

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035482- -00008-0000

Fecha: 2013-04-12 17:09:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Jaime Calderón
Ricardo Ávila
Irene Escobar
Oscar Dangond
Ana Cáceres
Ella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente No. 10-035.482

Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DE PIPERIDIN
ALQUIL/ALCOXI HETEROARILO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD GPR119”

Solicitante: IRM LLC

Nuestra Ref.: P2010/000020

RESPUESTA AL OFICIO No. 21359, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 447
DE FECHA 27 DE NOVIEMBRE DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 79218 del 20 de diciembre de 2012, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 24 y 31 de diciembre de 2012, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 14 de julio de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 9 a 13;
- en la Reivindicación 1 se limitó la Fórmula general de modo que: W₁ es nitrógeno y Q es heteroarilo C₁₋₁₀; adicionalmente, se limitó el significado de R₂₁, W₂, L, R₁, R₃, R₄, R₅, del subíndice q, y se eliminaron los radicales W₁, R₃₁, R₂, R_{7b} y junto con los subíndices m, t₃ y t₄. También se eliminó la opción donde Q puede conectar a un carbono adyacente a W₂ a través de CR₃₁, O, S o NR₃₁ con un carbono de Q para formar un anillo de cinco

- miembros fusionado a los anillos A y Q, y la opción donde el anillo A puede estar parcialmente insaturado con hasta 2 dobles enlaces;
- en la Reivindicación 1 se señaló el punto de unión exacto de L a Q mediante la incorporación de un asterisco en cada radical. También se modificó la definición de X_1 mediante la corrección de un error tipográfico involuntario, dado que N sólo puede presentar tres enlaces. Se aclaró que R_{7a} es seleccionado a partir de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y se incluyó el término ciano a la definición de X_2 , lo cual encuentra sustento en el Ejemplo M16;
 - en la Reivindicación 2, el compuesto de Fórmula Ia incluye específicamente piperidinilo como anillo A;
 - en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 3) se elimina que Q sea un radical bivalente o trivalente, y también la opción de que conecte un átomo de carbono adyacente a W_2 a través de un CR_{31} u O con un carbono de Q para formar un anillo de 5 miembros fusionado a los anillos A y Q;
 - en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) se limitó aún más el significado de L y se aclaró mediante un asterisco el punto de unión al anillo Q;
 - en la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 5) se limitó aún más el significado de R_1 y se eliminó que X_1 sea seleccionado entre un enlace y O;
 - se eliminaron los compuestos de la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 7) que se encuentran por fuera del alcance de la nueva Reivindicación 1, además de aquellos que estaban repetidos;
 - se incluyeron los compuestos que se habían pasado por alto pero que se encuentran dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1. Esta modificación encuentra sustento en los Ejemplos G2, M2, M3, M14, M15, M5, M6, M62, M63, M64, M65, O54, O42;
 - se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 3 y 9 a 15, que reclaman específicamente el compuesto donde el anillo A es un piperazinilo y los compuestos de los Ejemplos E3, K4, M14, M32, O2, O9, O41, respectivamente;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 9 a 13 reclaman materia no patentable.

28

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 9 a 13 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE PIPERIDIN ALQUIL/ALCOXI HETEROARILO COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD GPR119”

4. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 5 son excesivamente amplias y no son claras porque contienen términos indefinidos e ilimitados tales como: ariloC₆₋₁₀, cicloalquiloC₆₋₁₀, heteroariloC₃₋₈, heterocicloalquilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquilenoc₁₋₆, alquenilenoc₂₋₆, m y q son 0-4, t₁, t₂, t₃ y t₄ se seleccionan de 0 a 2, y “optativamente”.

