

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116342- -00006-0000

Fecha: 2010-11-02 16:00:44

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 449 RESPUESOPOSICI

Folios: 15

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE AMINOCICLOALQUIL 1,2,4-TRIAZOL COMO MODULADORES DE MGLUR5".-Clase CO7D 413/14.-Expediente número 08-116. 342.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho, el cual fue notificado por fijación en lista de 6 de Agosto de 2010.

2. Con el fin de responder al escrito de **Oposición** que contra la solicitud de patente de invención antes referenciada presentó el Doctor Tito Noé Parra Murillo, en su calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, el pasado 24 de Junio de 2010, me permito dirigirme a ese Despacho para aportar una serie de argumentos técnicos que no solo desvirtúan las afirmaciones realizadas por el opositor, sino que además establecen de forma incontrovertible la patentabilidad de dicha presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS, CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Antes de responder al mencionado escrito de oposición presentado por la sociedad Lafrancol S.A., me permitió manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones voluntarias sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado con el fin de clarificar el objeto de la invención y ajustarlo completamente a los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 de 2000.

De esta forma, se han **eliminado** del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones 21 y 23 a 32, las cuales hacían referencia a usos de los compuestos reclamados y a métodos de tratamientos.

Como consecuencia de lo anterior el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **24** reivindicaciones la cuales están completamente enmarcadas dentro de lo estipulado por la mencionada Decisión Andina 486.

4. **ARGUMENTOS DEL OPOSITOR.**

Ahora bien, con respecto a la ya mencionada Oposición presentada por el Doctor Parra Murillo, de la lectura de este escrito se concluye que el opositor fundamenta su acción en un supuesto incumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la presente solicitud afirmando en este sentido que *"la solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación industrial"*.

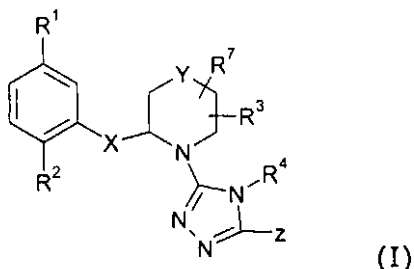
Sobre este particular me permito manifestar que el Opositor claramente realiza una interpretación errónea del objeto de la presente solicitud, y este hecho sumado a su desconocimiento de la legislación y la práctica en materia de patentes lo lleva a presentar objeciones que carecen completamente de fundamento.

A continuación, me permito discutir los argumentos expuestos por El Doctor Parra Murillo, con el fin de comprobar que dichas objeciones son infundadas y que la presente solicitud cumple a cabalidad con todos los requerimientos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

5. **OBJETO DE LA PRESENTE SOLICITUD.**

Antes de entrar a discutir los argumentos presentados en el mencionado escrito de Oposición me permito exponer brevemente las principales características de la materia revelada por la presente solicitud.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):



Los cuales poseen actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR), especialmente en el receptor mGluR5.

Dichos compuestos de la invención tienen predominantemente una acción periférica, toda vez que tienen una habilidad limitada para traspasar la barrera hematoencefálica.

Así mismo, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de fórmula (I).

En este sentido, el solicitante ha comprobado la actividad que poseen los compuestos de la invención frente al receptor mGluR5 y aplicación en el tratamiento de enfermedades mediadas por este receptor.

6. **LA NOVEDAD DE LA PRESENTE INVENCION.**

Ahora bien, en su escrito de Oposición el Doctor Parra Murillo afirma que la solicitud en estudio carecería de novedad, toda vez que según su análisis esta se refiere a métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas que involucran compuestos conocidos como Omeprazol, Esomeprazol y Ranitidina, entre otros.

En este sentido, la mencionada Oposición resalta que dichos principios activos son conocidos dentro del estado del arte, señalando las patentes particulares en Europa y Estados Unidos que los cobijan, indicando además que: *"los métodos de tratamiento que incluyen compuestos moduladores de MGLUR5 e inhibidores de la segregación de ácido, en especial para el tratamiento del reflujo gástrico, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. (...)*

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas y métodos útiles para el tratamiento del reflujo gástrico y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas".

