

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136622- -00008-0000

Fecha: 2012-03-02 15:14:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Re.: Expediente No. **07.136.622**

Solicitud de Patente de invención para: **"AMIDAS SUSTITUIDAS CON
HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y
SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS"**

Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio **No. 17097** notificado el 28 de octubre de 2011, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Ante la observación del examinador:

Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso

"El uso de las reivindicaciones 16-18 no es patentable de acuerdo con los artículos 14 y 21 de la Decisión 486".

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio de 11 reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones referentes a usos señaladas por el examinador.

Claridad de las reivindicaciones

"Las reivindicaciones 1-8 no son concisas dado que los "sal" o "isómeros" no especifican con exactitud los compuestos a los cuales se refiere... tampoco son

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

concisas, ya que abarcan un número extremadamente grande de posibles compuestos.

La reivindicación 1 no es clara, ya que se encuentra descrita de una forma general y radicales como R1-R3, R8, R12 y Het se presentan de una forma amplia, para el caso de los radicales R1 y R2 se solicita que los términos monociclo o biciclo de 1-10 miembros sean presentados teniendo en cuenta la denominación común internacional y se encuentren sustentados en la descripción y presentes dentro de los compuestos que reivindica la cláusula 11. Para los radicales R3, R8 y R12 se solicita que el término heteroarilo sustituido sea presentado según la denominación común internacional y debidamente sustentados según los ejemplos presentes en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara por cuanto no define de manera inequívoca qué compuestos son el IV y V, se solicita definir los compuestos según la denominación común internacional y dentro de estos compuestos a qué hace referencia con Y y L1 (grupos a los cuales no se les encontró significado). De igual forma se solicita definir las condiciones experimentales del proceso de síntesis”

Ante las objeciones del examinador en cuanto a la claridad de las reivindicaciones, señalo que en el nuevo pliego reivindicatorio se ha especificado el tipo de estereoisómeros reclamados, así como las sales de los compuestos de la presente solicitud de acuerdo con el sustento encontrado en las páginas 19, línea 12 – página 21, línea 3.

Por otro lado, se han limitado considerablemente las definiciones de los radicales A, Het, R1-R3, R5, R8 y R12, especificándose el número de sustituciones y eliminándose la expresión “biciclo de 1-10 miembros”. Consideramos además que las definiciones de los radicales se encuentran acorde con la notación química establecida por la IUPAC y normalmente utilizada en la redacción de solicitudes de patente de este tipo. (Modificaciones de R1 y R2 bajo sustento en la página 31, líneas 22-27 de la descripción, modificaciones en R3 de acuerdo con ejemplos 53, 59 y 68 de la descripción, modificaciones en R8 bajo sustento en la página 36, líneas 22-27 de la descripción, y modificaciones en R12 bajo sustento en la página 37, línea 13)

En cuanto a la reivindicación 12 (nueva reivindicación 9) señalo que, contrario a lo que afirma el examinador, los radicales Y y L1 se encuentran dentro de las fórmulas IV, V y Ib, a las cuales hace referencia el proceso de esta reivindicación. Asimismo, el significado de

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Y correspondía al encontrado en las reivindicaciones 1-11, y para el radical L1, que se definía anteriormente como un “grupo saliente nucleofílicamente sustituible”, se ha restringido su significado de la siguiente forma:

“Het, X, Y, R1, R2 y R3 **se definen como en las reivindicaciones 1 a 9**, y L1 es un **grupo saliente nucleófilamente sustituible** que se elige entre halógeno, benzensulfoniloxi, toluensulfoniloxi, nitrobensensulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluormetanosulfoniloxi”

Adicionalmente, se han incluido en las condiciones del proceso dentro de la reivindicación 12, de acuerdo con el sustento en la página 54, línea 8 a página 55, línea 14 de la descripción.

De este modo, solicito se tenga por superada la objeción del examinador en cuanto a la claridad de las reivindicaciones.

Nivel Inventivo

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos de D2 (WO03094845) consiste en que la invención incluye el radical R3 como naftalenil.

No se evidencia un efecto técnico inesperado derivado de incluir el radical naftalenil, ya que no se observa en los resultados de actividad una mejora en la eficacia”

Ante las objeciones del examinador en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, el solicitante señala que el documento D2 citado por el examinador se refiere a compuestos que actúan como ligandos de los receptores de la tiroides, o como antagonistas de su actividad, a diferencia de los compuestos de la presente solicitud, los cuales exhiben el efecto sorprendente de estimular la expresión de la enzima NO sintasa (sintasa del óxido nítrico) que produce la molécula mensajera NO, y por tanto es útil para el tratamiento de enfermedades en que los niveles de óxido nítrico estén disminuidos o deban ser elevados.