El Examinador sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable de los Ejemplos de acuerdo con la siguiente tabla:

Sustituyente	Soporte en el Capítulo Descriptivo
Q	fenilo, piridina, pirazin, piridazin, pirimidina, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 6-formil-pirazin, 6-cloro-pirazin.
L	-OCH ₂ -, -OCH ₂ CH ₂ -, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -, -CH ₂ CH ₂ -, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
W ₁ , W ₂	Piperidin, 1,4-diazepan, pirrolidin, piperazin, 1,2,3,6-tetrahidropiridin
R ₁	Metanosulfonil, metilsulfoniloxi, isobutilsulfonil, cloropropilsulfonil, propilsulfonil, isopropil sulfonil, 2-butilsulfonil, hidroxipropilsulfonil, cianopropilsulfonil, aminopropilsulfonil, acetoxipropilsulfonil
R ₂	H
R ₃	H, OH, metoxi
R ₄	Propan-2-il-1-carboxilato, terc-but-2-il-carboxilato, 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol, 5-trifluorometil-piridina, isopropil-1,2,4-oxadiazol, tetra-2H-piran-4-il-1-carboxilato, tetrafuran-3-il-1-carboxilato, 2-isopropil-tiazol, 2-metil-2H-tetrazol, oxetan-3-il-1-carboxilato, 5-etil, pirimidina, 1-metilciclopropil-1-carboxilato, 5-fluoro-piridin, 6-cloro-piridazina, 6-tert-butil-pirizazin
R ₅	H, metoxi, OH
t ₃ ,t ₄	Piperidin
-----	No presente

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde se ha limitado particularmente la

definición de la estructura y los sustituyentes de la Fórmula I, de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, tal como se explicó en el punto 1 del presente escrito y como lo específico a continuación:

- W_1 y Q se limitaron de manera que ahora significan únicamente nitrógeno y heteroarilo C_{1-10} , respectivamente;
- X_1 se corrigió un error involuntario de manera que ahora significa NR_{7a} debido a que el nitrógeno solo puede tener tres enlaces;
- en R_{6a} se añadió el término ciano a su significado. Esta modificación encuentra sustento en el Ejemplo M16;
- R_{21} se limitó de manera que ahora significa hidrógeno y $-C(O)OR_{25}$;
- L se limitó de manera que ahora significa alquilenos C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , $*-OC(O)(CH_2)_n-$, $*-NR_{26}(CH_2)_n-$ y $*-O(CH_2)_{1-5}-$, y se aclaró mediante el asterisco, el punto de unión de L a Q ;
- el subíndice q ahora solo significa 0 y 1,
- R_1 se limitó de manera que ahora significa $-X_1S(O)_2X_2R_{6a}$, $-X_1S(O)_2X_2OR_{6a}$, $-X_1S(O)_2X_2C(O)OR_{6a}$, $-X_1S(O)_2X_2OC(O)R_{6a}$, and $-X_1S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$;
- X_1 fue corregido de modo que ahora significa un enlace, O, NR_{7a} y alquilenos C_{1-4} ; en donde R_{7a} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Estas modificaciones encuentran sustento en los Ejemplos U1 a U5;
- se eliminaron los radicales W_1 , R_{31} , R_2 , R_{7b} , junto con los subíndices m , t_3 y t_4 . También, se eliminó la opción donde Q puede conectar a un carbono adyacente a W_2 a través de una CR_{31} , O, S o NR_{31} con un carbono de Q para formar un anillo de cinco miembros fusionado a los anillos A y Q, y la opción donde el anillo A puede estar parcialmente insaturado con hasta 2 dobles enlaces;
- en la Reivindicación 2, el compuesto de Fórmula Ia ahora incluye únicamente piperidinilo como anillo A;
- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 3) se elimina que Q sea un radical bivalente o trivalente, y también la opción de que conecte un átomo de carbono adyacente a W_2 a través de un CR_{31} u O con un carbono de Q para formar un anillo de 5 miembros fusionado a los anillos A y Q;
- en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) se limitó aún más el significado de L y se aclaró mediante un asterisco el punto de unión al anillo Q;

- en la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 5) se limitó aún más el significado de R_1 y se eliminó que X_1 sea seleccionado entre un enlace y O;
- se eliminaron los compuestos de la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 7) que se encuentran por fuera del alcance de la nueva Reivindicación 1 además de aquellos que estaban repetidos;
- se incluyeron los compuestos que se habían pasado por alto pero que se encuentran dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1. Esta modificación encuentra sustento en los Ejemplos G2, M2, M3, M14, M15, M5, M6, M62, M63, M64, M65, O54, O42; y
- por último, se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 3 y 9 a 15, que reclaman específicamente el compuesto donde el anillo A es un piperazinilo y los compuestos de los Ejemplos E3, K4, M14, M32, O2, O9, O41, respectivamente.

ii) Ahora bien, con respecto a los términos arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{6-10} , heteroarilo C_{3-8} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} y alquenilenos C_{2-6} , me permito aclarar que toda persona medianamente versada en la materia comprendería su significado fácilmente con base en las definiciones proporcionadas en el Capítulo Descriptivo, páginas 5 y 6, y estando claramente identificado el número de átomos de carbono que corresponde a cada término.

