

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

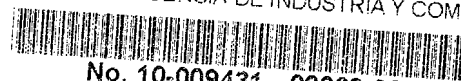
Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009431- -00009-0000

Fecha: 2013-01-22 16:30:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 10-009.431.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Septiembre de 2012, así como a mi solicitud de plazo de 3 de Diciembre de 2012 para dar respuesta al auto arriba mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de concisión de las reivindicaciones y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Inicialmente me permito manifestar que como parte de la respuesta a las objeciones realizadas por ese Despacho, el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- En las reivindicaciones 1 y 2 se han limitado los posibles significados de las variables R^1 , R^{1a} y R^3 , y adicionalmente la reivindicación 2 se ha vuelto dependiente de la reivindicación 1;
- Las reivindicaciones 4, 15, 17 a 24, 45 y 46 actualmente presentadas han sido eliminadas;
- Las reivindicaciones 3 y 5 a 44 actualmente presentadas han sido enumeradas como nuevas reivindicaciones 3 a 34, respectivamente;

- En la reivindicación 47 actualmente presentada (nueva reivindicación 35) se han reemplazado los nombres de los compuestos específicamente allí revelados por las correspondientes estructuras químicas;
- Las nuevas reivindicaciones 36 a 45 se encuentran dirigidas a proteger compuestos químicos específicos revelados en la nueva reivindicación 35, de la cual dependen; y,
- La nueva reivindicación 46 corresponde a la reivindicación 48 actualmente presentada.

Visto lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El señor Examinador afirma en su Concepto técnico que *'La reivindicación 1 carece de concisión debido al elevado número de sustituyentes en los radicales que aportan una elevada complejidad y variabilidad estructural y la descripción carece de información que permita establecer que todas las variaciones reclamadas dan lugar a agentes activos como moduladores de la producción de la proteína cinasa AKT'*.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, atentamente me permito señalar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud ha sido restringido a proteger compuestos químicos que presentan pleno sustento en la descripción de la invención.

En este sentido me permito resaltar que en la descripción se revelan 141 ejemplos representativos de la Fórmula general I revelada en la solicitud de patente en cuestión, para los cuales se comprobó que presentan actividad inhibitoria de la proteína cinasa AKT con un valor IC_{50} menor a 1 μM (ver página 72 de la descripción), y a partir de los cuales se sustentan cada uno de los posibles significados de las variables que conforman la Fórmula general I revelada en la reivindicación 1 de la invención, tal y como se muestra a continuación:

- La variable G puede representar fenilo sustituido (ejemplos 1 a 40, 43 a 44, 47, 50 a 110 y 115 a 138), naftaleno sustituido (ejemplos 111 a 114), heteroarilo sustituido (ejemplos 41, 42, 45, 46, 48, 49, 139 y 140) o heteroarilo bicíclico sustituido (ejemplo 141);

- La variable R^1 puede representar un grupo metilo (ejemplo 1), un grupo $-CH_2OH$ (ejemplo 64) o un grupo $-CH_2F$ (ejemplo 35);
- La variable R^{1a} representa un átomo de hidrógeno (todos los ejemplos);
- La variable R^2 puede representar H (ejemplo 72), $-OH$ (ejemplo 1), $-OMe$ (ejemplo 62) o $-F$ (ejemplo 2);
- La variable R^{2a} puede representar H (ejemplo 1), $-Me$ (ejemplo 44) o $-F$ (ejemplo 36);
- Las variables R^2 y R^{2a} pueden representar un grupo $-oxo$ (ejemplo 78);
- La variable R^3 representa un átomo de hidrógeno (todos los ejemplos);
- La variable R^4 puede representar H (ejemplo 1), heterociclo (ejemplo 16), ciclopropilmetil (ejemplo 15) o alquilo sustituido (ejemplos 6 a 10, 12, 14, 17, 19 a 23, 25 a 27, 29 a 33 y 38 a 40); y,
- Las variables R^5 y R^{5a} pueden representar H (ejemplo 1), alquilo (ejemplos 12 y 86), carbonilo (ejemplos 132, 133, 135 y 136) o un grupo espirocíclico (ejemplo 85).

