



No. 11-133069-00008-0000

Fecha: 2013-12-18 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

P-3111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **11.133.069**
Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 30 de octubre de 2013 de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH** domiciliada en Aachen Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14590** notificado por fijación en lista el 13 de agosto de 2013, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio de tan solo 4 reivindicaciones en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Se limitó el alcance de la antigua reivindicación 1 a la materia contenida en la antigua reivindicación 9, es decir, a los compuestos de formula (If).
 - 1.2 Así mismo, la antigua reivindicación 11 que estaba en términos de medicamento, se colocó en términos de la composición farmacéutica.
 - 1.3 Finalmente, se modificaron las reivindicaciones para eliminar el término “eventualmente”.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de no invención, claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico. No se presenta tasa por reivindicaciones adicionales dado que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene tan solo 4 cláusulas.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2. Excepciones a la Patentabilidad

Se eliminaron las reivindicaciones 12 a 13 que hacían mención a materia no patentable de acuerdo con la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

3. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 4 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

El señor examinador sugiere que sean eliminados los compuestos 81 a 116 dado que según esa oficina, los mismos no se encontrarían sustentados en el capítulo descriptivo. Sobre este particular, es deseo del solicitante informar que no se encuentra de acuerdo con dicha objeción dado que todos los compuestos cubiertos por la nueva reivindicación 2 se encuentran debidamente sustentados por la fórmula Markush I y ahora específicamente por la fórmula If.

Aunado a lo anterior, es importante señalar que la Decisión 486 no indica que el alcance de la invención deba ser restringido a los ejemplos de trabajo consignados en la memoria descriptiva. De hecho, de los 147 compuestos individualizados se encuentran datos farmacológicos para los compuestos 1 a 7, 12 a 30, 33, 39 a 41, 47, 49, 55 a 56, 61 y 73 a 74, 117 al 120, 122 a 123, 125 a 135, 137, 139, 141 a 144 y 147 véase por favor la tabla 1 en donde dichos datos están disponibles en la solicitud actual y son una muestra representativa de los compuestos cubiertos en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, agradecemos que esta objeción sea retirada.

En cuanto a los términos indicados en la reivindicación del procedimiento de obtención de los compuestos de la invención, atentamente nos permitimos decir que los mismos son claros para la persona versada en la materia técnica. Adicionalmente que la determinación de los reactivos y condiciones es una limitación drástica e innecesaria del alcance de la reivindicación dado que cualquier persona podría luego hacer el procedimiento con otros reactivos ocasionando perjuicio a la patente del presente caso debido a la limitación drástica innecesaria de la misma. Por lo tanto, solicitamos de manera atenta sean retiradas estas objeciones.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4. Nivel inventivo

El señor examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones de la presente solicitud carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2.

A este respecto, el señor examinador indica que *“Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos empleados para modular los niveles de proteína beta-amiloide y su aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Resumen, Pág. 1, Párrs. 0001-0003). Por su parte, el documento D2 divulga compuestos derivados de heteroaril empleados como inhibidores RHO útiles en la relajación muscular, inhibición de la fibrosis, regeneración de la actividad neuronal y antiinflamatorios (Resumen, Pág. 1, líneas 5-10 y Pág. 4, líneas 29-31). La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y proceso de obtención de compuestos de fórmula I divulgado en el documento D1 consiste en que el procedimiento un intermediario en el cual se presenta un metil entre el pirazol y la amida mientras que en dicha posición el intermediario divulgado en el documento D1 presenta un fenilo.*

El efecto que logra el incluir un metilo entre el pirazol y la amida en la estructura del intermediario empleado en el procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula I, consiste en que se aumenta el rendimiento del mismo.”

Sobre este particular, es necesario señalar que el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, es muy importante en medicina. Existe una demanda mundial de terapias eficaces para el dolor. Se entiende que la necesidad urgente de acción de un tratamiento focalizado y centrado en el paciente de estados crónicos y no crónicos de dolor, significa el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor del paciente, también se documenta en el gran número de estudios científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada o investigación básica sobre nocicepción.

El receptor vaniloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que frecuentemente también se denomina como receptor de capsaicina, es un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular de dolor seleccionado entre el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, particularmente preferiblemente dolor neuropático.