Así, “arilo C_{6-10} ” se refiere a un conjunto de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen de seis a diez átomos de carbono; “cicloalquilo C_{6-10} ” se refiere a un conjunto de anillos monocíclicos, bicíclicos fusionados o enlazados saturados o parcialmente insaturados que contiene de 6 a 10 átomos de carbono; “heteroarilo C_{3-8} ” es como se define con respecto a arilo, donde uno o más de los miembros del anillo son heteroátomos y el cual presenta de 3 a 8 átomos de carbono; “alquilo C_{1-6} ” se refiere a un grupo o elemento estructural de otros grupos, de cadena recta, ramificada, cíclica o espiro; “alcoxi C_{1-6} ” incluye metoxi, etoxi y demás de acuerdo con el número de átomos de carbono señalados; “alquilenos C_{1-6} ” se refiere a radicales de 1 a 6 átomos cuyos electrones libres pertenecen a carbonos distintos y saturados; y “alquenilenos C_{2-6} ” se refiere a radicales derivados de alquenos de 2 a 6 átomos.

De otra parte, en cuanto a que m, q, t_1 , t_2 y t_3 pueden ser cero, esto simplemente indica que existen compuestos de la invención donde dicho radical no aparece.

iii) En este punto, vale la pena considerar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como ocurre en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, no existe ningún requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

En el presente caso, el Capítulo Descriptivo incluye por lo menos 200 Ejemplos de los compuestos de la invención, los cuales le permiten de manera clara e inequívoca reproducir la materia reivindicada a cualquier persona medianamente versada en la materia.

Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro y corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los Ejemplos.

iv) En este mismo sentido, es derecho del solicitante contemplar en sus reivindicaciones, dentro del concepto inventivo desarrollado, modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir sustituyentes dados (esto es, de manera opcional).

Cualquier persona medianamente versada en la materia entiende perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no. De nuevo, el de términos como “optativamente” y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común, que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente que el término “optativamente” y los términos análogos, son perfectamente entendibles por cualquier

persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

5. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones carecen de unidad de invención porque el arte previo afecta la patentabilidad de los compuestos reclamados de Fórmula (I), y porque las Reivindicaciones incluyen tres (3) invenciones independientes de acuerdo con el significado de Q:

- Grupo 1: Compuestos de Fórmula (I) en donde Q es fenilo (Reivindicaciones 1 a 8);
- Grupo 2: Compuestos de Fórmula (I) en donde Q es heteroarilo (Reivindicaciones 1 a 8);
- Grupo 3: Compuestos de Fórmula (I) en donde el radical R_{20} de Q se une con el carbono adyacente de W_2 para formar un anillo fusionado de 5 miembros con los anillos A y Q (Reivindicaciones 1, 7 y 8).

El Examinador sugiere presentar las solicitudes divisionales que se consideren necesarias o limitar la solicitud inicial a una sola invención.

b- Una vez más llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde se ha limitado de materia de la invención, de modo que ahora Q es únicamente heteroarilo C_{1-10} , y el grupo de compuestos de la nueva Reivindicación (antigua Reivindicación 8) se limitó de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1.

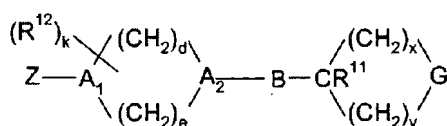
Vale la pena resaltar que los compuestos de la Reivindicación 1 no solo presentan relación estructural entre sí sino que además comparten el mismo concepto inventivo, debido a que corresponden a compuestos de piperidin alquil/alcoxi heteroarilo con características comunes en su estructura. Además, en el Anexo 1 se presentan los datos de actividad para los compuestos de los Ejemplos incluidos en la Fórmula (I).