Con respecto a estos señalamientos me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que estos son una prueba fehaciente de que el Opositor desconoce la práctica común del Derecho de Patentes y por lo tanto no interpreta de manera correcta el objeto que es reclamado por la presente solicitud.

En primera instancia, el Dr. Parra Murillo afirma que la solicitud como un todo carece de novedad pero se refiere únicamente a métodos de tratamiento y composiciones que no son el objeto principal de la invención. En este sentido, me permito reiterar que, tal como se expuso en el numeral anterior del presente

memorial, **el objeto de la invención se constituye en compuestos** que son derivados de aminocicloalquil 1,2,4-triazol, tal como se observa en las reivindicaciones 1 a 20 actualmente presentadas.

En relación con lo anterior me permito resaltar que dichos compuestos objeto de la presente invención no han sido revelados dentro del estado del arte y por lo tanto cumplen con el requisito de novedad exigido por los Artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de 2000.

De esta forma, el objeto principal de la presente invención no lo constituyen métodos de tratamiento o composiciones farmacéuticas, como erróneamente señala el Opositor, sino compuestos particulares, agrupados bajo la fórmula general (I).

Por otra parte, si bien las reivindicaciones 28 a 32 anteriormente presentadas se referían a métodos de tratamiento, estas reivindicaciones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio en virtud de las modificaciones expuestas en el numeral 3 del presente memorial, de forma que el capítulo reivindicatorio modificado sólo se refiere a materia patentable de acuerdo con la legislación Andina.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que resalta el Opositor, las cuales contienen adicionalmente un agente inhibidor de la secreción de ácido, son objeto únicamente de las reivindicaciones 33 y 34 (nuevas reivindicaciones 22 y 23), siendo estas reivindicaciones dependientes.

En este sentido, cualquier persona familiarizada con la práctica de las patentes reconocería que el alcance de dichas reivindicaciones está limitado de acuerdo con las reivindicaciones de las cuales estas dependen. Es decir, que un lector con conocimientos sobre la legislación de patentes reconocería que dichas reivindicaciones se refieren a combinaciones que comprenden simultáneamente los compuestos objeto de la presente invención y el mencionado agente inhibidor de la secreción de ácido y no a cualquier composición que contenga dicho agente inhibidor.

Por lo tanto, aún cuando los mencionados agentes inhibidores de la secreción de ácido sean conocidos, **las combinaciones reclamadas por las mencionadas reivindicaciones dependientes de la invención son novedosas, toda vez que incluyen compuestos que no hacían parte del**

estado de la técnica como lo son los compuestos de la fórmula (I) revelados por la presente solicitud.

En este sentido, me permito resaltar que este hecho sería totalmente reconocido por cualquier lector habituado a la práctica de patentes, por lo que el Opositor claramente desconoce dicha práctica.

Así mismo, el escrito de oposición cita como estado del arte documentos que revelan los principios activos que acompañan a los compuestos de la invención en la mencionada composición (agentes inhibidores de ácido), sin tomar en consideración que la presente solicitud no pretende de ninguna manera protección sobre dichos principios activos *per se*, sino que reclama composiciones que los incluyen en combinación con los compuestos desarrollados por el solicitante y que tienen actividad frente a mGluR5.

De esta forma, el Opositor falla en presentar documentos que **se relacionen directamente con el objeto de la invención** en una clara mal interpretación de la materia reclamada y desconocimiento de la práctica de las patentes, por lo que no puede de ninguna manera desvirtuar la novedad que exhiben los compuestos reclamados.

Por lo tanto, la objeción presentada por el Dr. Parra Murillo es totalmente infundada, dado que los compuestos reclamados por la solicitud en estudio de ninguna manera son anticipados por el estado del arte más próximo.

7. **EL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE SOLICITUD.**

De forma similar, el Opositor señala que *"las combinaciones y los métodos que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo"*.

Con respecto a esta afirmación me permito resaltar que es igualmente una clara prueba del desconocimiento que el Opositor tiene con respecto a la invención y a la legislación en patentes.

