

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043450-00005-0000

Fecha: 2015-06-12 16:37:23
Tra 11 PATENTE IYII
Act 523 RESPUESTA

Dep 2020 DIR NUEVASCR
Eve 378 FASE NACIONAL I
Folios 12

28

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5".-Clase C07D 401/04.-Expediente número 14-043.450.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 17 de Marzo de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2535**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los compuestos Derivados de Etinilo como moduladores alostéricos de mGLUR5 el cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada. Adicionalmente, se ha restringido la materia reclamada en esta reivindicación, especificando lo siguiente: R^8: es hidrógeno R^4: alquilo C_{1-4} R^5: es hidrógeno R^6: es hidrógeno o alquilo C_{1-4} $R^7/R^{7'}$: es hidrógeno $R^3/R^{3'}$: es hidrógeno $R^2/R^{2'}$: es alquilo C_{1-4} Además de esto, los términos "heteroarilo" y "alquilo inferior" han sido reemplazados por -piridinilo- y -alquilo C_{1-4} respectivamente, con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada.
2-11	Corresponden a las reivindicaciones 2-11 actualmente presentadas.
12	Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada, donde se ha eliminado la etapa (a) del proceso allí descrito, de manera que el proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I ahora comprende una sola etapa en donde se hacen reaccionar compuestos específicos en presencia de Carbonato de potasio, yoduro de cobre (I), N,N,-dimetiletilendiamina en un disolvente, seleccionado de dioxano a 100°C durante 16 h.
13	Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los compuestos Derivados de Etinilo como moduladores alostéricos de mGLUR5, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ "La reivindicación 1, no es concisa cuando se menciona lo siguiente:

Cuando se emplean términos tales como "heteroarilo" y "alquilo inferior", ya que con tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles compuestos pues el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo como se reclaman en los ejemplos o en la reivindicación 3, 5, 7, 9 y 11."

Ante el anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito señalar que de acuerdo a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, los términos "heteroarilo" y "alquilo inferior" presentes en la nueva reivindicación 1 han sido reemplazados por -piridinilo- y -alquilo C₁₋₄- respectivamente. Esta modificación se realizó con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada, la cual que se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva de la presente invención.

Por otro lado, me permito señalar que además de la anterior modificación, y de acuerdo a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, los sustituyentes R⁸, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷/R^{7'}, R³/R^{3'}, R²/R^{2'} han sido restringidos notablemente, de manera que los derivados de etinilo de la Fórmula I especificados en la nueva reivindicación 1 definen de manera más concreta y puntual los compuestos objeto de estudio de la presente aplicación.

Así entonces, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ "La reivindicación 12 no es clara porque en una sola reivindicación se reclaman dos procesos de preparación diferentes y por lo tanto carece de claridad ya que se debe mencionar el proceso principal por el que se llega a los compuestos de la invención especificando los reactivos intervinientes, procesos detallados paso a paso a tener en cuenta, las condiciones del proceso y las características que diferencian éste proceso."

Ahora bien, frente a esta objeción, me permito resaltar que de acuerdo a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, la etapa (a) del proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I ha sido eliminada con el fin de que dicho proceso conste únicamente de una etapa que describa claramente las condiciones y características del proceso desarrollado por medio del cual se obtienen los compuestos de la presente invención.

Así entonces, este proceso se caracteriza por desarrollarse en presencia de Carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N,-dimetiletilendiamina en un disolvente, seleccionado de dioxano a 100°C durante 16 h, donde se adicionan los compuestos de fórmula 4 y 3 para llegar al compuesto de fórmula I.

Consecuentemente, me permito resaltar que el proceso de esta reivindicación define de manera apropiada y concreta condiciones y características necesarias para obtener compuestos de fórmula I.

Por lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"El objeto de las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6, 8 y 10 es en esencia el mismo que se reclama en la reivindicación principal 1 y por tanto le resta concisión a la solicitud. Se sugiere dejar una reivindicación principal y como dependientes una o varias que señalen los compuestos específicos de la invención, como se realiza en las reivindicaciones 3, 5, 7, 9 y 11."*

Ahora bien, frente a este respecto me permito señalar que las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6, 8 y 10 complementan la materia reclamada en la nueva reivindicación 1, la cual ahora restringe aún más la materia reclamada ya que establece de manera más precisa los sustituyentes presentes en los compuestos derivados de etinilo.

De igual manera, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe tener en cuenta lo siguiente:

"(...) Las características esenciales son el conjunto de elementos que soluciona el problema técnico. En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger. (...)

(...)Una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente (...)"

