

No. 06-108741- -00007-0000

Fecha: 2011-06-29 17:12:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 379 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 23

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 06-108.741

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE FENOL Y TIFENOL 3-O 4- MONOSUSTITUIDOS ÚTILES COMO LIGANDOS DE H3".

Solicitante: WARNER LAMBERT LLC

Nuestra Referencia: P2006/000217

RESPUESTA AL OFICIO No. 05844 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 128,

DE FECHA 01 DE ABRIL DE 2011

(SEGUNDO 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado junto con mi memorial de respuesta al primer examen de fondo, de fecha 29 de diciembre de 2010.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se eliminó la Reivindicación 2;
- Se eliminó el término "solvato" de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- En la Reivindicación 1 se limitó el significado de los siguientes radicales X, R²-R⁶, m, p, R, het¹ y het²;
- Las Reivindicaciones 2 a 30 (antiguas Reivindicaciones 3 a 31) han sido limitadas de acuerdo con la nueva Reivindicación 1.

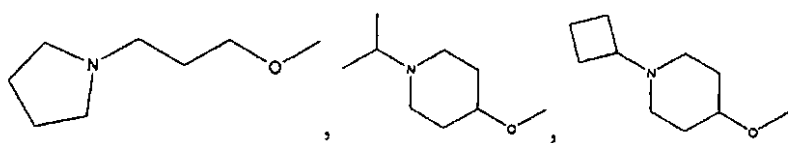
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, las modificaciones realizadas son una drástica limitación del alcance inicialmente pretendido.

2. a- El Examinador establece que el término “solvato” en las reivindicaciones no es claro porque no permite identificar con exactitud la materia reivindicada.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, se ha eliminado el término solvato del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

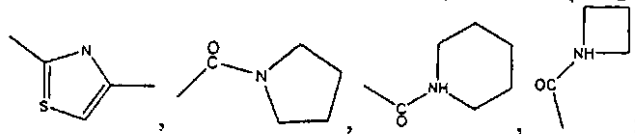
3. a- El Examinador insiste en que la Reivindicación 1 es demasiado amplia porque comprende un sinnúmero de sustituyentes que originan una gran variedad de compuestos, los cuales podrían no estar enteramente soportados por el Capítulo Descriptivo. Particularmente, el Examinador anota que los radicales R² y R presentan una gran cantidad de compuestos posibles, e indica que los compuestos con mejor actividad Ki son aquellos en los que:

R-Z es igual a:



X es igual a:

-CN(CH₂)₂, -CON(CH₂)₂, -CONH(CH₂)₂, -CONH(CH₂CH₃), -CONH(CH₂)₂,



Y es igual a O;

m es igual a 2; y

p es igual a 2.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

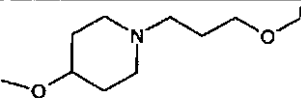
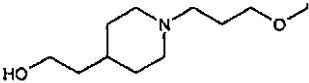
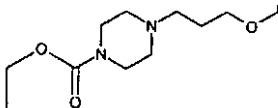
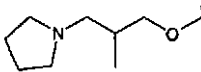
De acuerdo con lo anterior, el Examinador recomienda limitar las reivindicaciones exclusivamente a los compuestos que constituyen una solución al problema técnico.

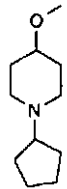
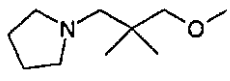
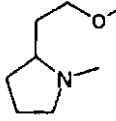
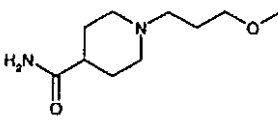
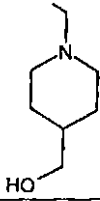
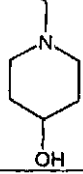
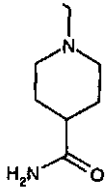
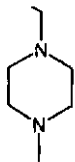
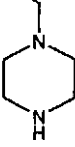
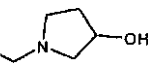
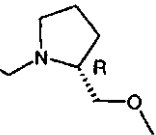
Adicionalmente, el Examinador objeta la Reivindicación 27 puesto que hace referencia a los ejemplos, cuando las reivindicaciones no pueden contener referencias al Capítulo Descriptivo.

