

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-108741- -00005-0000

Fecha: 2010-12-29 16:52:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

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. 12835 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 342,
DE FECHA 01 DE OCTUBRE DE 2010
(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 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 al momento de radicar la presente solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- las Reivindicaciones 29 a 32 y 35 han sido eliminadas;

- la Reivindicación 27 ahora hace referencia exclusivamente a 7 compuestos particulares divulgados en los Ejemplos 63, 74, 106, 131, 158 y en la página 19, líneas 13 a 14 y en la página 20, líneas 8 a 9;
- se introduce la nueva Reivindicación 2, que contiene la misma materia comprendida en la Reivindicación 1, de la que se excluye el término “solvato”;

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 argumenta que las Reivindicaciones 30 a 32 no son patentables, puesto que reclaman usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 30 a 32 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

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

b- De manera respetuosa difiero de la posición del Examinador, en tanto que el término “solvato” indica claramente y de manera directa, que las moléculas de la invención, en estado sólido, pueden conservar restos de solventes utilizado en su procesamiento, sean estos acuosos o no. Es decir, en el concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir moléculas de solvente en su estado sólido, lo que es entendido fácilmente por cualquier persona medianamente versada en la materia.

Ahora bien, contrario a la opinión del Examinador, la necesidad de efectuar una caracterización de modalidades alternativas de la invención, así como de proporcionar métodos particulares de obtención se hace necesaria cuando se trata de una molécula conocida, donde es crítico efectuar una diferenciación respecto de configuraciones expresa y previamente divulgadas en el arte. En el presente caso, al tratarse de compuestos nuevos, es importante resaltar que el un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, siempre y cuando éste guarde unidad de invención a lo largo de la solicitud, sin importar su estado físico o la forma sólida empleada. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir moléculas de

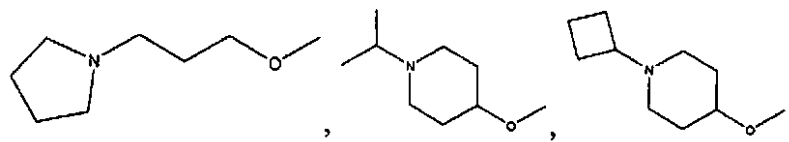
solvente en su estado sólido. De hecho, me permito anotar que objetar la protección de las diferentes formas alternativas de un compuesto novedoso e inventivo, sería como argumentar que los estados sólido, líquido y gaseoso del mismo, no estarían tampoco incluidos en la divulgación inicial de los compuestos reivindicados. De nuevo, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades presentan solvente intersticial en el estado sólido y cuáles no.

Por lo demás, vale la pena anotar que el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. De hecho, la misma SIC ha concedido repetidamente el privilegio de patente para solicitudes que incluyen el término "solvato" (por ejemplo las patentes: CO05-023.068, CO04-076.757, CO03-032.395, CO06-070.683, CO04-022.055, CO04-022.055B, CO04-115.486, CO02-101.292, CO05-040.051, CO03064.030A, CO04-012.905, CO04-079.404, CO05-020.516). Así las cosas, insisto respetuosamente que el término "solvato" es perfectamente entendible por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

De cualquier manera, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, se ha incluido una nueva Reivindicación 2 independiente, que reclama exactamente la misma materia que la Reivindicación 1, pero en la que se ha eliminado el término solvato.

4. a- El Examinador argumenta 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 indica que los compuestos con mejor actividad K_i son aquellos en los que:

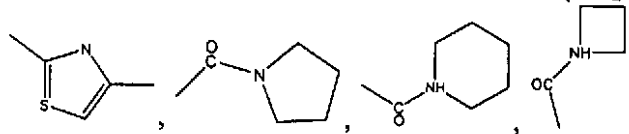
R-Z es igual a:



X es igual a:

4

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



Y es igual a O;

m es igual a 2;

p es igual a 2.

