

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.- IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 1-(4-(4-(PIRIMIDIN-5-il)TIAZOL-5-il)PIPERAZIN-1-il)ETAN-1-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTORES CXCR3 Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN".- Clase C07D 417/14.-Expediente número NC2017/0008156.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 11 de octubre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° 12244 en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el título, la descripción y el 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. TÍTULO DE LA SOLICITUD

A este respecto, el Señor Examinador asegura que el título incluye las expresiones "y métodos de elaboración" y "análogos de piridina" que no permiten identificar el alcance de la presente invención.

Tomando en consideración esta objeción y atendiendo a las sugerencias del Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

"DERIVADOS DE 1-(4-(4-(PIRIMIDIN-5-il)TIAZOL-5-il)PIPERAZIN-1-il)ETAN-1-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTORES CXCR3 Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título ya no presenta las expresiones objetadas, y además refleja de manera más clara el objeto de la solicitud.

Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

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 define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas. Adicionalmente, en dicha reivindicación se menciona que la sal de los compuestos es una sal farmacéuticamente aceptable.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en la cual se indica que la sal reclamada es una sal farmacéuticamente aceptable.
- **Nueva Reivindicación 3:** tiene como base la reivindicación 5 actualmente presentada, en donde se ha limitado el sustituyente R^{1A} y R^2 , asimismo se ha mencionado que la sal reclamada es una sal farmacéuticamente aceptable. Estas modificaciones tienen sustento a lo largo de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 4 a 7 y 9:** tienen como base las reivindicaciones 7 a 10 y 12 actualmente presentadas, en donde se ha indicado que la sal reclamada es una sal farmacéuticamente aceptable.
- **Nueva Reivindicación 8:** tiene como base la reivindicación 11 actualmente presentada, en donde se han eliminado 5 compuestos de la lista de compuestos reclamados en dicha reivindicación, además se indica que las sales reclamadas son sales farmacéuticamente aceptables.
- **Nuevas reivindicaciones 10 a 12:** corresponden a nuevas reivindicaciones, las cuales reclaman compuestos específicos de la nueva reivindicación 8 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- **Nueva reivindicación 13:** tiene como base la reivindicación 13 actualmente presentada, en donde se ha eliminado la expresión “*por lo menos*”, y se ha agregado plurales al excipiente terapéuticamente inerte.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 4 y 6** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los derivados de 1-(4-(4-(pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona como moduladores de receptores CXCR3 y composiciones que los comprenden, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *“Las reivindicaciones 4 y 10 no son claras, comoquiera que repiten materia de forma innecesaria, dado que ambas reivindicaciones reclaman que R^2 es CF_3 o sus sales; se sugiere dejar una de estas dentro del capítulo reivindicatorio.”*

A este respecto, me permito mencionar que la reivindicación 4 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, asimismo se ha modificado la dependencia de la reivindicación 10 (nueva reivindicación 7). En este sentido, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *“La reivindicación 13 no es clara, por cuanto la expresión “al menos” precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la misma y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir una expresión concreta de acuerdo con los ejemplos sustentados.”*

Respecto al anterior señalamiento, me permito muy amablemente resaltar que la expresión “*al menos*” ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Asimismo, me permito resaltar que el solicitante está en todo el derecho de reclamar una composición farmacéutica ya que el objeto de patentabilidad es nuevo, tal como lo establece la sección 2.7.3 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de invención

y Modelo de Utilidad. Por lo tanto, solicito muy amablemente a ese Despacho retirar la objeción al respecto.