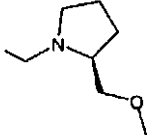
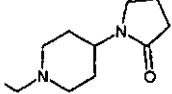
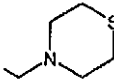
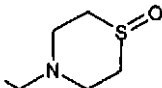
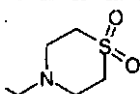
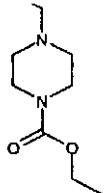
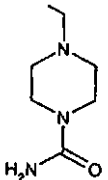
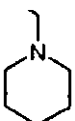
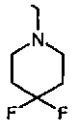
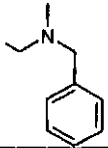
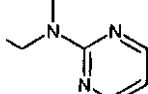
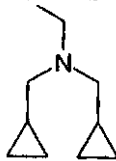
b- i) En primer lugar, respetuosamente considero errónea la apreciación del Examinador respecto a la Reivindicación 27, ya que dicha reivindicación hace referencia a los compuestos de los Ejemplos 63, 74, 106, 131 y 158 por sus nombres, más no por su identificación en el Capítulo Descriptivo.

ii) En cuanto a la amplitud de la actual Reivindicación 1, me permito insistir respetuosamente en que el Capítulo Descriptivo no solo proporciona soporte para los compuestos específicamente ilustrados por el Examinador. En mi respuesta al primer examen de fondo se introdujo una tabla donde se ilustraban diferentes significados para los sustituyentes R, Z, X, m y p, enteramente soportados por ejemplos específicos.

Como mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, la presente solicitud contiene 279 ejemplos específicos que ilustran la mayoría de las definiciones para los sustituyentes R, Z, X, m y p (incluyendo los sustituyentes R¹-R⁶). En este sentido, llamo nuevamente la atención del Examinador a la siguiente tabla, donde se ilustran compuestos que comprende configuraciones para -ZR, X, Y, m y p, diferentes a las específicamente ilustradas por el Examinador:

Ejemplo	-ZR
9	
10	
13	
18	

20	
23	
26	
84	
Ejemplo	X
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
60	
62	
169	
Ejemplo	Y
110	-C=O
111	-CH-OH

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 226, 227, 228, 229, 230	-CH ₂
115	-O-
231	-NH
232	-NC(=O)CH ₃
233	-N-CH ₃
234	-N-CH(CH ₃) ₂
235	-N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃
Ejemplo	m y p
109	m =1 y p =1

Los anteriores ejemplos son descritos en detalle, incluyendo los métodos específicos para su preparación, sus datos característicos y su potencia (ver página 203 en la que se indica que: “Se descubrió que todos los ejemplos ensayados (...) tenían un valor K_i inferior a 5 μ M. La mayoría de los ejemplos tienen un valor K_i menor de 100 nM”) por lo tanto, es completamente creíble que todos los compuestos de la Reivindicación 1 son antagonistas H3.

Sin embargo, y con el mero fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, se ha limitado el significado de los radicales X, R²-R⁶, m, p, R, het¹ y het² de tal forma que se reclama exactamente lo que se encuentra ilustrado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, se adjunta una versión del Capítulo Reivindicatorio Modificado en el que se ilustran las limitaciones realizadas.

Ahora bien, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Artículo 28 de la Decisión 486, específicamente el inciso e):

“Artículo 28: La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...)

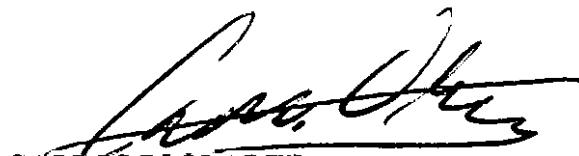
e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes”

En el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se encuentra enteramente soportada en el Capítulo Descriptivo, cumpliendo de esta forma con las directrices de la Decisión 486, ya que proporciona la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle los compuestos aquí reivindicados.