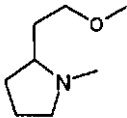
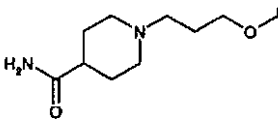
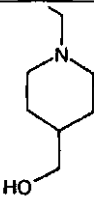
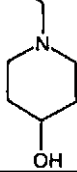
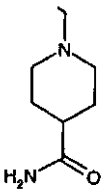
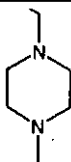
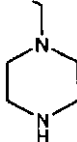
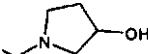
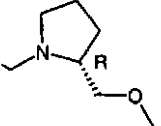
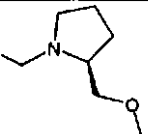
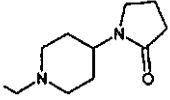
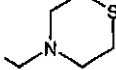
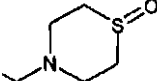
De acuerdo con lo anterior, el Examinador recomienda limitar las reivindicaciones exclusivamente a los compuestos que constituyen una solución al problema técnico.

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

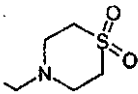
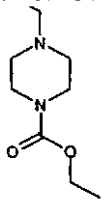
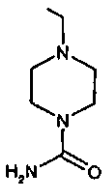
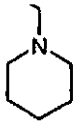
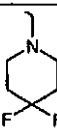
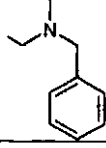
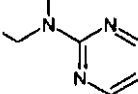
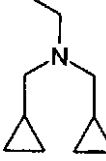
b- i) En cuanto a la amplitud de la actual Reivindicación 1, deseo señalar que el Capítulo Descriptivo no solo proporciona soporte para los compuestos específicamente ilustrados por el Examinador. La solicitud contiene 279 ejemplos específicos que ilustran la mayoría de las definiciones para los sustituyentes R, Z, X, m y p. En este sentido, llamo la atención 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	

5

26	
84	
Ejemplo	X
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

b

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

X

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 μM . 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.

En ese punto, deseo resaltar que compuestos con valores de K_i , mayores a los identificados por el Examinador siguen constituyendo una solución al problema técnico que es el de proporcionar antagonistas de H3 y el alcance de la totalidad de la invención no puede ser restringido basado en apreciaciones subjetivas, mucho menos sin haber citado arte previo relacionado.

Adicionalmente, la Solicitud describe métodos generales para preparar los compuestos de Formula I (ver páginas 37 a 53 del Capítulo Descriptivo) de tal manera que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado dificultad en preparar todos los compuestos dentro del alcance de la Reivindicación 1.

ii) En cuanto a la Reivindicación 27, me permito señalar que la misma ha sido limitada exclusivamente a 7 compuestos particulares, definidos por su nombre químico, y soportados en los Ejemplos 63, 74, 106, 131, 158, en la página 19, líneas 13 a 14 y en la página 20, líneas 8 a 9 del Capítulo Descriptivo.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de aproximadamente 90 Oficinas de Patentes en el mundo incluyendo Europa (EP-B-1593679), Estados Unidos (US7,456,164), y Japón (JP4173191).

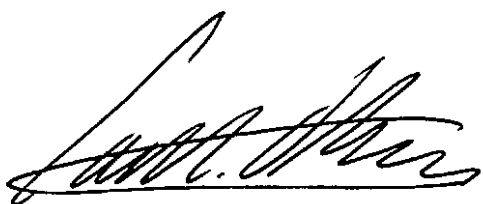
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

8

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo 2921 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie sobre los requisitos de patentabilidad, en particular respecto de la novedad y el nivel inventivo. De lo contrario, ruego se tengan por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

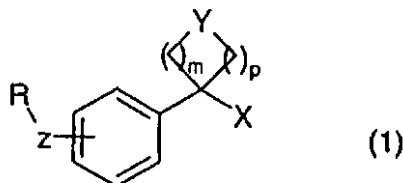
- Capítulo Reivindicatorio Modificado

9

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer 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), -S-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi(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, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₄);

cicloalquilo (C₃-C₆);

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);

9

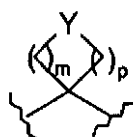
o R^1 y R^2 forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO_2 y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente 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, $-C(O)NH_2$, $C(O)O$ alquilo (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);