- *“Las reivindicaciones 1-3 y 5-9 no están sustentadas enteramente, en razón a que dentro de la memoria descriptiva sólo se desarrollan compuestos de fórmula I cuyas definiciones de R^1 y R^2 corresponden a: (...)”*

En este particular, me permito indicar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado en el numeral 4.1. de este memorial, representa ahora una generalización razonable de la materia sustentada en el capítulo descriptivo, tal y como lo requiere la Guía de Examen para Patentes de la Superintendencia de Industria y Comercio.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro, conciso y presenta pleno soporte al reclamar los derivados de 1-(4-(4-(pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona como moduladores de receptores CXCR3 y composiciones que los comprenden, dado que define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **DESCRIPCIÓN**

A este respecto, el Señor Examinador declara que:

“La descripción no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, debido a que dentro de la memoria descriptiva sólo se desarrollan compuestos cuyas definiciones de R^1 y R^2 corresponden a: (...)”

En relación a esta objeción, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado para presentar una generalización razonable de la materia presentada y ejemplificada en la memoria descriptiva. En este sentido, la persona normalmente versada en la materia estaría en plena capacidad de reproducir la invención reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado con base a las enseñanzas de la descripción.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

De acuerdo a lo anterior, de manera atenta me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

6. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 13 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos *WO2007064553 (D1)* y *WO2013114332 (D2)*.

A este respecto, el Examinador afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1. De acuerdo con el análisis del Examinador, la diferencia entre el compuesto definido en D1 y la reivindicación 1 es que el compuesto reclamado presenta un anillo de piperazina sustituido en la posición 2 con un alquil(C₁-C₂)-alcohol.

Del mismo modo, el Examinador afirma que no existe efecto técnico asociado a la diferencia anterior, ya que el documento D2 presenta valores de actividad mejores a los de la presente solicitud.

Adicionalmente, el Examinador asegura que el documento D2 ya divulgaba que la piperazina está sustituida en la posición 2, y menciona que D2 describe compuestos derivados de tiazol-piperazina-etanona como moduladores de los receptores CXCR3 con una actividad FLIPR IC₅₀ comprendida entre 0,1nM-1070nM y de internalización IC₅₀ comprendida entre 12nM-5880nM.

En consecuencia, el Examinador declara que la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la motivación de modificar el anillo piperidina presente en la estructura del compuesto de fórmula I revelado en el documento D1 por un anillo de piperazina 2-sustituido, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. En consecuencia, el examinador concluye que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

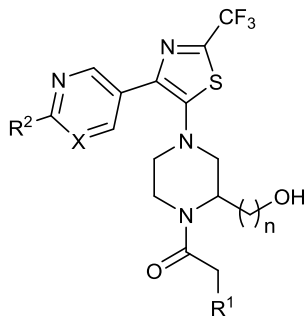
Asimismo, el Examinador afirma que las reivindicaciones 2 a 13 no mencionan características que aporten nivel inventivo a la reivindicación 1, por lo tanto considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados no anticipan la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

a) Características de la invención:

En conexión a lo anterior, me permito llamar la atención sobre el capítulo reivindicatorio modificado, en el cual la nueva reivindicación 1 se lee de la siguiente manera:

"1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

n representa el número entero 1 o 2;

X representa N;

R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, de manera independiente, mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, del grupo integrado por alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxialquilo(C₁₋₄) y fluoroalquilo(C₁₋₂); o un anillo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno que está no sustituido o mono-sustituido con alcoxi(C₁₋₄) o halógeno; y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo."

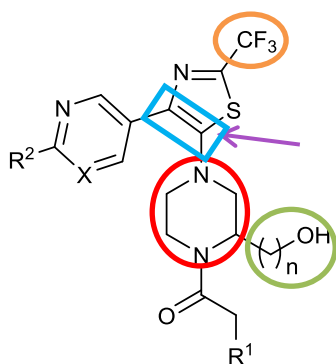
En este sentido, la nueva reivindicación 1 ahora reclama compuestos de fórmula (I) pero con un alcance menor al capítulo actualmente presentado, ya que por ejemplo ahora el sustituyente X solo puede ser nitrógeno, y R¹ presenta una cantidad de grupos mucho menor a la cantidad en la reivindicación 1 actualmente presentada.