4. Se agradece la opinión favorable del Examinador respecto a la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 414 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

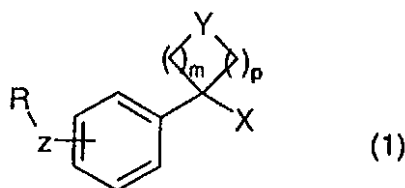
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se señalan las modificaciones realizadas.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el sustituyente de Fórmula -Z-R está en la posición para del grupo fenilo;

X se selecciona entre -CN, -CH₂OH, -C(O)OH, -CH₂-NR¹R², -C(O)NR³R⁴, -CH₂-O-het², -CH₂-het¹ y het¹, estando el grupo het¹ tanto en -CH₂-het¹ como en het¹ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y -S-alquilo (C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆);

R² se selecciona entre el grupo compuesto por:

Hidrógeno;

alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxil, -S-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-alquilo (C₁-C₄) y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxil, ciano y alquilo (C₁-C₄);

cicloalquilo (C₃-C₆);

het², opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄);

-SO₂-R⁵ donde R⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), [alquil (C₁-C₄)]₂amino, fenilo y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo y ciano; y

-C(O)-R⁶ donde R⁶ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino y -alquil (C₁-C₄)-fenilo,;

o R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxil, halo, =O, alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -C(O)alquilo (C₁-C₄), -C(O)NH₂, C(O)Oalquilo (C₁-C₄) y pirrolidinona;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo

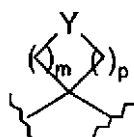
(C₁-C₄), estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con [alquil (C₁-C₄)]₂amino,

o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N u O y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄);

Y se selecciona entre CH₂, CH(OH), O, C=O y N, estando dicho N sustituido con H, alquilo (C₁-C₄), C(O)alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄);

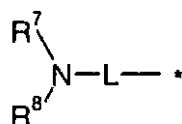
Z se selecciona entre O, S y SO₂;

m y p son ambos números enteros que son independientemente 1 o 2, con la condición de que m+p sea igual a o menor que 4 de forma que el anillo formado por:



sea un anillo de 5 o 6 miembros;

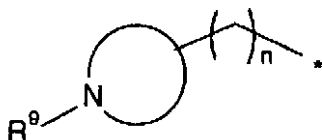
y R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, L es un alquilenos (C₂-C₆) de cadena lineal o ramificada y cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆)

o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), hidroxilo, C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquil (C₁-C₄)-NH₂, -C(O)NH₂, halo y [alquil (C₁-C₄)]₂amino;

o R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, el anillo que contiene N es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, n es un número entero igual a 0, 1 ó 2, y R⁹ representa un sustituyente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆);

het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre y het² se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que

contienen 1, 2 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno.

2. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 1, en el que X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{-NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{-het}^1$ y het^1 , estando el grupo het^1 opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y het^1 son como se han definido anteriormente en la Reivindicación 1.

3. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 2, en el que X es $-\text{CH}_2\text{-het}^1$ o het^1 , y het^1 se selecciona entre un grupo heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo heteroaromático bicíclico de 9 miembros, conteniendo cada grupo heteroaromático de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre, y estando cada grupo heteroaromático opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

4. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 3, en el que X es tiazolilo, bencimidazolilmetil-, piridinilo, oxazolilo, imidazopiridinilmetil-, pirimidinilo, imidazolilo, imidazolilmetil- o triazolilmetil-, estando cada uno de dichos tiazolilo, bencimidazolilmetil-, piridinilo, oxazolilo, imidazopiridinilmetil-, pirimidinilo, imidazolilo, imidazolilmetil- y triazolilmetil- opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

5. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en el que R^1 es hidrógeno, metilo o etilo.

6. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicaciones 1 y 2 o en la Reivindicación 5, en el que R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

hidrógeno;

alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -S-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{SO}_2$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxí, ciano y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

het^2 , opcionalmente sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), donde het^2 se define como en la Reivindicación 1;

$-\text{SO}_2\text{-R}^5$ donde R^5 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)]₂amino, fenilo y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo y ciano; y

$-\text{C}(\text{O})\text{-R}^6$ donde R^6 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)]₂amino, y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo.

7. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 6, en el que R² se selecciona entre el grupo compuesto por:

alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con -O-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆);

het², donde het² se selecciona entre el grupo compuesto por grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 o 6 miembros, que contienen de 1 a 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre, estando dicho het² opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄);

-SO₂-R⁵ donde R⁵ es alquilo (C₁-C₄); y

-C(O)-R⁶ donde R⁶ es alquilo (C₁-C₄).

8. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 7, en el que R² es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con metoxi.

9. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 7, en el que R² es het², y het² se selecciona entre el grupo compuesto por grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 o 6 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno.

10. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 9, en el que R² es un grupo piridazinilo.

11. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en el que R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxí, halo, =O, alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -C(O)alquilo (C₁-C₄), -C(O)NH₂, C(O)Oalquilo (C₁-C₄) y pirrolidinona.

12. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 11, en el que R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un grupo morfolinilo.

13. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en el que cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄); o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N u O y donde dicho

heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄).

14. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 13, en el que R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y etilo, o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o azetidinilo, estando cada anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y azetidinilo opcionalmente sustituido con metilo.

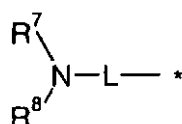
15. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se selecciona entre CH₂, CH(OH), O y C=O.

16. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 15, en el que Y es O.

17. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es O.

18. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m y p son ambos 2.

19. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, L es un alquileo (C₂-C₅) y cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆);

o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), hidroxilo, C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquil (C₁-C₄)-NH₂, -C(O)NH₂ y halo.

20. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 19, en el que R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un grupo morfolinilo u oxazepanilo.

21. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 19, en el que R^7 y R^8 forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1 - C_4).
22. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 21, en el que el heterociclo saturado es un grupo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.
23. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 19, en el que R^7 y R^8 son alquilo (C_1 - C_3).
24. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 23, en el que L es propileno.
25. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en el que R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, el anillo que contiene N es un heterociclo saturado de 4 o 6 miembros, n es un número entero igual a 0 o 1 y R^9 representa un sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquilo (C_3 - C_6).

26. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 25, en el que R^9 es isopropilo o ciclobutilo.
27. Un compuesto de Fórmula (1) de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:
- N-{4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahydro-piran-4-ilmetil}-metanosulfonamida;
 - {4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahydro-piran-4-ilmetil}-urea;
 - Amida del ácido 4-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico;
 - 4-{4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
 - 4-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
 - N-{[4-(4-{3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]propoxi}fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil}-N-metilmetanosulfonamida;

N*-4*-{4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahidro-piran-4-ilmetil}-piridin-3,4-diamina.

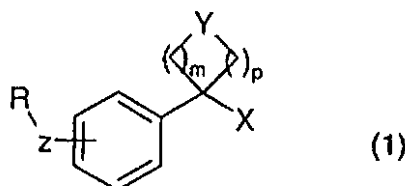
28. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. Una combinación de un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, y otro agente farmacológicamente activo.

30. Una combinación como se reivindica en la Reivindicación 29, en el que el otro agente farmacológicamente activo es un antagonista del receptor H₁ de histamina.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO-Cambios marcados
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable ~~y/o un solvato (incluyendo hidrato)~~ del mismo donde:

el sustituyente de Fórmula -Z-R está en la posición ~~meta-o~~ para del grupo fenilo;

X se selecciona entre -CN, -CH₂OH, ~~-CH₂-O-alquilo (C₁-C₄)~~, -C(O)OH, ~~-C(O)Oalquilo (C₁-C₄)~~, -CH₂-NR¹R², -C(O)NR³R⁴, -CH₂-O-het², -CH₂-het¹ y het¹, estando el grupo het¹ tanto en -CH₂-het¹ como en het¹ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ~~halo, ciano,~~ alquilo (C₁-C₄) y -S-alquilo (C₁-C₄) ~~y aleoxi(C₁-C₄)~~;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆);

R² se selecciona entre el grupo compuesto por:

Hidrógeno;

alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con ~~uno-o-dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente~~ entre cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, -S-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), ~~-SO-alquilo (C₁-C₄)~~, ~~halo, het¹, amino, alquil (C₁-C₄)~~ ~~amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino~~ y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con ~~uno-o-dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente~~ entre halo, hidroxilo, ciano y alquilo (C₁-C₄) ~~y aleoxi(C₁-C₄)~~;

cicloalquilo (C₃-C₆);

het², opcionalmente sustituido con ~~uno-o-dos~~ sustituyentes ~~seleccionados independientemente entre halo, ciano,~~ alquilo (C₁-C₄), NH₂ y aleoxi(C₁-C₄);

-SO₂-R⁵ donde R⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), ~~amino, alquil (C₁-C₄)~~ ~~amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino~~, fenilo y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con ~~uno-o-dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente~~ entre halo y ciano, ~~alquilo (C₁-C₄) y aleoxi(C₁-C₄)~~; y