Este receptor se estimula entre otras cosas por vaniloides tales como capsaicina, calor y protones y tiene una función central en la formación de dolor. Adicionalmente, es importante para un gran número de nuevos procesos fisiológicos y fisiopatológicos y es un objetivo adecuado para la terapia de un gran número de trastornos adicionales tales como, por ejemplo, migraña, depresión, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, estados de

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ansiedad, epilepsia, tos, diarrea, prurito, inflamaciones, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos alimentarios, dependencia de medicamentos, mal uso de medicación e incontinencia urinaria en particular.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que tienen ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos deben ser adecuados en particular como ingredientes activos farmacológicos en composiciones farmacéuticas, preferiblemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y / o profilaxis de trastornos o enfermedades que están mediadas, por lo menos en algunos casos, por receptores vaniloideos 1 (receptores VR1/TRPV1).

Este objeto se alcanza mediante la presente invención.

En este sentido, resulta que se ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos sustituidos de fórmula general (I), como se da en la presente solicitud, muestran afinidad excepcional para el receptor vainiloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y por lo tanto son particularmente adecuados para la profilaxis y / o tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediados, por lo menos en algunos casos, por los receptores vaniloideos 1 (VR1/TRPV1).

Teniendo lo anteriormente claro, es necesario señalar que las dos referencias citadas por el Examinador, es decir, D1 (WO2008/137102) y D2 (WO2008/011557) se relacionan con campos completamente diferentes, a saber:

El documento D1 describe compuestos utilizados para modular niveles de proteína beta-amiloide y su uso para tratar trastornos neurodegenerativos, y

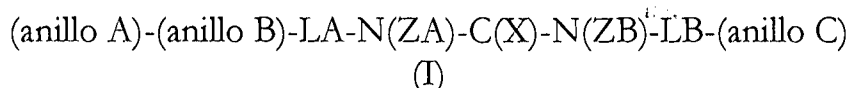
El documento D2 describe compuestos utilizados como inhibidores RHO útiles en relajación muscular, inhibición de fibrosis, regeneración de actividad neuronal e inflamación.

En ese orden de ideas, es importante señalar que, en primer lugar, el experto en la técnica en busca de compuestos novedosos que tienen afinidad al receptor vainiloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) **ni siquiera habría considerado estas referencias en absoluto, porque cada uno se relaciona con otros receptores y por lo tanto un campo farmacológico completamente diferente.**

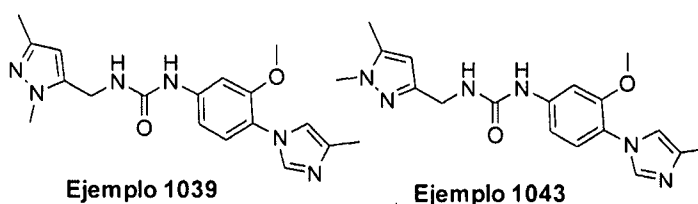
En gracia de discusión, si una persona medianamente versada en la materia técnica tuviera en cuenta por alguna razón el documento de referencia D1, que describe un método para modular niveles de proteína beta amiloide así como compuestos que tienen esta actividad de la siguiente fórmula general (I)

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

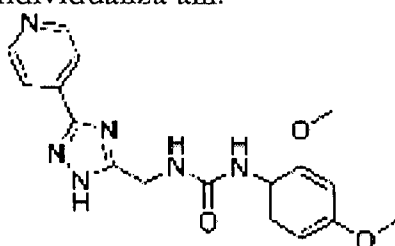


Se encontraría enfrentado a un documento que contiene definiciones para tales variables e índices con un **alcance extremadamente amplio**, pero solo dos ejemplos individualizados, es decir, los compuestos 1039 y 1043 que son estructuralmente algo cercanos a los compuestos dados en la presente solicitud:



Sin embargo, y como se demostró anteriormente, el documento D1 se relaciona con **un campo farmacéutico completamente diferente**, y por tanto, el experto en la técnica no recibe ninguna sugerencia allí sobre cómo modificar los compuestos de esta técnica anterior para obtener los compuestos que tienen afinidad al receptor vaniloide subtipo 1 (VR1/TRPV1 receptor).

Por su parte, el documento de referencia D2 describe inhibidores RHO y entre otros el compuesto 34 se individualiza allí:



Ejemplo 34

Sin embargo, de nuevo el documento D2 así como el documento D1 se relacionan con un campo farmacéutico completamente diferente, y por tanto, el experto en la técnica no recibe ninguna sugerencia allí sobre cómo modificar los compuestos de esta técnica anterior para obtener compuestos que tienen afinidad al receptor vaniloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1).