Teniendo en cuenta lo antes indicado, en las líneas siguientes se presentan las aclaraciones y argumentos que permitirán distinguir claramente las características esenciales de la invención frente al arte previo, superando así las objeciones realizadas por el examinador, y demostrando el nivel inventivo de la presente invención.

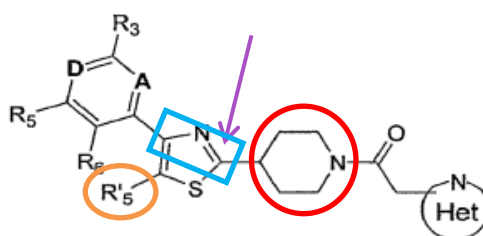
b) Con respecto al documento D1

Ahora bien, en relación al documento D1, me permito mencionar que existen muchas más diferencias entre los compuestos de la invención y aquellos de D1, que solamente "un anillo de piperazina sustituido en la posición 2 con un alquil(C₁₋₂)-alcohol" como lo señala el Examinador. Así las cosas, las diferencias son:

- primero, los compuestos reclamados presentan un anillo central de piperazina en lugar de un anillo de piperidina como los compuestos del documento D1 (círculo rojo);
- segundo, el anillo de piperazina está sustituido con un grupo hidroxil alquilo mientras que el anillo de piperidina en D1 está sin sustituir (círculo verde);
- tercero, el anillo de piperazina está unido al anillo de tiazol por la posición 5 en lugar de la posición 2 como los compuesto de D1 (flecha púrpura);
- cuarto, en los compuestos de la presente solicitud el anillo de tiazol está sustituido con un grupo trifluorometilo mientras que los compuestos de D1 tienen un sustituyente R'_5 en dicha posición, sin embargo, este sustituyente está definido como Cl, Br o CH_3 , por lo tanto no es posible que exista un grupo trifluorometilo en el anillo de tiazol en D1 (círculo naranja); y
- quinto, en los compuestos de la invención el anillo de piperazina y el grupo pirimidina están unidos a dos carbonos del grupo tiazol que son vecinales (un arreglo de tipo pseudo-orto), contrario a los compuestos de D1 en donde el anillo de piperidina y el grupo aromático están separados por el átomo de nitrógeno en el anillo de tiazol (cuadrado azul). Es importante aclarar que la posición pseudo-orto no es susceptible de ocurrir con ninguna sustitución en D1, ya que ni el nitrógeno ni el átomo de azufre del tiazol tienen una valencia libre.



Compuesto de Fórmula (I)
de la presente solicitud



Compuestos de Fórmula (I)
del documento D1

Anudado a lo anterior, me permito indicar que las anteriores diferencias son importantes ya que, tal como perfectamente lo sabría la persona normalmente versada en la materia, ellas cambian drásticamente la orientación espacial de los compuestos. Este hecho cobra aún más importancia al notar que los grupos pirimidinilo y piperazinilo/piperidinilo son voluminosos, es decir que su ubicación espacial puede tener grandes repercusiones en la actividad biológica de los mismos.

En este sentido, la persona normalmente versada en la materia sabría perfectamente que un cambio tan importante en la orientación espacial de los compuestos presenta una gran influencia en las propiedades de unión de dichos compuestos a una diana molecular, tal como el receptor CXCR3.

Adicionalmente, me permito señalar que el documento D1 menciona que los compuestos que describe son activos ante el receptor CXCR3, sin embargo, dicho documento no divulga valores precisos, que motiven a la persona normalmente versada en la materia a modificar los compuestos enseñados.

