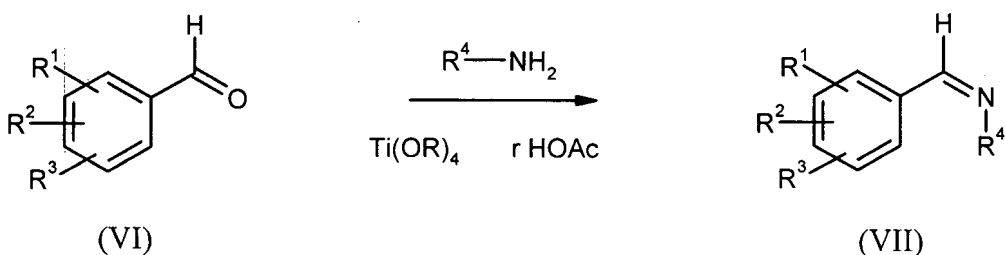
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la Reivindicación 1,
Met significa Mg-Hal, Li, InR^6Hal o InHal_2 ,
Hal significa cloro, bromo o yodo y
COCbz significa un grupo carboxibencilo.

7. Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general (I),
CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar iminas de fórmula general (VII)
con cetonas de fórmula VIII mediante el uso de sales de metales de transición de baja valencia
como catalizadores



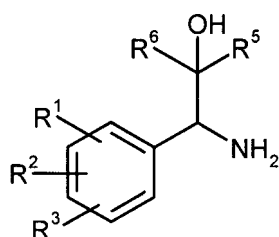
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la Reivindicación 1.

8. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general (VII), en un
proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I CARACTERIZADO
PORQUE benzaldehidos de fórmula general (VI) se hacen reaccionar con aminas de fórmula
 $R^4\text{-NH}_2$ para dar iminas de fórmula general (VII)



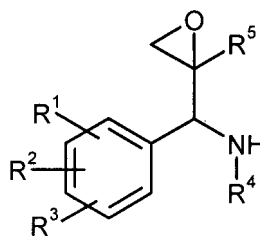
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la Reivindicación 1.

9. Compuestos CARACTERIZADOS PORQUE responden a la fórmula general (V) y (X)



(V)

,



(X)

en donde

R^1 , R^2 , R^3 en forma independiente entre sí, se selecciona entre hidrógeno, metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo;

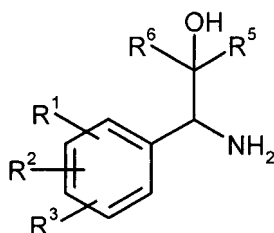
o R^1 y R^2 juntos se seleccionan entre $-O-(CH_2)_2-O-$, CH_2-CH_2-O- o $CH_2-C(CH_3)-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros);

R^4 se selecciona entre fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3 -alquilo, cloro o flúor;

R^5 es CF_3 ;

R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfonil-metilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfonilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, 2-propilsulfonilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetilo, metoximetilo, hidroximetilo.

10. Compuestos de fórmula general (V) de acuerdo con la reivindicación 9,



, (V)

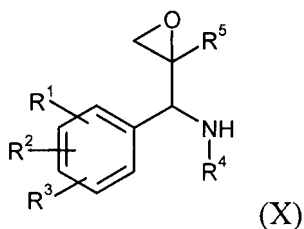
CARACTERIZADOS PORQUE al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros);

16

R^5 es $-\text{CF}_3$;

R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metilimidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfa-nilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo-, hidroximetilo, etoximetilo.

11. Compuestos de fórmula general X de acuerdo con la reivindicación 9



CARACTERIZADOS PORQUE al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxí, fluoro, cloro, metilo;

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros);

R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor;

R^5 es $-\text{CF}_3$.