Al igual que en el caso anterior, el Dr. Parra Murillo afirma una supuesta falta de nivel inventivo de la invención como un todo, para luego referirse únicamente a combinaciones y métodos, que, como se expuso en el numeral anterior del presente escrito, no son el objeto primordial de la invención, sino que esta se refiere a los compuestos de fórmula (I).

En este sentido me permito resaltar que son estos compuestos de la fórmula (I) los que confieren la novedad y el nivel inventivo a las composiciones que los contienen, toda vez que dichos compuestos no han sido reportados en el estado del arte y no son obvios a partir de este.

Por otro lado, los métodos de tratamiento señalados por el Opositor ya no hacen parte de la presente invención en virtud de las ya mencionadas modificaciones del capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, el Opositor no establece de ninguna manera un arte previo que pudiera llegar a conducir a la persona versada en la materia a obtener específicamente los derivados de aminocicloalquil 1,2,4-triazol objeto de la invención, por lo que es evidente que la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo frente al estado del arte más próximo.

En vista de lo anterior, es claro que la oposición presentada por el Dr. Parra Murillo es totalmente infundada y que la presente solicitud se enmarca totalmente dentro de lo estipulado por los Artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

8. LA APLICACIÓN INDUSTRIAL DE LA INVENCION.

Finalmente, el Opositor indica que *"los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humana y los relativos a animales, y además la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Dicho así, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención"*.

En relación con lo anterior me permito señalar que claramente el Opositor mezcla conceptos distintos para realizar una objeción que carece totalmente de fundamento.

En primer lugar, el opositor se refiere a métodos de tratamiento objetando su aplicación industrial, cuando es conocido dentro del ámbito de las patentes que los métodos de tratamiento o diagnóstico se encuentran exceptuados de patentabilidad por la legislación Andina, por lo que *per se* no son patentables y no tiene relevancia discutir su aplicación industrial.

En este sentido, me permito señalar que aún cuando el capítulo reivindicatorio anteriormente presentado hacía referencia en algunas de sus reivindicaciones a métodos de tratamiento y a usos de los compuestos reclamados (las cuales fueron canceladas en virtud de las modificaciones expuestas en el numeral 3 de este escrito), esto no desvirtúa la aplicación industrial de las reivindicaciones de producto que constituyen el objeto principal de la presente solicitud y ocupan la mayor parte de las reivindicaciones, tal como se ha discutido a lo largo del presente memorial.

Es decir, el Opositor parece ignorar el hecho que **el objeto principal de la reclamación es un compuesto de la fórmula (I) el cual tiene una clara aplicación industrial en el campo farmacéutico**, y por lo tanto no es posible afirmar categóricamente que la solicitud como un todo carece de aplicación industrial.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que la afirmación hecha por el Opositor con respecto a que *"la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidos y su variación,"* no sería patentable dado que no tendría aplicación industrial es una clara muestra del desconocimiento del Opositor con respecto a la legislación de patentes, toda vez que es claro que una mezcla de productos farmacéuticos conocidos tiene una aplicación industrial, y si esta no ha sido revelada en el estado del arte y no es una derivación obvia de este, claramente puede llegar a ser patentable.

En este sentido, las mencionadas reivindicaciones 33 y 34 (nuevas reivindicaciones 22 y 23) son totalmente patentables dado que presentan la combinación de un compuesto nuevo e inventivo como son los compuestos de la fórmula (I) con un agente inhibidor de la secreción de ácido, lo cual a todas luces tiene aplicación industrial en el campo farmacéutico y cumple con los demás requisitos de patentabilidad.

En vista de lo anterior, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado está dirigido completamente a productos, los cuales tienen aplicación dentro de la industria farmacéutica y por lo tanto, la objeción que presenta el Opositor en este sentido es totalmente infundada.

9. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos han demostrado de manera incontrovertible que la Oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A., con respecto a la presente solicitud

carece totalmente de fundamento, y que las objeciones presentadas en el escrito de Oposición son totalmente infundadas.