Es sólo en conocimiento de la presente invención que el Examinador es capaz de seleccionar ciertas características estructurales conocidas por la técnica anterior y combinar estas características para llegar supuestamente a la invención reivindicada actualmente de "manera evidente". **No obstante, los compuestos inventivos reivindicados como tal no se describen en la técnica anterior citada, por no hablar de su utilidad como compuestos que tienen afinidad por receptor vaniloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1).**

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En cuanto a las características técnicas antes mencionadas relacionadas con los compuestos de la presente invención, nos permitimos hacer hincapié en lo argumentado en la interpretación prejudicial 81-IP-2006 del Tribunal que ha establecido lo siguiente: *“Ante ello, es preciso definir lo que se entiende por “obvio” y por “evidente”. Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad. Mientras que lo evidente es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello; se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad¹. Como se podrá ver, la diferencia radica en lo “tan”, de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.”* (El subrayado es nuestro)

Es claro que la presente invención no salta a la vista de una persona medianamente versada en la técnica cuando se cuenta con la información de D1 y D2 pues no divulgan ni sugieren los compuestos inventivos reivindicados y mucho menos su utilidad como compuestos que tienen afinidad por receptor vaniloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1).

En consecuencia, dicho análisis en retrospectiva no es admisible para la evaluación de la presencia de nivel inventivo en el presente caso. En particular, hay que señalar que la discusión del grado de actividad particular de los compuestos en objetivos distintos de VR1, se aparta completamente del punto ya que no se puede inferir nada de la actividad de un compuesto dado en un receptor para la actividad del mismo compuesto o uno similar en otro receptor.

Por consiguiente, la invención reivindicada actualmente implica un nivel inventivo en vista de la técnica anterior citada.

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

¹ Diccionario de la Lengua Española. Vigésima Primera Edición. Madrid – España. 1992. Definiciones de evidente, evidencia y obvio. Pp. 655 y 1036.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

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

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

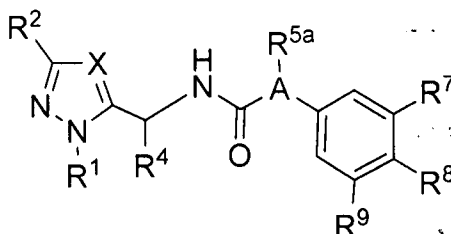
T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

Reivindicaciones

1. Compuestos sustituidos de la fórmula general (If)



(If),

5 en la que

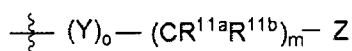
X significa CR³ o N,

en el que R³ significa H o alquilo C₁₋₁₀;

A significa N o CR^{5b},

R¹ significa la estructura (T1)

10



(T1)

15

en los que

Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

en donde R¹² representa H; metilo; etilo; n-propilo;

20

isopropilo; n-butilo; sec.-butilo; tert.-butilo; S(=O)₂-metilo;

o representa 0 o 1;

25

R^{11a} y R^{11b} cada uno independiente del otro representa H; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec.-butilo; tert.-butilo;

m representa 0, 1 o 2;

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

9

Z representa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes cada uno
5 seleccionado independientemente del otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, alquilo O-C₁₋₄; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀, saturado o insaturado, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más
10 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, alquilo O-C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; fenilo o piridilo, respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del
15 otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃;

R² representa Cl; CF₃; metilo; tert.-butilo; ciclopropilo;
20 o 4-fluoro-fenilo;

R⁴ representa H;

R^{5a} representa H o metilo;
25

R^{5b} representa H; metilo; ciclohexilo; 3-fluorofenilo; 4-metilfenilo; o benzilo;

o R^{5a} y R^{5b} forman junto con el átomo de carbono que los
30 conecta una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste de ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; o ciclohexilo;

R⁷ y R⁹ cada uno independiente del otro representa H, F,
35 Cl, Br, metilo o OCH₃;

9

P-3111

Rvs modificadas

Diciembre 18, 2013

10

R⁸ representa H; F; Cl; Br; CF₃; OH; OCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metil); C(=O)-NH(etil); alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono- o disustituido con OH; NH-C(=O)-metilo; CH₂-NH-S(=O)₂-metilo; NH-S(=O)₂-metilo; S-metilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-NH-metilo; S(=O)₂-N(metil)₂; CH₂-S(=O)₂-metilo; Oalquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃, o cicloalquilo C₃ puenteado a través de alquilo C₁₋₈, respectivamente saturado o insaturado, no sustituido, y en donde si la cadena alquilo apropiada puede ser respectivamente ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, no sustituida; piperidinilo; morfolinilo; dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenil), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), en donde fenilo, piridilo, tienilo o furilo son respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄ y CF₃.

in la forma de compuestos libres; los tautómeros; N-óxidos; racematos; enantiómeros, diastereómeros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; o en la forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos sustituidos según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo de:

- 3 N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 4 (S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

10

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 5 N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamidaM
- 6 (S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5 7 N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 8 (S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 9 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 10
- 11 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 12 N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 13 N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 14 N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 (S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 20
- 16 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 17 (S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 18 N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 19 (E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 20 N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 30

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 21 N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 22 (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 5 23 (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 24 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
10 il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 26 (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 27 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 15 28 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 29 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
20 metil)-2-(3,5-difluorfenil)propanamida;
- 31 2-(4-bromo-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(tri-
fluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 32 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-isobutilfenil)propanamida;
- 25 33 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-propanamida;
- 34 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida;
- 35 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
30 (2-fluorbifenil-4-il)propanamida;

VB

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 36 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 37 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorbenzamida;
- 5 38 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida;
- 39 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenil-benzamida;
- 40 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
10 il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorfenil)-benzamida;
- 41 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluormetil)-
fenil)benzamida;
- 42 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
15 il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)-benzamida;
- 43 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(trifluormetoxi)fenil)propanamida;
- 44 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida;
- 20 45 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida;
- 46 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanamida;
- 47 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
25 metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanamida;
- 48 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acetamida;
- 49 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 30 50 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida;

VB

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida;
- 52 2-(4-amino-3,5-difluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-
(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 5 53 2-(4-acetamida-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-
(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 54 N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorfenil)-benzamida;
- 55 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
10 [4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluor-fenil]propanamida;
- 56 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 57 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(3,5-difluorfenil)urea;
- 15 58 1-(4-bromo-3-fluorfenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-cloro-fenil)-
1H-pirazol-5-il)metil)urea;
- 59 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-(trifluorometil)fenil)urea;
- 60 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
20 (4-(difluormetoxi)fenil)urea;
- 61 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(3,5-difluor-4-metoxifenil)urea;
- 62 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)urea;
- 25 63 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)urea;
- 64 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-(fenilamino)fenil)urea;
- 65 4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
30 metil)ureido)-N-(4-fluorfenil)benzamida;

15

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 66 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido) fenil)-2-(3-fluor-fenil)acetamida;
- 67 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)acetamida;
- 5
- 68 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido) fenil)-2-p-tolil-acetamida;
- 69 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio) fenil)propanamida;
- 10 70 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil) fenil)propanamida;
- 71 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio) fenil)propanamida;
- 72 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil) fenil)propanamida;
- 15
- 73 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 74 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 20 75 N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 76 N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 25 77 N-[[5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 78 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 79 N-[[5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 30

15

16

P-3111

Rvs modificadas

Diciembre 18, 2013

- 80 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 81 N-[[5-tert-butil-2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 5 82 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 83 N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 10 84 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 85 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 15 86 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 87 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 88 4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 20 89 4-[1-[[2-(Ddipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida;
- 90 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 25 91 2-[3-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 92 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 93 2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 30

16

P-3111

Rvs modificadas

Diciembre 18, 2013

- 94 2-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluor-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 95 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida;
- 5 96 2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-benzamida;
- 97 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-[(4-fluor-fenil)-metil-metil-amino]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 10 98 N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 99 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 15 100 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 101 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 102 N-[(2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 20 103 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 104 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 25 105 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)-metoxi]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida;
- 107 N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 30 108 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 109 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-
metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 110 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-
metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 5 111 4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-
il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 112 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-hexil-5-(tri-
fluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 113 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-
10 il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 114 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-
[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metano-
sulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 116 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-
15 metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 117 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluorfenil)-2-metilpropanamida;
- 118 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-
(3-fluorfenil)ciclopropancarboxamida;
- 20 119 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclobutancarboxamida;
- 120 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopentancarboxamida;
- 121 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
25 il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclohexancarboxamida;
- 122 1-((3-tert-butil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-
(3-fluorfenil)urea;
- 123 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-
1-(3-fluorfenil)-1-metilurea;
- 30 124 N-((1-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

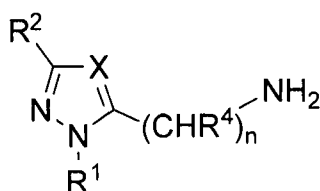
- 125 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)propanamida;
- 126 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)urea;
- 5 127 N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 128 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 129 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-il)metilamino)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 10 130 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 131 2-(3-fluorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 15 132 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 133 N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 20 134 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 135 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 25 136 2-(3-fluorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 137 N-((1-ciclohexil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 138 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 30