-C(O)-R⁶ donde R⁶ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), ~~amino, alquil (C₁-C₄)~~ ~~amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino~~, fenilo y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, ~~estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno-o-dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄) y aleoxi(C₁-C₄)~~;

o R^1 y R^2 forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO_2 y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxil, halo, =O, alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_1-C_4)cicloalquilo (C_3-C_6), ~~alcoxi~~(C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), - SO_2 alquilo (C_1-C_4), -C(O)alquilo (C_1-C_4), ~~[alquil (C_1-C_4)]₂amino, amino, alquil (C_1-C_4)amino, -C(O)NH₂, C(O)Oalquilo (C_1-C_4) y pirrolidinona;~~

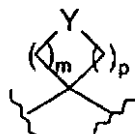
cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno, ~~cicloalquilo~~ (C_3-C_6), y alquilo (C_1-C_4), estando dicho ~~cicloalquilo~~ (C_3-C_6) y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituidos con ~~amino, alquil (C_1-C_4)amino, [alquil (C_1-C_4)]₂amino o cicloalquilo (C_3-C_6),~~

o R^3 y R^4 forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N u O y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), ~~[alquil (C_1-C_4)]₂amino, amino, alquil (C_1-C_4)amino, o -C(O)alquilo (C_1-C_4), estando dicho -C(O)alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con metoxi o etoxi;~~

Y se selecciona entre CH_2 , $CH(OH)$, O, C=O y N, estando dicho N sustituido con H, alquilo (C_1-C_4), C(O)alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4);

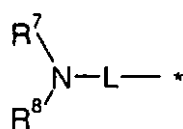
Z se selecciona entre O, S, SO y SO_2 ;

m y p son ambos números enteros que son independientemente 1 o 2 ~~o 3~~, con la condición de que m+p sea igual a o menor que 4 de forma que el anillo formado por:



sea un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

y R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, L es un alquilenos (C_2-C_6) de cadena lineal o ramificada y cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6) o R^7 y R^8 forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO_2 y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), hidroxil, C(O)Oalquilo (C_1-C_4), -C(O)-alquil (C_1-C_4)-NH₂, -C(O)NH₂, halo, ~~amino, alquil (C_1-C_4)amino~~ y [alquil (C_1-C_4)]₂amino;

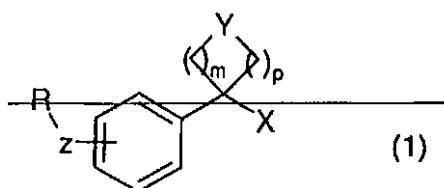
o R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, el anillo que contiene N es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, n es un número entero igual a 0, 1 o 2, y R^9 representa un sustituyente seleccionado entre ~~hidrógeno~~, alquilo (C_1 - C_4), ~~hidroxi(alquilo~~ C_4 - C_6) y cicloalquilo (C_3 - C_6);

het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2 o 3 o 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre y het² se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2 o 3 o 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, ~~oxígeno y azufre~~.

2. ~~Un compuesto de Fórmula (1):~~



~~o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:~~

~~el sustituyente de Fórmula Z R está en la posición meta o para del grupo fenilo;~~

~~X se selecciona entre CN, CH₂OH, CH₂-O-alquilo (C_1 - C_4), C(O)OH, C(O)Oalquilo (C_1 - C_4), CH₂-NR¹R², C(O)NR³R⁴, CH₂-O-het², CH₂-het¹ y het¹, estando el grupo het¹ tanto en CH₂-het¹ como en het¹ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1 - C_4), S-alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi(C_1 - C_4);~~

~~R¹ es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3 - C_6);~~

~~R² se selecciona entre el grupo compuesto por:~~

~~Hidrógeno;~~

~~alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C_3 - C_6), hidroxi, S-alquilo (C_1 - C_4), O-alquilo (C_1 - C_4), SO₂-alquilo (C_1 - C_4), SO-alquilo (C_1 - C_4), halo, het¹, amino, alquil (C_1 - C_4) amino, [alquil (C_1 - C_4)]₂ amino y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxi, ciano, alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi(C_1 - C_4);~~

~~cicloalquilo (C_3 - C_6);~~

~~het², opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), NH₂ y alcoxi (C₁-C₄);~~