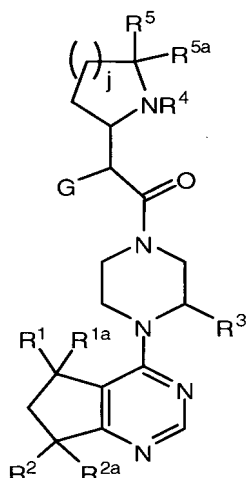
Visto lo anterior me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

Finalmente, de acuerdo con el señor Examinador la solicitud de patente en cuestión carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos **US 2005/0130954 (D1)** y **EP 0194161 (D2)**. En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la diferencia entre la invención y los compuestos de D1 consiste en que en la anterioridad no se especifica que la pirimidina esté fusionada a un ciclopentano, mientras que la diferencia con los compuestos de D2 consiste en que en dicha anterioridad no se especifica la cadena unida a la pirimidina. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el ciclopentano fusionado a la pirimidina sugerido por D2 en la estructura divulgada en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

- La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger compuestos que actúan como inhibidores efectivos de la proteína cinasa AKT y que presentan la siguiente estructura química general:

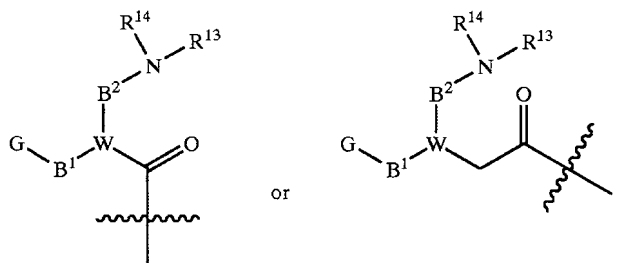


donde los posibles significados de las variables R^1 a R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{5a} y j se encuentran debidamente mencionados en la nueva reivindicación 1 y encuentran pleno sustento en la descripción de la solicitud.

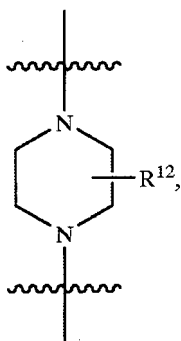
- Por su parte, el documento D1 divulga básicamente compuestos químicos que de acuerdo con los autores de dicha anterioridad también presentan actividad biológica como inhibidores de la actividad de la proteína cinasa AKT y presentan la siguiente estructura química general:

A-L-CR

donde A representa, entre otras opciones:

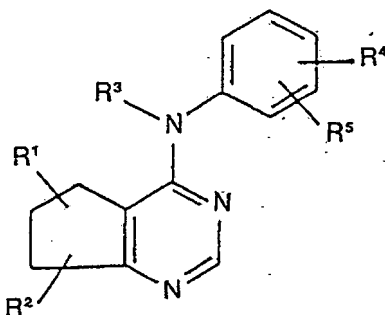


L representa, entre otras opciones:



y CR representa un grupo heteroarilo seleccionado entre una lista divulgada principalmente en la página 6 de dicha anterioridad.

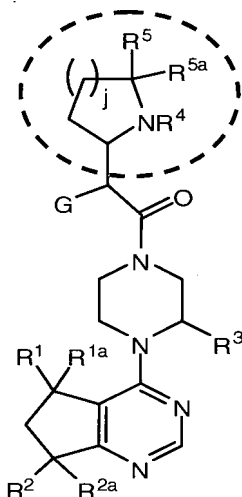
- De otro lado, el documento D2 divulga básicamente compuestos químicos que de acuerdo con los autores de dicha anterioridad tienen actividad antidepresiva, y presentan la siguiente estructura química general:



Donde los posibles significados de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se encuentran debidamente revelados en las páginas 3, 4 y 5 de dicha anterioridad.

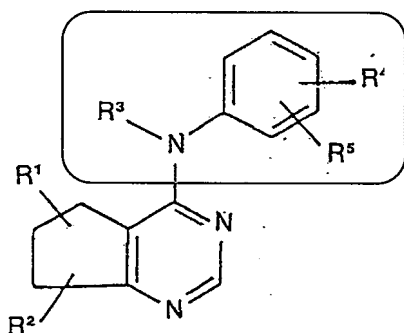
Con base en lo anterior y a partir de la atenta lectura de los documentos D1 y D2, es claro que la combinación de tales anterioridades de ninguna manera hace obvias la estructura y la actividad biológica de los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente en cuestión, toda vez que:

- Los compuestos químicos divulgados en el documento D1 no solamente se caracterizan porque no incluyen dentro de su estructura un anillo de pirimidina fusionado a un ciclopentano (tal y como lo señala el señor Examinador en su Concepto Técnico), sino que adicionalmente no comprenden dentro de su estructura un anillo de pirrolidina o piperidina enlazado al resto de la estructura a través del carbono no sustituido con R^5 y R^{5a} , y ubicado en posición -orto- con respecto al grupo NR^4 :

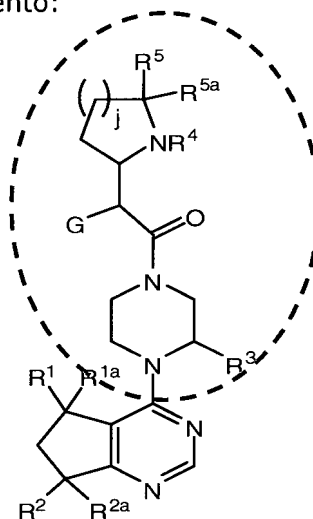


Estructura química general revelada en la presente invención, en donde el anillo de pirrolidina o piperidina está enlazado al resto de la estructura a través del átomo de carbono no sustituido con R^5 y R^{5a} , y ubicado en posición -orto- con respecto al grupo NR^4 .

- b) Los compuestos químicos divulgados en el documento D2 son compuestos derivados de ciclopenta[d]pirimidina que difieren drásticamente a nivel estructural de aquellos compuestos revelados en la presente invención, tal y como se evidencia a partir de la simple observación de las estructuras químicas generales divulgadas en cada documento:



Estructura química general de los compuestos divulgados en D2



Estructura química general de los compuestos divulgados en la presente invención

- c) Ahora bien, aparte de lo anterior resulta de gran importancia destacar que los compuestos enseñados en el documento D2 se caracterizan porque presentan actividad antidepresiva y por lo tanto pueden ser empleados en el tratamiento de la depresión mental. Contrario a lo anterior, el solicitante de la presente invención ha demostrado que los compuestos revelados actúan como inhibidores eficaces de la proteína cinasa AKT y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer.
- d) Como resultado de lo anteriormente señalado, es claro entonces que para la persona medianamente versada en la materia interesada en desarrollar

novedosos compuestos químicos con actividad eficaz como inhibidores de la proteína cinasa AKT, de ninguna manera habría resultado evidente combinar las enseñanzas del documento D1 con las enseñanzas del documento D2, toda vez que no solamente existen claras diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en D1 y D2 (las cuales no pueden suplirse con la simple combinación de las enseñanzas de ambas anterioridades), sino que además el documento D2 divulga compuestos químicos que presentan actividad biológica como antidepresivos, esto es, presentan una actividad biológica drásticamente diferente a los compuestos revelados en la presente invención.

- e) Con base en lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el análisis realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevos fármacos con actividad inhibitoria de la proteína cinasa AKT efectiva, es decir, el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar la claridad y el nivel inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- i) Recibos Números 12-133608 y 12-115406, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio y que acredita el pago por las reivindicaciones 11 a 46;
- ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por 46 reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 133608

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2012 - 12:54:40

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

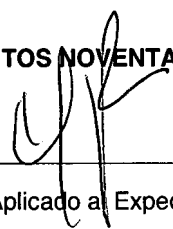
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495402655	03/12/2012	6.740.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

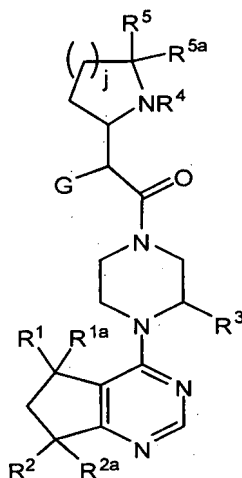
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 3 de 2012 - 12:54:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 115406	
				Bogotá D.C., Noviembre 06 de 2012 - 17:43:18	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.			NI 830.022.145		
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495402725	06/11/2012	8.065.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVERSION	490.000.00	490.000.00	
				\$490.000.00	
			=====		
SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Noviembre 6 de 2012 - 17:43:25					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



y enantiómeros y sales del mismo,

en donde:

G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a ;

R^1 es metilo, $-CH_2OH$ o $-CH_2F$;

R^{1a} es H;

R^2 es H, $-OH$, $-OMe$ o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R^2 y R^{2a} son oxo;

R^3 es H;