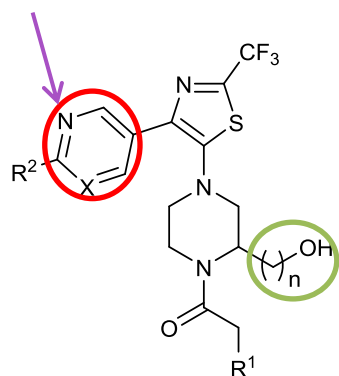
Adicionalmente, me permito señalar que entre todos los compuestos ejemplificados en D1, aquellos en donde existe un anillo de pirimidina, es decir donde A y D son N, los sustituyentes R^3 y R^5 están sustituidos por grupos diferentes a hidrógeno como por ejemplo con tert-butilo, 1-metil-ciclopropil o trifluorometilo, por lo tanto se alejan aun más de los compuestos reclamados en la solicitud.

En este orden de ideas, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna, ni estructural ni biológica, para modificar los compuestos descritos en D1 y llegar a los reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud. Por lo tanto, los compuestos reclamados son totalmente inventivos a la luz de las enseñanzas del documento D1.

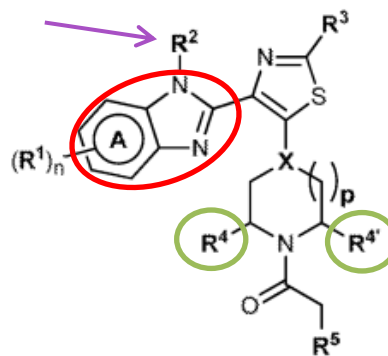
c) Con respecto al documento D2

Por otro lado, el documento D2 presenta también grandes diferencias estructurales con respecto a los compuestos reclamados en la invención, a saber:

- primero, los compuestos reclamados presentan un anillo de pirimidina unido al grupo tiazol, por el contrario los compuestos de D2 presenta un grupo benzoimidazol (círculo rojo);
- segundo, el grupo benzoimidazol tiene sustitución sobre un nitrógeno, lo cual no es posible en el anillo de pirimidina en los compuestos de la invención (flecha purpura); y
- tercero, el anillo de piperazina está sustituido con un grupo hidroxil alquilo mientras que el anillo en D2 está sustituido con R^4 o $R^{4'}$ pero ninguno de los dos puede ser un grupo hidroxil-alquilo (círculo verde).



Compuesto de Fórmula (I)
de la presente solicitud



Compuestos de Fórmula (I)
del documento D2

A partir de lo anterior, es claro que los compuestos del documento D2 tienen importantes diferencias con los compuestos reclamados, y ninguna de las enseñanzas de dicho documento llevaría a la persona normalmente versada a los compuestos reclamados, ya que no divulga de manera alguna todas y cada una de las características técnicas esenciales de la presente invención.

d) La presente invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1 y D2

Ahora bien, de las secciones anteriores es claro que los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado presentan grandes diferencias con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, en este sentido, me permito adicionalmente resaltar cómo no se puede llegar a la presente invención a partir de dichos documentos.

Así las cosas, partiendo del documento D1, considerado por el examinador como el estado del arte más cercano a la presente invención, la persona normalmente versada en la materia tendría que realizar las siguientes modificaciones para obtener los compuestos reclamados:

- (1) Reemplazar la estructura central de tiazol-2-il-piperidina de D1 por una de las posibles estructuras en D2 que sería el tiazol-5-il-piperazina, y que además dicha estructura central tuviera un anillo de pirimidina;
- (2) Eliminar los sustituyentes voluminosos R³ y R⁵ descritos en D1, para colocar el grupo R² de la presente solicitud en posición para del anillo;
- (3) Seleccionar entre los múltiples R³ de D2 específicamente el grupo trifluorometilo como el reclamado en la invención en cuestión; y
- (4) Agregar un grupo hidroxil-alquilo, es decir un grupo polar prótico, al anillo de piperazina.