~~-SO₂-R⁵ donde R⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₄)amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino, fenilo y alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y~~

~~-C(O)-R⁶ donde R⁶ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₄)amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino, fenilo y alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);~~

~~o R⁴ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, =O, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), SO₂alquilo (C₁-C₄), C(O)alquilo (C₁-C₄), [alquil (C₁-C₄)]₂amino, amino, alquil (C₁-C₄)amino, C(O)NH₂, C(O)Oalquilo (C₁-C₄) y pirrolidinona;~~

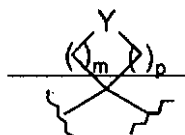
~~cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), y alquilo (C₁-C₄), estando dicho cicloalquilo (C₃-C₆) y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con amino, alquil (C₁-C₄)amino, [alquil (C₁-C₄)]₂amino o cicloalquilo (C₃-C₆);~~

~~o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N u O y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), [alquil (C₁-C₄)]₂amino, amino, alquil (C₁-C₄)amino, o C(O)alquilo (C₁-C₄), estando dicho C(O)alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con metoxi o etoxi;~~

~~Y se selecciona entre CH₂, CH(OH), O, C=O y N, estando dicho N sustituido con H, alquilo (C₁-C₄), C(O)alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄);~~

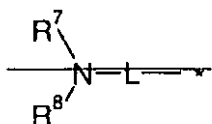
~~Z se selecciona entre O, S, SO y SO₂;~~

~~m y p son ambos números enteros que son independientemente 1, 2 ó 3, con la condición de que m+p sea igual a o menor que 4 de forma que el anillo formado por:~~



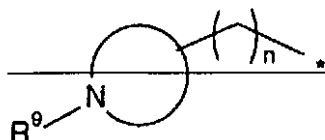
~~sea un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;~~

~~y R es un grupo de Fórmula:~~



en el que * representa el punto de unión a Z, L es un alquileo (C_2-C_6) de cadena lineal o ramificada y cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6) o R^7 y R^8 forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO_2 y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), alcoxí (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), hidroxí, $C(O)O$ alquilo (C_1-C_4), $C(O)$ alquil (C_1-C_4), NH_2 , $C(O)NH_2$, halo, amino, alquil (C_1-C_4)amino y [alquil (C_1-C_4)]₂amino;

o R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, el anillo que contiene N es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, n es un número entero igual a 0, 1 ó 2, y R^9 representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxí(alquilo C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6);

het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre y het² se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. 2. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en el que X se selecciona entre $-CH_2-NR^1R^2$, $-C(O)NR^3R^4$, $-CH_2-het^1$ y het^1 , estando el grupo het^1 opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo (C_1-C_4), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y het^1 son como se han definido anteriormente en la Reivindicación 1.

4. 3. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 3-2, en el que X es $-CH_2-het^1$ o het^1 , y het^1 se selecciona entre un grupo heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo heteroaromático bicíclico de 9 miembros, conteniendo cada grupo heteroaromático de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre, y estando cada grupo heteroaromático opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo (C_1-C_4).

5. 4. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 4 3, en el que X es tiazolilo, bencimidazolilmetil-, piridinilo, oxazolilo, imidazopiridinilmetil-, pirimidinilo, imidazolilo, imidazolilmetil- o triazolilmetil-, estando cada uno de dichos tiazolilo, bencimidazolilmetil-, piridinilo, oxazolilo, imidazopiridinilmetil-, pirimidinilo, imidazolilo, imidazolilmetil- y triazolilmetil- opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

6. 5. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1-a-3 y 2, en el que R¹ es hidrógeno, metilo o etilo.

7. 6. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicaciones 1-3 y 2 o en la Reivindicación 6 5, en el que R² se selecciona entre el grupo compuesto por:

hidrógeno;

alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno ~~o dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente~~ entre -S-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno ~~o dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente~~ entre halo, hidroxilo, ciano y ~~alquilo (C₁-C₄) y aleoxi(C₁-C₄)~~;

cicloalquilo (C₃-C₆);

het², opcionalmente sustituido con uno ~~o dos~~ sustituyentes seleccionados ~~independientemente entre halo, ciano,~~ alquilo (C₁-C₄) y ~~aleoxi(C₁-C₄)~~, donde het² se define como en la Reivindicación 1;

-SO₂-R⁵ donde R⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por ~~alquilo (C₁-C₄), [alquil (C₁-C₄)]₂amino, fenilo y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo y ciano; y~~

-C(O)-R⁶ donde R⁶ se selecciona entre el grupo compuesto por ~~alquilo (C₁-C₄), [alquil (C₁-C₄)]₂amino, amino, y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano,~~ alquilo (C₁-C₄) y ~~aleoxi(C₁-C₄)~~.