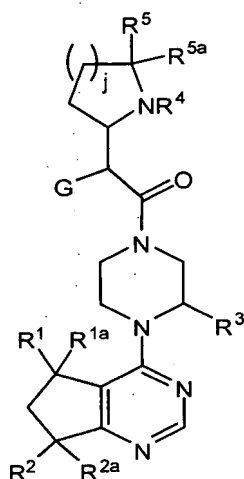
R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con F, $-OH$ o $-O$ (alquilo C_1-C_3);

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O -(alquilo C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , S (alquilo C_1-C_6), CN , fenilo, OCH_2 -fenilo, NH_2 , NO_2 , NH -(alquilo C_1-C_6), N -(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopirimidina, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH , SO_2 (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y

j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual presenta la fórmula:



y enantiómeros y sales del mismo,

en donde:

G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^1 es metilo, $-CH_2OH$ o $-CH_2F$;

R^{1a} es H;

R^2 es H, OH, OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R^2 y R^{2a} son oxo;

R^3 es H;

R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con F, $-OH$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, CF_3 , OCF_3 , $S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, CN, $OCH_2\text{-fenilo}$, NH_2 , NO_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y $C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$;

j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 se selecciona de H, $-OH$, $-OMe$ o F;

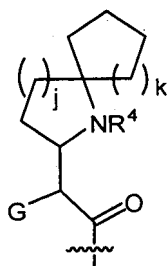
R^{2a} se selecciona de H, Me o F;

R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_4 ; y

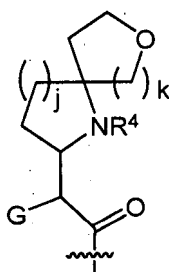
j es 1 o 2.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 es H.
5. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{5a} es H.
6. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 es metilo.
7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 6, en donde R^{5a} es metilo.
8. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 es etilo.
9. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 o 8, en donde R^{5a} es etilo.
10. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene la estructura:



en donde k es 1 o 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

12. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:



en donde k es 1 o 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

14. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R¹ es metilo opcionalmente en la configuración (R).

15. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^{2a} es H.

16. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R² es F.

17. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R² es OH.

18. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R² es F.

19. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 18, en donde R^{2a} es F.

20. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R² es -OMe.

21. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde G se selecciona de 4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-ciclopropilfenilo.

22. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde G se selecciona de 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-4-cianofenilo.

23. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C₁-C₃).

24. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde R⁴ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH y CH₂CH₂OCH₃.

25. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ es ciclopropilmetilo.

26. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ es un heterociclo de 4 a 6 miembros.

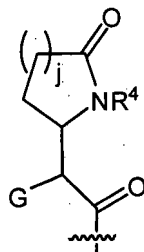
27. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o 26, en donde R⁴ es tetrahidropiranilo.

28. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ es H.

29. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F.

30. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 29, en donde R⁴ es CH₂CF₃, CH₂CH₂F o CH₂CHF₂.