En conexión con lo anterior, me permito señalar que con base a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y específicamente a la nueva reivindicación independiente 1, las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6, 8 y 10 complementan la estructura de los compuestos derivados de etinilo, además de especificar aún más las etapas necesarias dentro del proceso llevado a cabo para así obtener dichos compuestos.

A la luz de lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, es claro y conciso al revelar compuestos derivados de etinilo como moduladores alostéricos de mGLUR5, definiendo apropiadamente las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 12, y demás reivindicaciones dependientes actualmente presentadas carecen de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **"Positive allosteric modulators (pam)" WO2011051201 (D1).**

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura lo siguiente:

"El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados feniletinil de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5) y por tanto adecuados contra patologías cognitivas y esquizofrenia.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en la posición de la sustitución del etinil-R1 y en el enlace directo entre el heteroarilo y el heterociclo, en lugar del enlazador que se revela en D1. Sin embargo, estas diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan como moduladores alostéricos positivos del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5). Tanto en la presente invención, como en el documento D1, los compuestos se probaron para demostrar su actividad, utilizando el ensayo de movilización intracelular de Ca^{++} , y se encuentra que los compuestos de la presente invención no muestran una ventaja estadística cuando se comparan con los de D1, porque los datos EC_{50} (nM) sobre mGlu5 (PAM) de los compuestos de la presente invención oscilan entre 15 a 241 nM y los reportados en D1 mostraron datos de entre 26 nM y 844 nM en el mismo ensayo. Es decir que no existe diferencia estadística porque todos los compuestos se encuentran en el mismo rango de actividad y por tanto las modificaciones propuestas no aportan una mejoría o efecto técnico superior, cuando se comparan con los compuestos del estado del arte (...).

(...) El documento D1 realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos tal como el que se observa en el ejemplo 33, que es un fenil-etinil/piridil/pirrolidin2-ona y que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5).

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido eliminar un enlazador o cambiar la posición de la sustitución de un radical ya conocido, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 11 y 13 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo."

Con respecto a esta objeción, me permito manifestar que el documento WO2001/051201 de ninguna manera afecta el nivel inventivo de la presente invención, ya que el problema técnico que pretende resolver esta aplicación difiere en diversos aspectos a lo divulgado por dicho documento.

Así entonces, me permito señalar que esta invención se centra en proveer nuevos moduladores alostéricos del receptor mGLUR5 en donde los compuestos obtenidos se caracterizan por presentar una subunidad de etinil y en un extremo un grupo fenilo o heteroarilo puntualmente (grupo R1), además presenta un grupo heteroarilo-heterociclo al otro lado del grupo etinil, en donde la principal diferencia de los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos de D1 es que el grupo heteroarilo se encuentra unido a través de un carbono diferente al de la subunidad de etinil (el grupo heteroarilo se encuentra unido en una posición diferente a la del átomo de Nitrógeno).

Adicional a lo anterior, los compuestos divulgados por el documento D1 se caracterizan porque el grupo heterocíclico se encuentra enlazado al anillo de piridina o pirimidina mediante un linker, contrario a esto en la presente invención la unión de estos dos sistemas de anillos es a través de un átomo del anillo que está unido directamente a un átomo de uno de los enlaces del anillo.

Consecuentemente, me permito señalar que nada en el documento D1 sugeriría a la persona experta en la técnica como proporcionar los compuestos de fórmula I como moduladores alostéricos de mGluR5 para el tratamiento de trastornos del Sistema nervioso central como los reclamados en la presente solicitud, ya que para una persona versada en la materia la predicción de la actividad deseada no es posible en vista de las diferencias estructurales mencionadas entre los compuestos de la presente invención y

los divulgados por D1. Por lo tanto, con base en las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes cumplen a cabalidad con el requisito de nivel inventivo.

- ✓ *"El documento D1 (resumen) es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga derivados feniletinil de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5) y por tanto adecuados contra patologías cognitivas y esquizofrenia. Además enseña el proceso para la preparación de los mismos compuestos (reivindicación 20).*

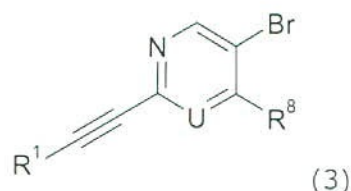
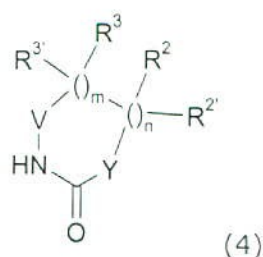
La diferencia entre el proceso de la invención y el que se divulga en D1 consiste en que las fracciones intervinientes contienen extremos nucleofílicos de bromo mientras que en el documento D1 las fracciones intervinientes son Iodo y $=SO_2$.