Teniendo en cuenta que ninguno de los dos documentos citados por el examinador presenta dichas modificaciones, ni siquiera muestra indicios de ellas, la persona normalmente versada en la materia no tendría elementos para llegar a los compuestos reivindicados a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Ante lo anterior, me permito afirmar que ninguno de los documentos citados por el examinador le resta nivel inventivo a la solicitud.

e) El examinador realiza un análisis “hindsight”

Adicional a lo anteriormente mencionado, me permito indicar que el examinador realiza un incorrecto análisis de nivel inventivo, porque en el momento en que realiza la

comparación con el estado del arte más cercano, es decir el documento D1, dice que no existe efecto técnico asociado a la diferencia entre el documento D1 y la presente solicitud, y cita como base para su afirmación la actividad biológica descrita en el documento D2.

El análisis realizado entonces por el Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador claramente está seleccionando partes generales de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, las cuales permiten construir la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio de la presente invención, sin tener en cuenta todos los factores (tales como grandes diferencias estructurales previamente mencionadas) determinantes al momento de construir las moléculas reclamadas en la presente invención.

f) Conclusión

En conclusión, me permito afirmar que es evidente que los documentos D1 y D2 citados por el examinador de ninguna forma explícita o implícita describen los compuestos reclamados en la presente solicitud con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar los derivados de 1-(4-(4-(pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona como moduladores de receptores CXCR3 y composiciones que los comprenden, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los derivados de 1-(4-(4-(pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-1-il)etan-1-ona como moduladores de receptores CXCR3 y composiciones que los comprenden, el cual es objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente

versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **12244**.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 67 a 72** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por el nuevo Examen de Patentabilidad para la solicitud en referencia se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

11. 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

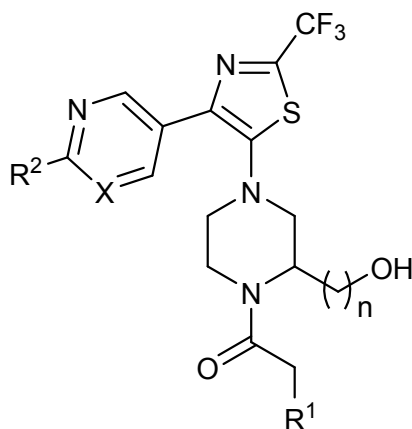
Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

n representa el número entero 1 o 2;

X representa N;

R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, de manera independiente, mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, del grupo integrado por alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxí-alquilo(C₁₋₄) y fluoroalquilo(C₁₋₂); o un anillo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno que está no sustituido o mono-sustituido con alcoxi(C₁₋₄) o halógeno; y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o trifluorometilo;

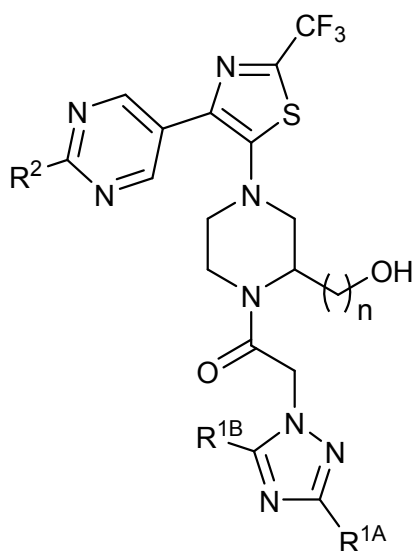
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, de manera independiente, mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, del grupo integrado por alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆) y fluoroalquilo(C₁₋₂);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que además es un compuesto de Fórmula (I_{TA})



Fórmula (I_{TA})

en donde

n representa el número entero 1 o 2;

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxi-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

R^{1B} representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o trifluorometilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en donde
R^{1B} representa hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en donde
R^{1B} representa metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

R² representa trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo integrado por:

2-(3-ter-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-benzoimidazol-1-il-1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(5-fluoro-indol-1-il)-1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(5-metoxi-indol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-[(R)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(R)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;

2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(R)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(3-ter-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

2-(5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y

2-(3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 9.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo integrado por:

1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;
2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;
1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona; y
2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10.** Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es
1-[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 11.** Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es
2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 12.** Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es
1-[(R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un(os) excipiente(s) terapéuticamente inerte(s).