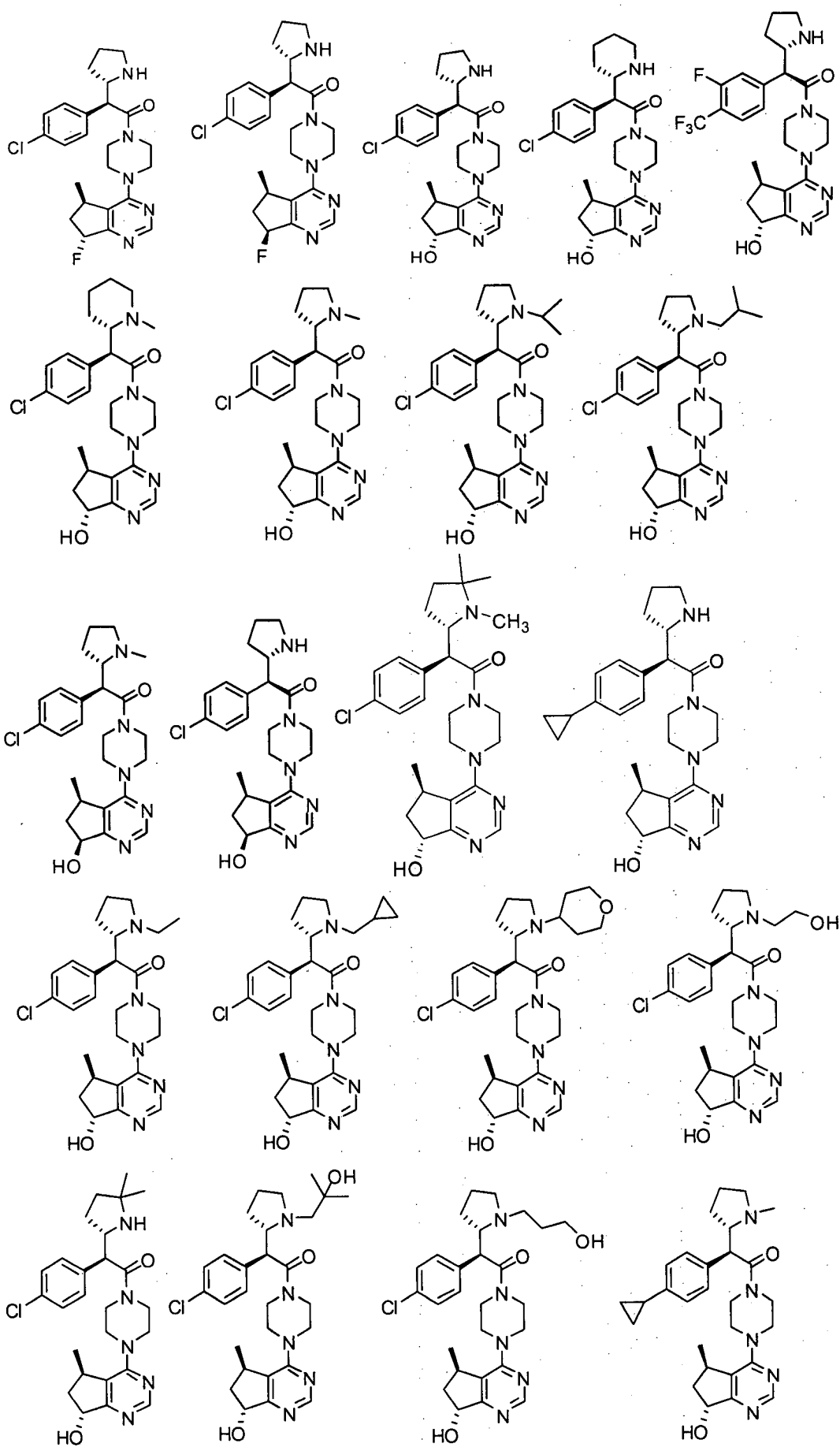
31. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde j es 1.
32. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde j es 2.
33. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁵ y R^{5a}, conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo oxo que tiene la estructura:

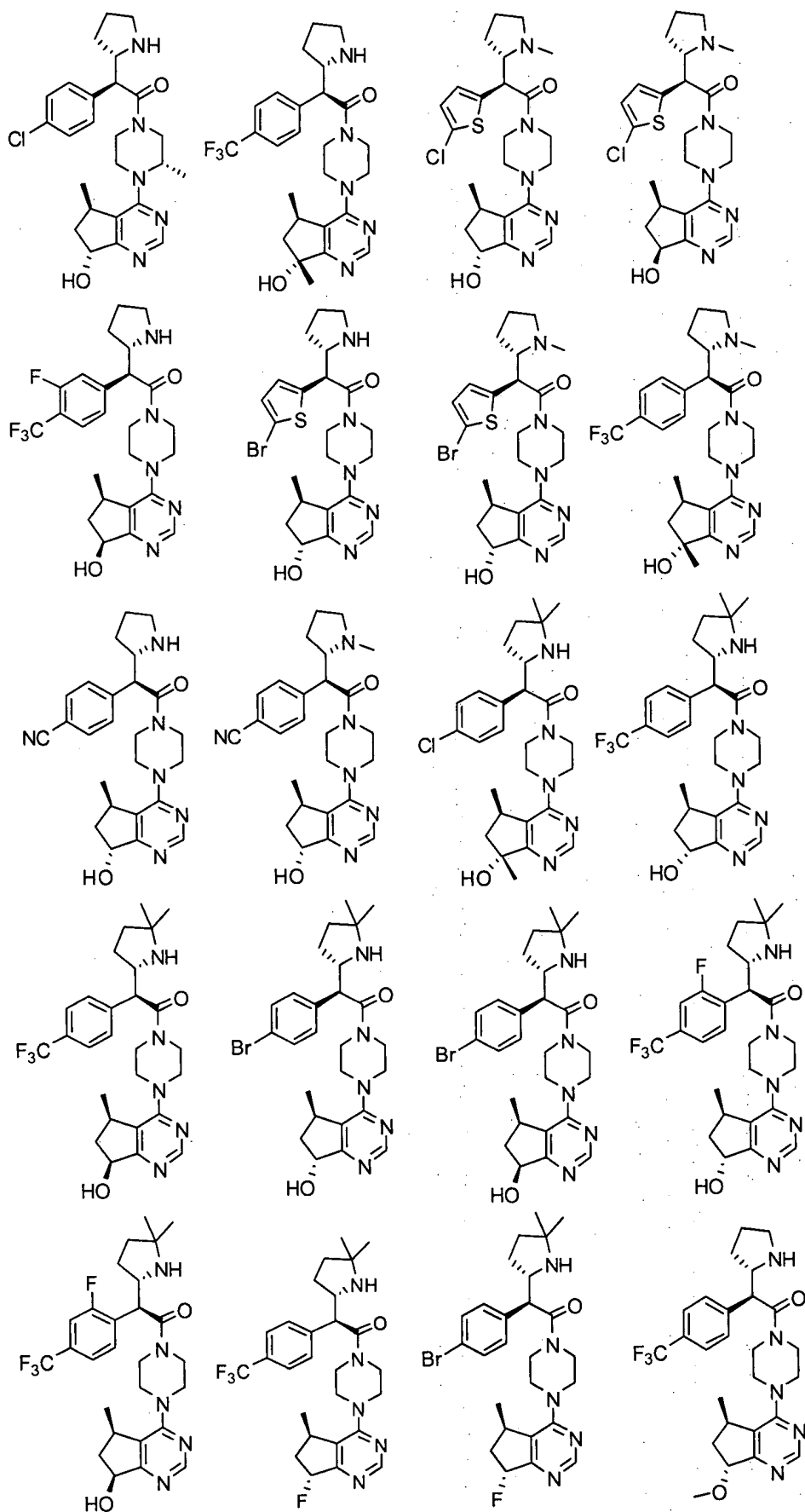


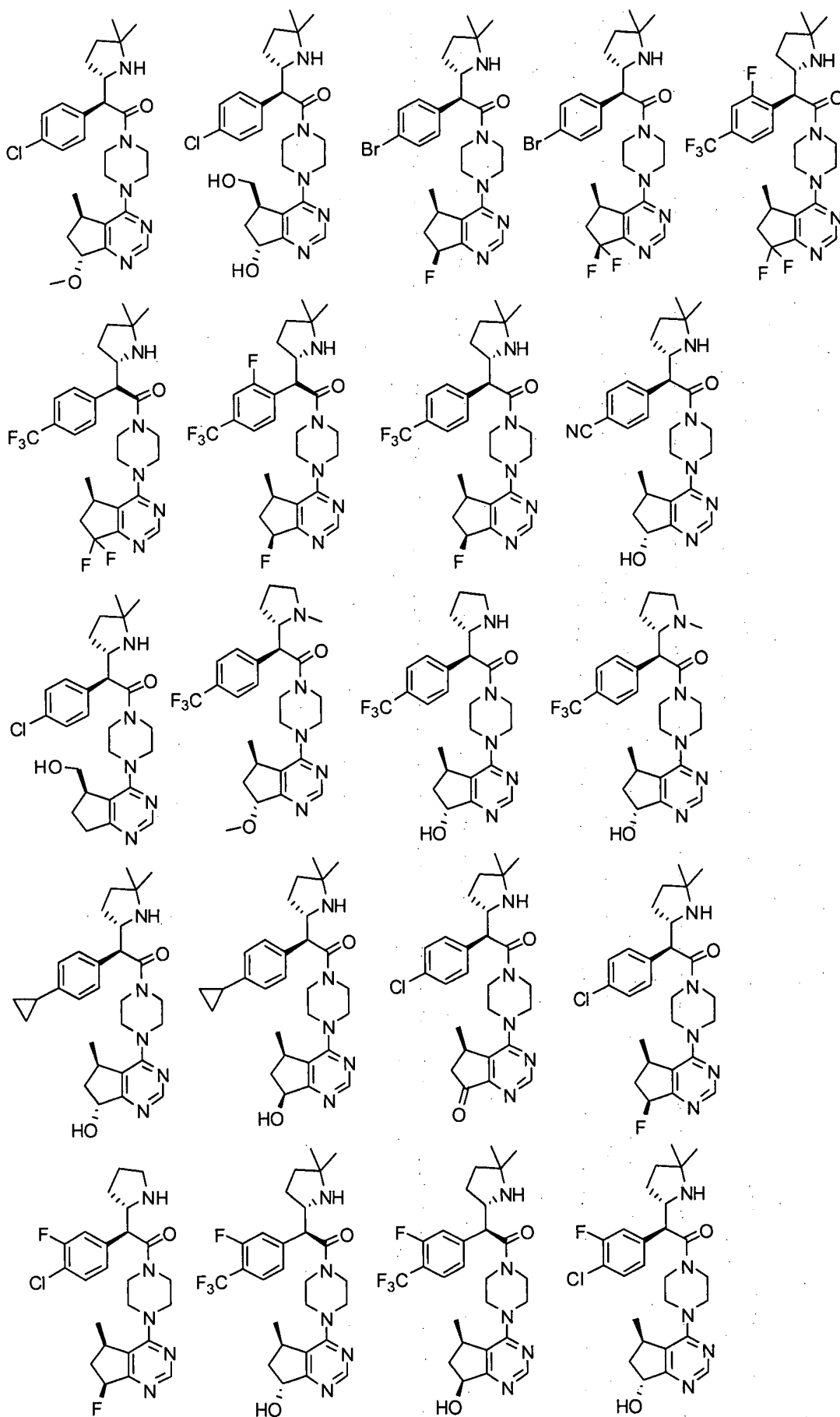
en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