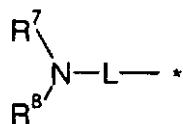
Z se selecciona entre O, S, SO y SO_2 ;

m y p son ambos números enteros que son independientemente 1, 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;

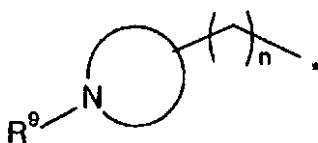
y R es un grupo de Fórmula:



en la 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, $C(O)O$ 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:

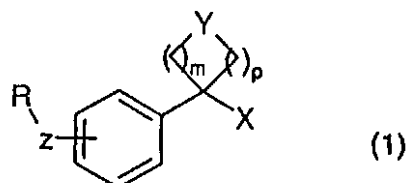
M



en la 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), hidroxi(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.

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), hidroxí, -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)]₂amino y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxí, 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

12

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);

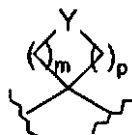
o R¹ y R² forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros donde un átomo de C puede reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y donde dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre 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);

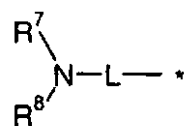
Z se selecciona entre O, S, SO y SO₂;

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 la que * representa el punto de unión a Z, L es un alquileno (C₂-C₆) de cadena

B

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), hidroxilo, $C(O)O$ 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 la 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), hidroxialquilo (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. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en la que X se selecciona entre $-CH_2-NR^1R^2$, $-C(O)NR^3R^4$, $-CH_2$ -het¹ y het¹, estando el grupo het¹ opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo (C_1-C_4), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y het¹ son como se han definido anteriormente en la Reivindicación 1.

4. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 3, en la que X es $-CH_2$ -het¹ o het¹, y het¹ se selecciona entre un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 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. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 4, en la 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. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3, en la que R^1 es hidrógeno, metilo o etilo.

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

hidrógeno;

alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -S-alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4), -SO₂-alquilo (C_1-C_4), y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, 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 (C_1-C_4) y alcoxi(C_1-C_4), donde het² se define como en la Reivindicación 1;

-SO₂-R⁵ donde R⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_4), [alquil (C_1-C_4)]₂amino, fenilo y -alquil (C_1-C_4)-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 (C_1-C_4), [alquil (C_1-C_4)]₂amino, amino, y -alquil (C_1-C_4)-fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi(C_1-C_4).

8. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 7, en la que R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con -O-alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6);

het², donde het² se selecciona entre el grupo compuesto por grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 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 (C_1-C_4);

-SO₂-R⁵ donde R⁵ es alquilo (C_1-C_4); y

-C(O)-R⁶ donde R⁶ es alquilo (C_1-C_4).

9. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 8, en la que R^2 es alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con metoxi.

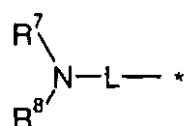
19

10. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 8, en la que R^2 es het^2 , y het^2 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. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 10, en la que R^2 es un grupo piridazinilo.
12. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 1 a 3, en la que R^1 y R^2 forman conjuntamente 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, 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, $-C(O)NH_2$, $C(O)O$ alquilo (C_1-C_4) y pirrolidinona.
13. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 12, en la que R^1 y R^2 forman conjuntamente con el átomo de N al que están unidos un grupo morfolinilo.
14. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 1 a 3, en la que cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) o R^3 y R^4 forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 ó 6 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).
15. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 14, en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y etilo, o R^3 y R^4 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. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Y se selecciona entre CH_2 , $CH(OH)$, O y $C=O$.
17. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 16, en la que Y es O.
18. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Z es O.

16

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

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



en la 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 ó 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.

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

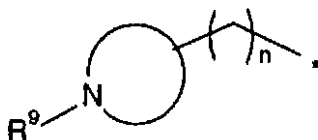
22. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la Reivindicación 20, en la que R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de N al que están unidos un heterociclo saturado de 4, 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (C₁-C₄).

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

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

25. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 20 a 24, en la que L es propileno.

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



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

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

28. 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-il-propoxi)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. 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. Una combinación de un compuesto de Fórmula (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, y otro agente farmacológicamente activo.

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