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

- 139 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropilethinil)-3-fluorfenil)urea;
- 140 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)acetamida;
- 5 141 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanamida;
- 142 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanamida;
- 143 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida;
- 10 144 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinfenil)urea;
- 145 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida;
- 15 146 N-(5-((2-(3-fluorfenil)acetamida)metil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida;
- 147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida;
- 20 en cada caso en forma de compuestos libres; de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un solo enantiómero o diastereómero; o en forma de sales de ácidos o de bases fisiológicamente compatibles.
- 25 **3.** Una composición farmacéutica que contienen uno o más de los compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 2,
- en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, de compuestos libres y/o de sus sales
- 30 fisiológicamente compatibles así como aditivos y/o adyuvantes idóneos y/o otros principios activos.

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013

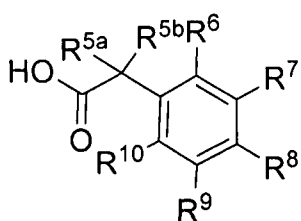
4. Un Procedimiento para la obtención de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



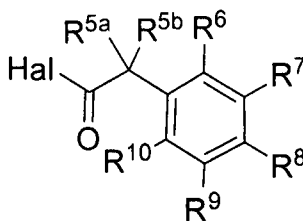
5

(II)

en la que X, R¹, R², R⁴ y n tienen uno de los significados definidos en las reivindicaciones anteriores, en un medio de reacción, y en presencia o no de por lo menos un reactivo adecuado de condensación, en presencia por lo menos de una base, con un compuesto de la fórmula general (III) o (IV),



(III)



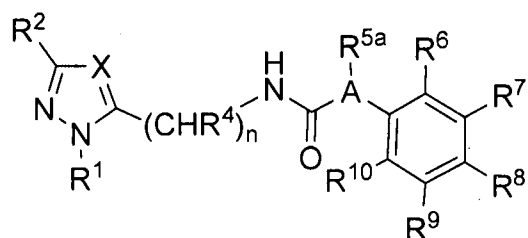
(IV)

En donde R6 a R10 son como se define en la reivindicación 1;

en las que Hal significa halógeno, con preferencia Br o Cl y en cada caso R⁵ᵃ, R⁵ᵇ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en un medio de reacción, en presencia por lo menos de un reactivo apropiado de condensación, en presencia por lo menos de una base, para formar un compuesto de la fórmula general (If),

21

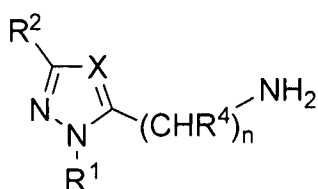
P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013



(I),

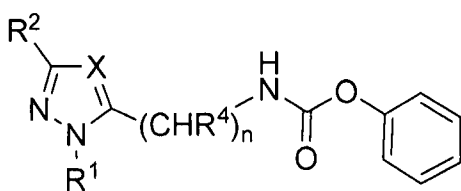
en la que A significa CR^{5b} y X, R^1 , R^2 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y n tienen el significado definido en la reivindicación 1;

5 o porque se hace reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (II),



(II)

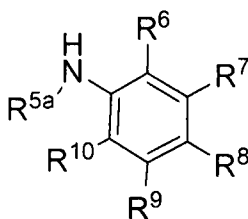
en la que X, R^1 , R^2 , R^4 y n tienen el significado definido en la
10 reivindicación 1, para obtener el compuesto de la fórmula general (V)



(V),

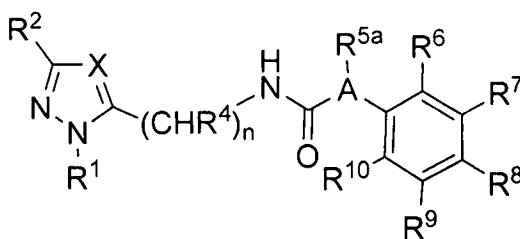
en la que X, R^1 , R^2 , R^4 , y n tienen el significado definido en la
15 reivindicación 1, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, en presencia por lo menos de una base y/o de un reactivo de condensación, y este se purifica y/o se aísla, y un compuesto de la fórmula general (V) con un compuesto de la fórmula general (VI),

P-3111
Rvs modificadas
Diciembre 18, 2013



(VI)

en la que R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tiene el significado definido en la reivindicación 1, en un medio de reacción, en presencia por lo
5 menos de un reactivo de condensación apropiado, en presencia por lo menos una base para obtener compuesto de la fórmula general (If),



(I),

10 en la que A significa N y X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ y n tienen el significado definido en la reivindicación 1.