En este punto, y contrario a las observaciones del Examinador, me permito anotar que el análisis de unidad de invención realizado interpreta de manera equivocada la amplitud del concepto inventivo que se pretende reclamar. En este punto, **solicito respetuosamente al Examinador**

proporcionar razones técnicas que sustenten que los compuestos cubiertos por la Fórmula (I), abarca productos que no corresponden a la contribución técnica de la invención, a saber, la modulación de GPR119.

6. El Examinador señala que las patentes WO2009/038974¹ (D1), WO2007/003960 (D2) y WO2007/003962 (D3) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 8.

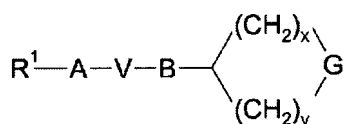
El Examinador argumenta que D1 divulga compuestos activos como agonistas de GPCR para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, de Fórmula:



los cuales comprenden un espaciador B, correspondiente a la posición Q de la presente invención.

El Examinador afirma que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que Q es fenilo, piridina, pirazin, piridazina o pirimidina, en lugar de un espaciador de la forma B en D1. Sin embargo, el Examinador argumenta que tal diferencia no provee efectos técnicos inesperados.

Además, el Examinador señala que D2 divulga compuestos activos como agonistas de GPCR, de Fórmula:



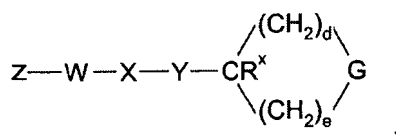
los cuales presentan un grupo V seleccionado de oxadiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, tiazol, imidazol y pirazol.

El Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido los compuestos de la invención, al incluir el grupo V de D2 en los compuestos de D1 de manera obvia.

Finalmente, el Examinador señala que D3 divulga compuestos activos como agonistas de GPCR de Fórmula:

¹ Este número corresponde a la fecha de publicación internacional de la presente solicitud y no a una anterioridad. Por lo tanto, se entiende que el Examinador incluyó equivocadamente dicho número en lugar de la patente WO2007/003964, que sí se encuentra citada como anterioridad en el reporte de búsqueda internacional del PCT.

9



los cuales presentan un grupo Z que se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido de manera obvia los compuestos de la invención, al incluir el grupo Z de D3 en los compuestos de D1.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclaman compuestos de la Fórmula (I) cuyos sustituyentes se han limitado drásticamente tal y como se indicó en los puntos 1 y 4.b del presente memorial.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Examinador, me permito resaltar lo siguiente:

- D1 difiere de los compuestos de la presente invención porque el anillo Z (Z en D1 es equivalente a Q en la presente invención) y el sistema de anillo saturado se intercambian;
- en D2, los anillos divulgados son aromáticos y el enlace A requerido entre R₁ y V está ausente en los compuestos de la presente invención; y
- en D3, los compuestos comprenden un sistema de anillo adicional unido a una porción piperidina.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D1, D2 y D3 no habría encontrado enseñanza o motivación alguna para producir compuestos derivados de piperidina con estructuras tales como las de la presente invención.

iii) Adicionalmente, es de anotar que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada y cuando la invención proporciona efectos inesperados o mejorados.

Así las cosas, respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre los ensayos incluidos en el Capítulo Descriptivo de la solicitud y sobre el ANEXO 1 adjunto al presente memorial, que enseña resultados de la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

En primer lugar, ensayos sobre AMP cíclico demuestran que los compuestos de la presente invención producen un aumento dependiente de la concentración en el nivel de cAMP intracelular. Los valores de EC_{50} se encuentran en el intervalo de 1×10^{-5} a 1×10^{-10} M, preferentemente menos de 500 nM, más preferentemente menos de 100 mM (ver Capítulo Descriptivo, páginas 234 a 236).