Dichos argumentos mostraron claramente que el Opositor de manera general señala una supuesta falta de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud en estudio, pero falla en proveer argumentos y pruebas que sustenten sus afirmaciones.

En este sentido, se estableció que el objeto de la invención son compuestos derivados de aminocicloalquil 1,2,4-triazol, los cuales no han sido de ninguna manera revelados en el arte previo, no son derivables de forma obvia de dicho arte y poseen una clara aplicación en la industria farmacéutica.

Así mismo se comprobó que el Opositor cita como estado del arte documentos que revelan compuestos conocidos como el Omeprazol y la Ranitidina como supuesta prueba de la falta de novedad de la solicitud, en una clara mal interpretación de la invención, sin tomar en consideración que el objeto primordial de la invención lo constituyen no dichos principios activos por sí mismos sino compuestos de fórmula (I), y que las composiciones que comprenden estos compuestos y un agente inhibidor de la secreción de ácido son novedosas toda vez que los mencionados compuestos de fórmula (I) no habían sido revelados en el estado del arte.

De manera similar, se demostró que el Opositor afirma que existe una falta de nivel inventivo de toda la invención en general, pero se refiere en particular sólo a los métodos y composiciones que emplean los compuestos de la invención, sin proporcionar ningún argumento que compruebe dicha falta de nivel inventivo, y sin reconocer que el objeto principal de la reclamación la constituyen los compuestos de fórmula (I).

Por otro lado, el presente memorial expuso claramente que el Opositor discute una presunta falta de aplicación industrial de la solicitud, nuevamente como un todo, pero posteriormente señalando las reivindicaciones relacionadas con usos y métodos de tratamiento, ignorando el objeto principal de la solicitud que son compuestos con una amplia aplicación en la industria farmacéutica.

Consecuentemente, se estableció el desconocimiento que posee el Opositor de la práctica común de patentes y la errónea interpretación que este hace de la presente invención.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 10-87,837, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia de las páginas **83 a 91** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado tal como se expuso en el numeral 3 de este escrito, constituido por **24** reivindicaciones.

11. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por **LAFRANCOL S.A.**, estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARÍA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (a) en 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto, 2252/89 mod. 38)

02 NOV 2010


COMPARECIENTE
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Amy Nelly
Mora
C.C. 1916 393.013
1684

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 87,837
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116342-00006-0000

Fecha: 2010-11-02 16:00:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 15

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647283	19/10/2010	20,087,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

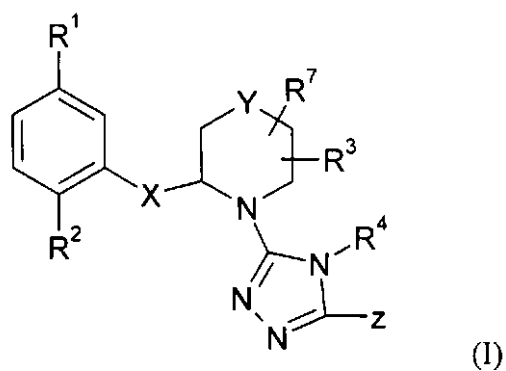
SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

R^1 es metil, halógeno o ciano;

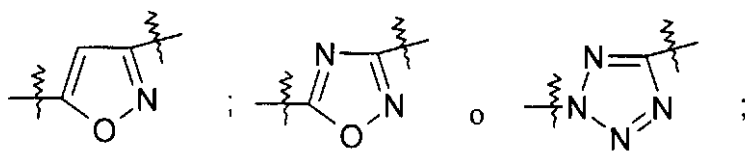
R^2 es hidrógeno o fluoro;