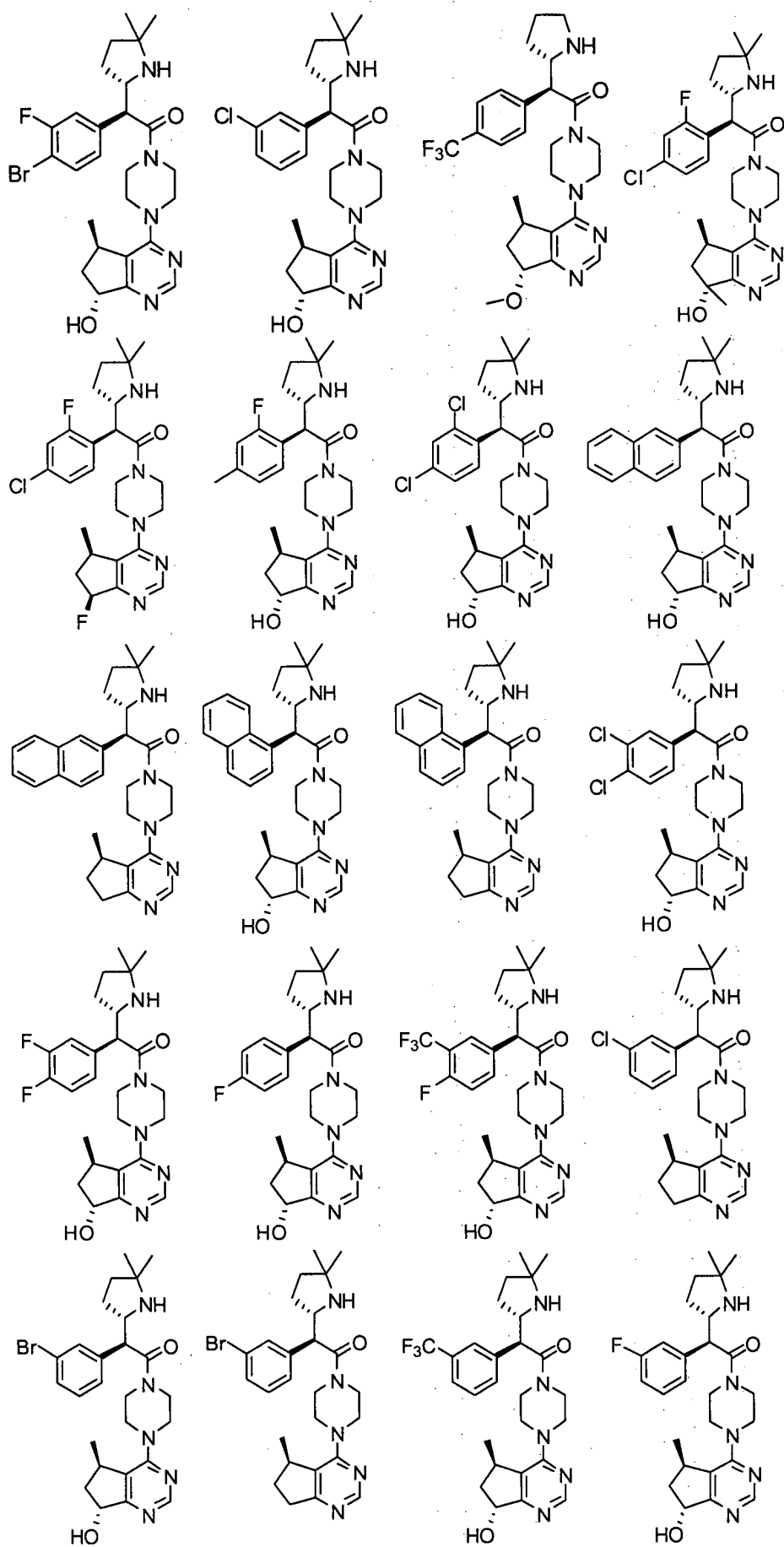
34. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo y 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo.