Además, los resultados *in vivo* generados por el ensayo OGTT demuestran que los compuestos de la presente invención pueden reducir la glucosa sanguínea en respuesta al desafío con glucosa. Por ejemplo, varios compuestos muestran un claro efecto dependiente de la dosis sobre el clearance de glucosa mejorado a razón de 3, 10 y 30 mg/kg (una reducción de alrededor de 31%, 48% y 56% del ABC de glucosa, respectivamente) cuando se los administra en una formulación de 75% de PEG300 / 25% de D5W (ver Capítulo Descriptivo, página 240).

iv) De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establecen que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo y que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada con efectos sorprendentes o mejorados, también impredecibles a partir del arte previo,² en la presente invención, los compuestos reclamados evidentemente resultan inventivos frente al arte previo citado por el Examinador.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia considerando el arte previo, no habría encontrado enseñanza o sugerencia alguna para producir los compuestos de la presente invención, con la estructura particular reclamada y con los efectos técnicos alcanzados. Antes bien, los elementos y enseñanzas de D1, D2 y D3 alejarían al técnico de los compuestos aquí reclamados y lo motivarían a producir compuestos estructuralmente diferentes.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

7. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Canadá, Estados Unidos, México y Australia.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

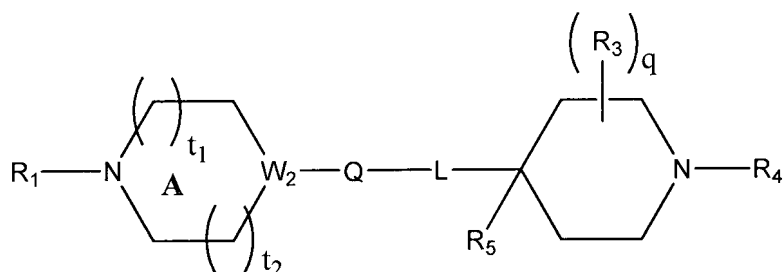
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- ANEXO 1 Datos Biológicos

12

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I:



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en las cuales:

Q es heteroarilo_{C₁₋₁₀}; en donde dicho heteroarilo de Q está optativamente sustituido con hasta 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, alquilo_{C₁₋₆}, alquilo_{C₁₋₆} sustituido con halo, alcoxi_{C₁₋₆}, alcoxi_{C₁₋₆} sustituido con halo, -C(O)R₂₀ y -C(O)OR₂₀; donde R₂₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo_{C₁₋₆};

W₂ se selecciona entre CR₂₁ y N; donde R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, y -C(O)OR₂₅; donde R₂₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo_{C₁₋₆};

el anillo A puede tener hasta 2 de los carbonos del anillo reemplazados por un grupo seleccionado entre -C(O)-, -C(S)- y -C(=NOR₃₀)-; donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

L se selecciona entre alquilenos_{C₁₋₆}, alquilenos_{C₂₋₆}, *-OC(O)(CH₂)_n-, *-NR₂₆(CH₂)_n- and *-O(CH₂)₁₋₅-; en donde * indica el punto de unión de L a Q;

R₂₆ se selecciona entre hidrógeno y alquilo_{C₁₋₆};

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cualquier alquilo de L puede estar optativamente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, alquilo_{C₁₋₆}, alquilo_{C₁₋₆} sustituido con halo, alcoxi_{C₁₋₆}, alcoxi_{C₁₋₆} sustituido con halo, -C(O)R₂₂ y -C(O)OR₂₂; donde R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

q se selecciona entre 0 y 1;

t₁ y t₂, son cada uno independientemente seleccionados entre 0, 1 y 2;

R₁ se selecciona entre -X₁S(O)₂X₂R_{6a}, -X₁S(O)₂X₂OR_{6a}, -X₁S(O)₂X₂C(O)OR_{6a}, -X₁S(O)₂X₂OC(O)R_{6a}, y -X₁S(O)₂NR_{6a}R_{6b};

en donde

X₁ se selecciona entre un enlace, O, NR_{7a} y alquilenos_{C₁₋₄}; en donde R_{7a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo_{C₁₋₆};

X_2 se selecciona entre un enlace y alquilenoc₁₋₄;

R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, alquiloc₁₋₆, alquenciloc₂₋₆, ariloc₆₋₁₀, heteroariloc₁₋₁₀, heterocicloalquiloc₃₋₈ y cicloalquiloc₃₋₈; donde dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R_{6a} está optativamente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alquiloc₁₋₆, alquiloc₁₋₆ sustituido con halo, alquiloc₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquiloc₁₋₆ sustituido con ciano, alcoxic₁₋₆, alcoxic₁₋₆ sustituido con halo y ariloc₆₋₁₀-alcoxic₁₋₄; y