10 R^3 es hidrógeno, fluoro o alquil C_1-C_3 ;

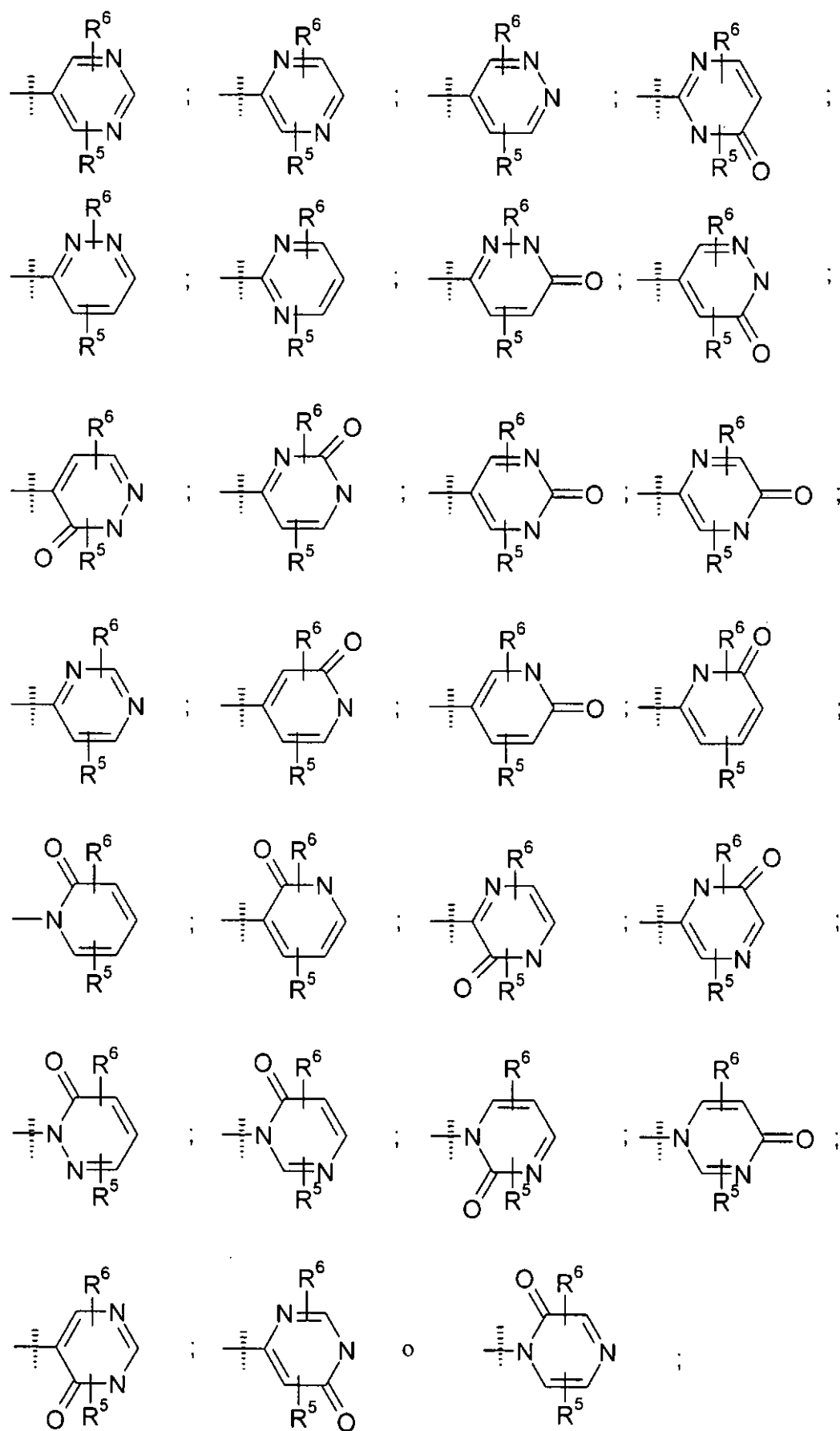
R^4 es alquil C_1-C_3 o ciclopropil;

Y es un enlace, CR^8 , O, S, SO, SO_2 , o NR^9 ;

X es



15 y Z es



donde

R^5 es hidrógeno, alquil C_1-C_3 , haloalquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ; haloalcoxi C_1-C_3 ; o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; o halógeno;

R⁷ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁸ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

5 R⁹ es hidrógeno o alquil C₁-C₃;

así como sales, hidratos, isoformas, tautómeros y/o enantiómeros del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es halógeno o ciano.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es cloro.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es fluoro.