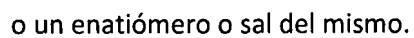
35. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, teniendo la siguiente estructura:



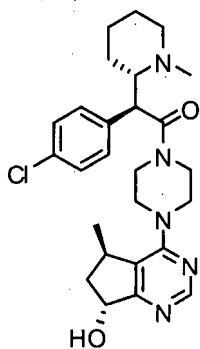






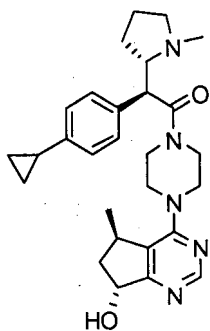


36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



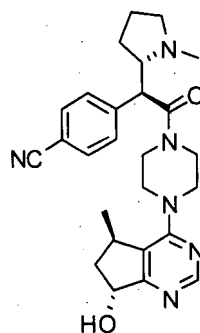
y sales del mismo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



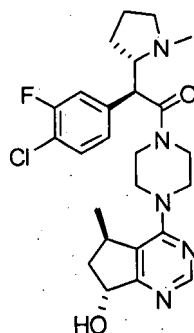
y sales del mismo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



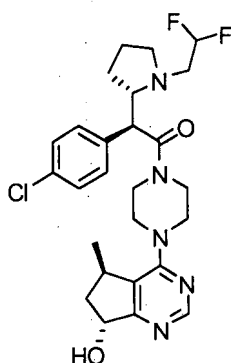
y sales del mismo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



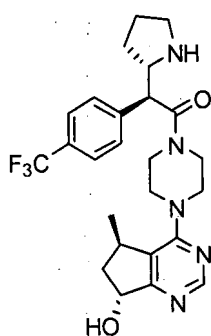
y sales del mismo.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



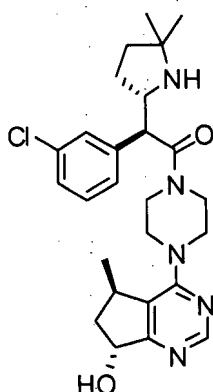
y sales del mismo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



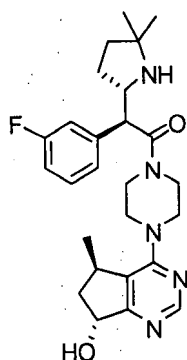
y sales del mismo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



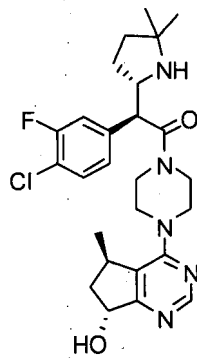
y sales del mismo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



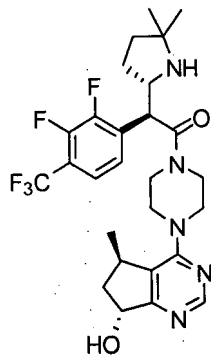
y sales del mismo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



y sales del mismo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, el cual es:



y sales del mismo.

46. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45.