De este modo, si bien los compuestos de D2 y la presente invención pueden ser utilizados en el tratamiento de disfunciones cardíacas, su actividad biológica es totalmente diferente, y por tanto dicho arte previo no es relevante para el análisis del nivel inventivo de la

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

presente solicitud, por cuanto una persona versada en la materia técnica no partiría de las enseñanzas sobre compuestos con una cierta actividad para obtener compuestos con una actividad diferente.

De igual forma, señalo que es posible que existan algunas afecciones cardíacas para las cuales se pueda usar ambos tipos de compuestos en ciertos pacientes, ya sean los de la presente solicitud o D2. Sin embargo, una persona con conocimientos medios en el área de la química farmacéutica puede reconocer que para ambos tipos de compuesto habrá un enfoque diferente del tratamiento, puesto que las actividades y más aún los objetivos biológicos, llámense enzimas o receptores, son diferentes.

Adicionalmente, no existe en D2 ninguna enseñanza que sugiera algún efecto de sus compuestos sobre la expresión de la enzima NO sintasa para modular los niveles de NO (óxido nítrico). A este respecto señalo que ni las autoridades Europea (para la solicitud equivalente EP 1899321 B1) ni la oficina de búsqueda Internacional bajo PCT (WO 2007/000246) identificaron este documento como arte previo relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente solicitud.

Fuera del hecho que la actividad biológica de los compuestos aquí reivindicados es diferente a la del arte previo, señalo además que las estructuras químicas de los mismos son considerablemente diferentes. En la definición general de la invención en D2, se muestra que el grupo fenilo y el grupo piridinilo (correspondientes a los grupos R3 y Het de la presente solicitud, respectivamente) se encuentran separados por un grupo X, que puede ser O, S, S(O), S(O)₂, CR₈R₈ o NR₈, es decir, los anillos aromáticos no se encuentran conjugados. De manera contraria, en la presente solicitud se ha limitado la definición de X a un enlace directo, restringiendo la invención para anillos aromáticos conjugados, lo cual corresponde a una diferencia sustancial en las estructuras químicas aquí reivindicadas, con la cual una persona versada en la materia técnica no podría esperar obtener los mismos compuestos a partir de las enseñanzas de D2, y mucho menos la misma actividad biológica.

Siguiendo la idea anterior, es posible observar que el ejemplo 87 de D2 presenta un grupo fenilo que contiene un sustituyente de carboxamida de fórmula fenil-CH₂-CH₂-NHC(O)- además del grupo OH, es decir, el grupo fenilo (equivalente a R3 de la presente invención) se encuentra unido a un fenilo adicional, lo cual corresponde a una diferencia estructural considerable, siendo que en la solicitud de la referencia no se define ni se sugiere tal sustitución.

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Finalmente, pongo de presente que la solicitud Europea EP 1899321, equivalente a la presente solicitud fue concedida recientemente, con un pliego reivindicatorio más amplio al que se adjunta a este memorial, lo cual sugiere que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad, principalmente Nivel Inventivo.

En conclusión, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido claramente superadas.

Anexos

1. Nuevo capítulo reivindicatorio

Del Señor Director,

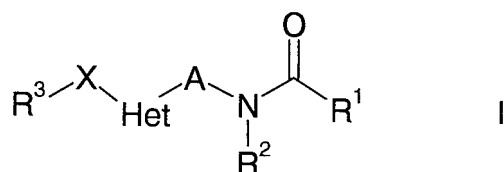

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** de **C.S.J.**
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá, D.C. 02.11.2012

Memorial de respuesta a examen de fondo/P2345

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que

A se elige entre $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$, donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridinedil o tiazoledil que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo,

R^1 y R^2 , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N, NR^{12} , O, S, SO y SO_2 , donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo, piridinil, pirimidinil, isoxazolil y tiofenil, pudiendo estar todos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-, alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), di(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, CONH_2 , CN, CF_3 , y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- SO_2 ;

R^4 se elige entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-, OH, alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto ($\text{C}_1\text{-C}_4$), NH_2 , alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), di(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, (alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))-CONH-, di(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))aminocarbonilo-, (alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))aminocarbonilo-, (alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$))carbonilo-, COOH , CONH_2 , CF_3 y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- SO_2 ;

R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo,

R¹¹ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y (alquil (C₁-C₄))-CO-;

R¹² se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C₁-C₄))-CO-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C₁-C₄))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