Sin embargo, esta diferencia en las reacciones no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso de la presente invención ya que dichas modificaciones en los reactivos de partida depende de factores relacionados principalmente con el compuesto que se pretende obtener. De esta manera, realizando una revisión del capítulo descriptivo se encuentran datos de rendimiento de la reacción de entre 45 – 94% de rendimiento de las reacciones y en el documento D1 también se encuentran datos cercanos de entre el 53 – 83% de rendimiento, lo cual no evidencia efecto técnico o mejoría técnica porque en la presente invención eventualmente existirían procesos cuyo rendimiento para formar compuestos involucrados tan solo sería de alrededor del 45% y por lo tanto no puede reconocerse una mejoría técnica sino que por el contrario los datos nos demuestran bajos rendimientos en los procesos de preparación(...)

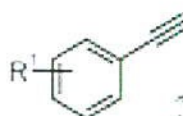
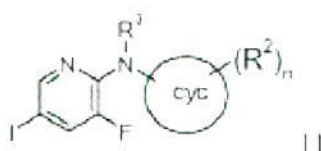
(...)El documento D1 realiza claras sugerencias para llegar a los procesos de la presente invención y particularmente revela por lo menos 7 procesos de preparación diferentes (reivindicación 20), en donde se realiza una adecuada caracterización de los mismos, por señalar los compuestos de partida, los reactivos intervinientes y solventes para llegar a los compuestos reclamados. Particularmente el documento D1 en su proceso enseña fracciones análogas a dicho bromo propuesto en la presente invención, tal es así que se propone un átomo de yodo en su lugar, que como bien es conocido, ambos son halógenos con características muy similares y por tanto sugiriendo la presencia de un átomo de halógeno en la reacción.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en síntesis orgánica, habría podido cambiar un átomo de halógeno de yodo por otro también halógeno de bromo, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia."

Frente a este respecto, respetuosamente me permito señalar que teniendo en cuenta la modificación mencionada en el numeral 3 del presente memorial, la etapa (a) descrita inicialmente ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, en donde se especifica claramente que el proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se describe en la nueva reivindicación 1 consta en hacer reaccionar los siguientes compuestos:



Estos dos compuestos se hacen reaccionar en presencia de Carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N,-dimetiletilendiamina en un disolvente, seleccionado de dioxano a 100°C durante 16 h, por lo que con esta restricción es notable que las fracciones intervinientes son totalmente distintas en comparación a las estructuras divulgadas por el documento D1:



Ahora bien, me permito resaltar que una de las fracciones intervinientes de la presente invención contiene un átomo de bromo como extremo nucleofílico mientras que en el documento D1 las fracciones intervinientes tienen Iodo y =SO₂ en su estructura.

En conexión a lo anterior, me permito señalar que cada uno de estos sustituyentes se diferencian notablemente del otro ya que los tres grupos presentan propiedades que hacen un átomo distinto del otro y por lo tanto le confieren características diferentes a la estructura de la que hacen parte.

Por otra parte, me permito resaltar que las reacciones llevadas a cabo en la presente invención presentan rendimientos de reacción dados por un conjunto de condiciones específicas, en donde en esta aplicación se hace uso de una base como el carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N,-dimetiletilendiamina en un disolvente, seleccionado de dioxano a 100°C durante 16 h, contrario a las condiciones divulgadas por el documento D1 en donde la base utilizada es trietilamina y como disolvente usan Tetrahidrofurano (THF).

Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos que conforman el medio de reacción presentan diferentes características, en donde esto sumado a las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención contribuye a obtener compuestos derivados de Etinilo con estructuras concretas y que actúan como moduladores alostéricos de mGLUR5.

En adición a esto, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el numeral 2.7.3. de la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio establece:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.

De igual manera, si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar el proceso de síntesis o de obtención del nuevo compuesto. En tal caso habrá suficiencia siempre y cuando el solicitante haya descrito las etapas involucradas en el proceso de síntesis."