15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es metil.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es ciano.

20

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R² es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es hidrógeno o fluoro.

25

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R⁴ es alquil C₁-C₂.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R⁴ es metil.

30

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R⁵ es hidrógeno, alquil C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R⁶ es hidrógeno, alquil C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

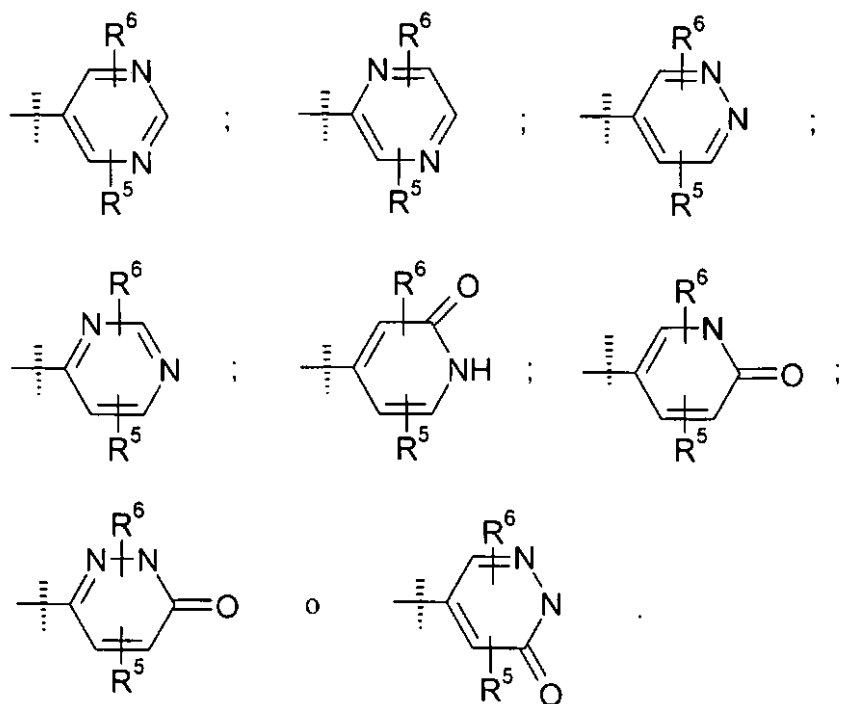
35

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R⁷ es hidrógeno o fluoro.

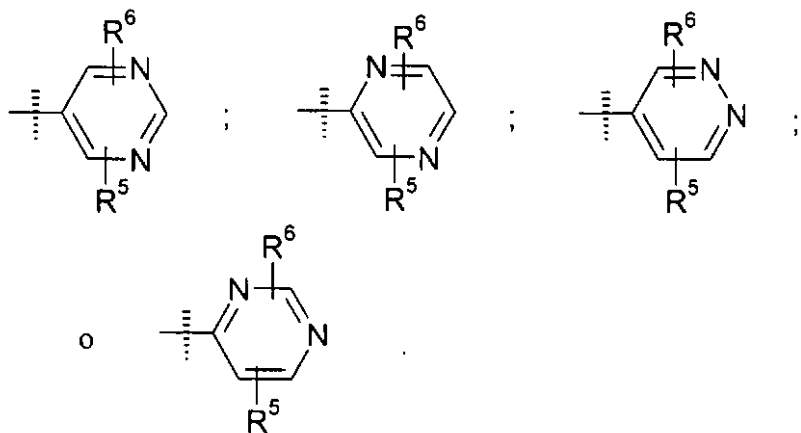
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13, donde Y es un enlace.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13, donde Y es C.