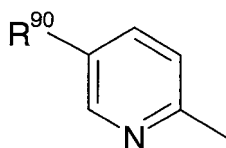
R¹³ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄), donde todos los grupos R¹³ son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR¹³, O y S;

n es 0, 1 ó 2, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en sus formas estereoisoméricas (R) y (S), o una mezcla estas formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos elegida entre sales de metales alcalinos o metales alcalinoterreos, sales de amonio y sales de adición ácida;

con la condición de que el grupo -N(R²)-CO-R¹ no puede ser un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo sin sustituir o un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo sin sustituir si simultáneamente el grupo R³-X-Het- es un grupo de fórmula



donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte de la posición 2 del anillo piridina, y en la que R⁹⁰ es un isoxazol-5-ilo, pudiendo estar todos sustituidos con alquilo (C₁-C₄), y que pueden estar sustituidos en el anillo

piridina con hasta cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄) y halógeno;

2. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde R³ es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-; o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde A se elige entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -Y-CH₂-CH₂- donde Y se elige entre O y NH, y Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo, oxazoldiilo, pudiendo estar todos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁵ iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R¹ y R², junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR¹², O y S, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;

R³ es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, OH, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), NH₂, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, (alquil (C₁-C₄))-CONH-, CONH₂, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo;

R¹² se elige entre H y alquilo (C₁-C₄)-;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde
A se elige entre $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R^1 y R^2 , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12} , O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-, alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), di(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, CONH_2 , CN, CF_3 y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- SO_2 ;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-, OH, alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto ($\text{C}_1\text{-C}_4$), NH_2 , alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), di(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, (alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))-CONH-, CONH_2 , CN, CF_3 y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- SO_2 ;

R^8 se elige entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y oxo,

R^{12} se elige entre H y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde
A se elige entre $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R¹ y R², junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR¹², O y S, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;

R³ es fenilo que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, OH, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), NH₂, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, (alquil (C₁-C₄))-CONH-, CONH₂, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo,

R¹² se elige entre H y alquilo (C₁-C₄)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde
A se elige entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -Y-CH₂-CH₂- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁵ iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R¹ y R², junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR¹², O y S, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;

R³ es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₂)-, alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilmecapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y CF₃;

R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo,

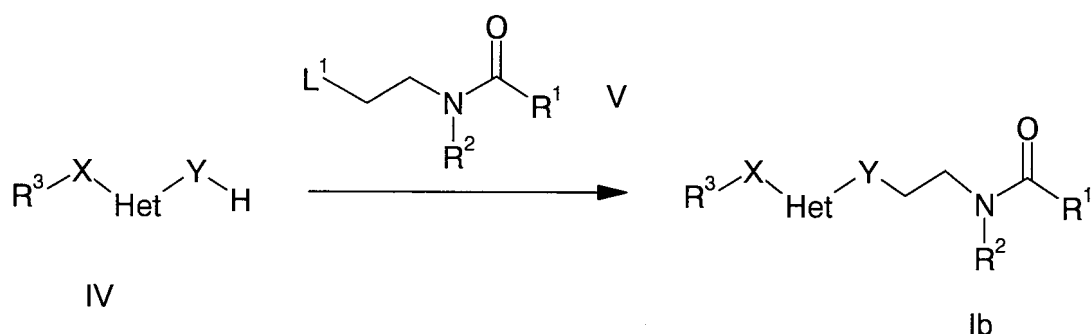
R¹² se elige entre H y alquilo (C₁-C₄)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde Het es un grupo pirindindilo que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁵ iguales ;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, elegido entre
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,

3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)piperidin-2-ona,
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)azetidin-2-ona,
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona,
 3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
 1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-iloksi)etil)pirrolidin-2-ona,
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrol-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)-1H-piridin-2-ona,
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,
 3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona,
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,
 1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirrolidina-2,5-diona,

1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(5-cianotiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, y
 1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
 o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde A es -Y-CH₂-CH₂- (compuesto de fórmula Ib), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V,



donde Het, X, Y, R¹, R² y R³ se definen como en las reivindicaciones 1 a 9, y L¹ es un grupo saliente nucleófilamente sustituible que se elige entre halógeno, benzensulfoniloxi, toluensulfoniloxi, nitrobenzensulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluormetanosulfoniloxi;

en un solvente seleccionado entre hidrocarburos, hidrocarburos clorados, éteres, ésteres, amidas, nitrilo, alcoholes, agua y dimetilsulfoxido, en presencia de una base seleccionada entre aminas terciarias, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos, y con temperaturas desde -20 °C hasta ebullición.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.
11. Una composición farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.