8. 7. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 7 6, en el que R² se selecciona entre el grupo compuesto por:

alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con -O-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆);

het², donde het² se selecciona entre el grupo compuesto por grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 o 6 miembros, que contienen de 1 a 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre, estando dicho het² opcionalmente sustituido con ~~alquilo (C₁-C₄)~~;

-SO₂-R⁵ donde R⁵ es ~~alquilo (C₁-C₄)~~; y

-C(O)-R⁶ donde R⁶ es alquilo (C₁-C₄).

9. 8. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 8 7, en el que R² es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con metoxi.

10. 9. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 8 7, en el que R² es het², y het² se selecciona entre el grupo compuesto por grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros, que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

11. 10. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 10 9, en el que R² es un grupo piridazinilo.

12. 11. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3 y 2, en el que R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, =O, alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₆), ~~aleoxi~~alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -C(O)alquilo (C₁-C₄), [alquil-(C₁-C₄)]₂amino, -C(O)NH₂, C(O)Oalquilo (C₁-C₄) y pirrolidinona.

13. 12. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 12 11, en el que R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un grupo morfolinilo.

14. 13. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3 y 2, en el que cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄); o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N u O y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄).

15. 14. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 14 13, en el que R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y etilo, o R³ y R⁴ forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o azetidinilo, estando cada anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y azetidinilo opcionalmente sustituido con metilo.

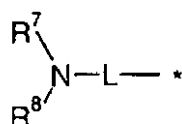
16. 15. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se selecciona entre CH₂, CH(OH), O y C=O.

17. 16. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~16~~ 15, en el que Y es O.

18. 17. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es O.

19. 18. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m y p son ambos 2.

20. 19. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, L es un alquileo (C₂-C₅) y cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆);

o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros donde un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), hidroxi, C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquil (C₁-C₄)-NH₂, -C(O)NH₂ y halo.

21. 20. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~20~~ 19, en el que R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un grupo morfolinilo u oxazepanilo.

22. 21. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~20~~ 19, en el que R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (C₁-C₄).

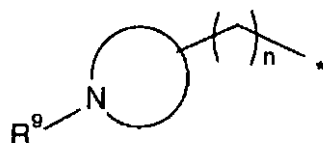
23. 22. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~22~~ 21, en el que el heterociclo saturado es un grupo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

24. 23. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~20~~ 19, en el que R⁷ y R⁸ son alquilo (C₁-C₃).

25. 24. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las

Reivindicaciones ~~20 a 24~~ 19 a 23, en el que L es propileno.

~~26.~~ 25. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a ~~19~~ 18, en el que R es un grupo de Fórmula:



en el que * representa el punto de unión a Z, el anillo que contiene N es un heterociclo saturado de 4 o 6 miembros, n es un número entero igual a 0 o 1 y R⁹ representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆).

~~27.~~ 26. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación ~~26~~ 25, en el que R⁹ es isopropilo o ciclobutilo.

~~28.~~ 27. Un compuesto de Fórmula (1) de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 seleccionado del grupo que consiste de:

N-{4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahydro-piran-4-ilmetil}-metanosulfonamida;

{4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahydro-piran-4-ilmetil}-urea;

Amida del ácido 4-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico;

4-{4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;

4-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;

N-{[4-(4-{3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]propoxi}fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil}-N-metilmetanosulfonamida;

N*-4*-{4-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-tetrahydro-piran-4-ilmetil}-piridin-3,4-diamina.

~~29.~~ 28. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (1) o una sal ~~y/o solvato~~ farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

~~30.~~ 29. Una combinación de un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a ~~28~~ 27, y otro agente farmacológicamente activo.

~~31.~~ 30. Una combinación como se reivindica en la Reivindicación ~~30~~ 29, en el que el otro agente farmacológicamente activo es un antagonista del receptor H₁ de histamina.