Así entonces, es claro que el objetivo primordial de la presente solicitud se enfoca en proteger compuestos derivados de Etinilo correspondientes a la Fórmula I, quienes son los que contribuyen a dar solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 12 presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar **derivados de etinilo como moduladores alostéricos de mGLUR5**, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos derivados de etinilo y su proceso de preparación, objeto de la solicitud en estudio, gozan de un inequívoco carácter inventivo y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **37** a **43** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

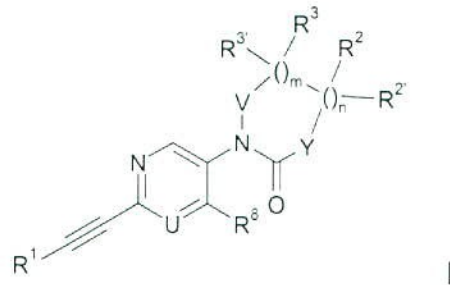


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R⁵')-;

en la que R⁴ es alquilo C₁₋₄ y R⁵/R⁵' son con independencia hidrógeno;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R⁷'),

en la que R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷/R⁷' son;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

m es 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

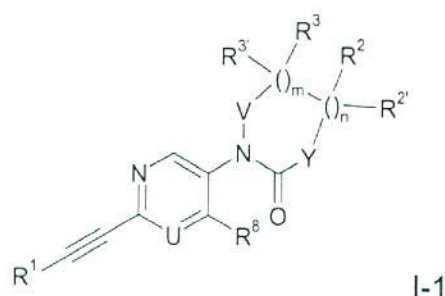
R³/R³' son hidrógeno;

n es 0 ó 1; en el caso de que n sea 1,

R²/R²' son alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

2. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1



en la que:

U es N o CH;

R⁸ es hidrógeno;

Y es CH₂, O, -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-;

V es CH₂, -NH- o -N(CH₃)-;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

m es 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior,

n es 1;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

3. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1 ó 2, dichos compuestos son:

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona

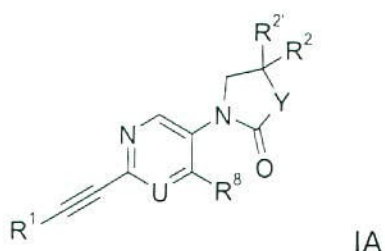
3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona

1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;

en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

5. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 ó 4, dichos compuestos son:

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

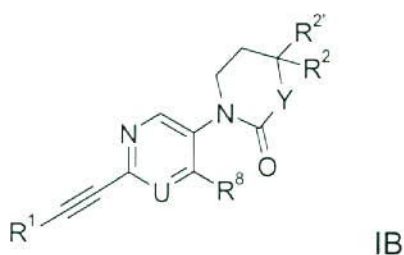
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o

3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;

en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

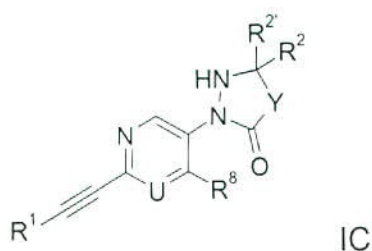
R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

7. Derivados de etinilo de la fórmula IB según las reivindicaciones 1 y 6, dicho compuesto es 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona.

8. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;

en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵ /R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

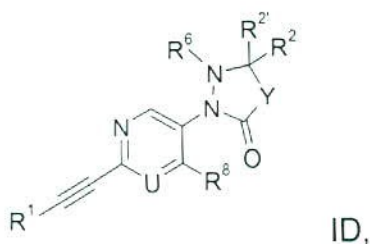
R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

9. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 8, dicho compuesto es 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

10. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es $-N(R^4)-$, $-O-$ o $-C(R^5R^{5'})-$; en las que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y $R^5/R^{5'}$ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-4} , CH_2 -alcoxi C_{1-4} o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

11. Derivados de etinilo de la fórmula ID según las reivindicaciones 1 y 10, dichos compuestos son:

1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

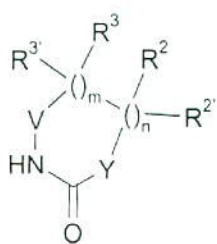
2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o

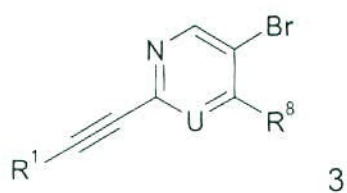
2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se describe en la reivindicación 1, que consta de las variantes siguientes:

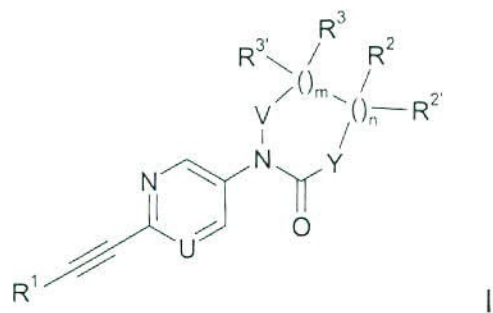
a) En presencia de Carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N,-dimetiletilendiamina en un disolvente, seleccionado de dioxano a 100°C durante 16 h, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.