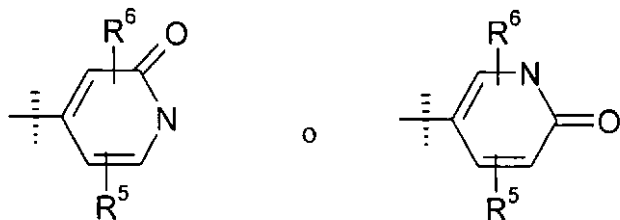
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–15, donde Z es



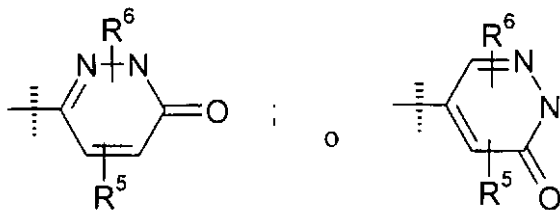
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



20. Un compuesto seleccionado de

- 4-(5-{2-[5-(3-cloro fenil)isoxazol-3-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-dimetoxipirimidina;
- 3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirimidin-5-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo;
- 3-{5-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo;
- 3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo;
- 5-(5-{(R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina;
- 4-(5-{(R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 5-(5-{(R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 4-(5-{(R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina;
- (+/-) 5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina;
- 2-(5-{(S)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirazina;
- 4-(5-{(R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- (S)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina;
- 4-(5-{(R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 4-(5-{(R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;

- 6-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 5-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
- 5 5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
- 6-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 1-Metil-4-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il) pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona;
- 10 5-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona;
- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 15 2-Metil-5-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona;
- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona;
- 4-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona;
- 20 6-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-3H-pirimidin-4-ona;
- 4-(5-((R)-2-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina;
- 25 5-(5-((R)-2-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-(5-((R)-2-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3H-pirimidin-4-one;
- 30 6-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona
- 5-(5-((R)-2-[5-(2,5-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
- 35 6-(5-((R)-2-[5-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3H-pirimidin-4-ona;

4-(5-{(R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;

5-(5-{(R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;

5 4-(5-{(R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona; y

así como sales, hidratos, isoformas, tautómeros y/o enantiómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 como un ingrediente activo, junto con un portador farmacológica y farmacéuticamente aceptable.

15 22. Una combinación que comprende (i) al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y (ii) al menos un agente inhibidor de la secreción de ácido.

23. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 22 donde el agente inhibidor de la secreción de ácido es seleccionado de cimetidina, ranitidina, omeprazol, esomeprazol, 20 lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o leminoprazol.

24. Un compuesto seleccionado de
tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
25 3-((R)-3-Pirrolidin-2-il-isoxazol-5-il)-benzonitrilo;
3-((R)-5-Pirrolidin-2-il-tetrazol-2-il)-benzonitrilo;
2-(3-Cloro-fenil)-5-(R)-pirrolidin-2-il-2H-tetrazol;
metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
30 metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
Metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
35 Metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;

- metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- Metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-bromo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 5 tert-Butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- metil éster del ácido (R)-N-Metil-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- 10 Metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- metilamida del ácido (R)-2-(5-m-Tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carbotioico;
- metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- 15 5-(3-Fluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
- 3-(R)-Pirrolidin-2-il-5-m-tolil-isoxazol;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-(5-m-Tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxílico;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 20 Hidrazida del ácido 2,6-Dimetoxi-pirimidina-4-carboxílico;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 25 tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 5-(2,5-Difluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
- 5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
- 30 5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
- Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- Metilamida del ácido (R)-2-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- 35 Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;

Metil éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;

Metil éster del ácido (R)-2-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;

5 Metil éster del ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;

Hidrazida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico;

Hidrazida del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;

Hidrazida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico;

10 Etil éster del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico;

Metil éster del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;

Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2,5-difluoro-fenil) acético;

Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil) acético;

Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2-fluoro-5-metil-fenil)acético;

15 2-(2,2-Dicloro-vinil)-1,4-difluoro-benceno;

4-Cloro-2-(2,2-dicloro-vinil)-1-fluoro-benceno;

2-(2,2-Dicloro-vinil)-1-fluoro-4-metil-benceno;

2-Etinil-1,4-difluoro-benceno; y

2-Etinil-1-fluoro-4-metil-benceno.