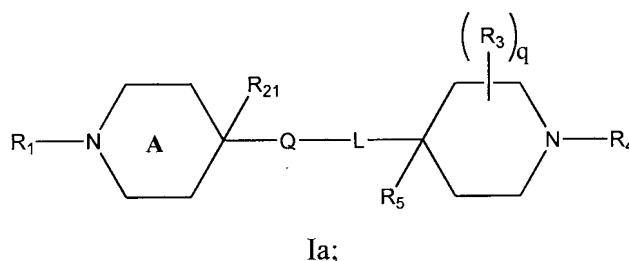
R_{6b} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquiloc₁₋₆, alquiloc₁₋₆ sustituido con halo, alquiloc₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxic₁₋₆, alcoxic₁₋₆ sustituido con halo, -C(O) R_{23} , y -C(O)OR₂₃; donde R_{23} se selecciona entre hidrógeno y alquiloc₁₋₆;

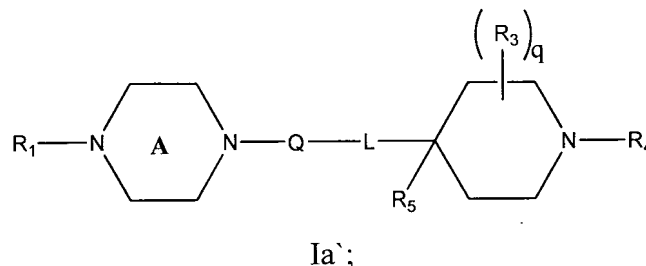
R_4 se selecciona entre R_8 y -C(O)OR₈; donde R_8 se selecciona entre alquiloc₁₋₆, heteroariloc₁₋₁₀, cicloalquiloc₃₋₈ y heterocicloalquiloc₃₋₈; donde dicho heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_8 está optativamente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, alquiloc₁₋₆, cicloalquiloc₃₋₁₂, y alquiloc₁₋₆ sustituido con halo;

R_5 se selecciona entre hidrógeno, alquiloc₁₋₆ sustituido con hidroxilo, y alcoxic₁₋₆.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula Ia:



3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula Ia':



4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, y 3 en el cual Q se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, y tiazolilo; en donde dichos fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y tiazolilo de Q están optativamente sustituidos con hasta 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆

13

sustituido con halo, $-C(O)OR_{20}$ y $-C(O)R_{20}$; en donde R_{20} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el cual:

L se selecciona entre $*-O(CH_2)_{1-4}-$, $*(CH=CH)-$, $*-OC(O)-$, $*-NH(CH_2)-$, $*-NCH_3(CH_2)-$ y $*(CH_2)_{1-4}-$, en donde * indica el punto de unión de L al anillo Q..

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en el cual:

R_1 se selecciona entre $-S(O)_2X_2R_{6a}$, $-S(O)_2X_2OR_{6a}$, $-S(O)_2X_2C(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2X_2OC(O)R_{6a}$ y $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$; en donde X_2 se selecciona entre un enlace y alquilenos C_{1-4} ; R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, metilo, etilo, propilo, Isopropilo, etenilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo y imidazolilo; donde dichos piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo o imidazolilo de R_{6a} están optativamente sustituidos con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} y benzoxi; y R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en el cual:

R_4 se selecciona entre R_8 y $-C(O)OR_8$; donde R_8 se selecciona entre Isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, 2H-tetrazolilo y tiazolilo; donde dicho ciclopropilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, 2H-tetrazolilo o tiazolilo de R_8 está optativamente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, trifluorometilo, Isopropilo, t-butilo, metilo, etilo y ciclopropilo optativamente sustituido con metilo; y

R_5 se selecciona entre hidrógeno y metoxi.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

1-Metilciclopropil-4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

terc-Butil 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

terc-Butil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

3-Ciclopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

5-Ciclopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazina,

5-Isopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

Tetrahidro-2H-piran-4-il 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

(S)-Tetrahidrofuran-3-il 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

(R)-Tetrahidrofuran-3-il 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

2-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)tiazol,

2-((1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,

Oxetan-3-il 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

(E)-Isopropil 4-(2-(6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)piperidin-1-carboxilato,

Isopropil 4-(2-(6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato,

(E)-Isopropil 4-(2-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato,

5-Etil-2-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,

1-(Metilsulfonil)-4-(5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina,

5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,

10

2-((1-(5-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,

3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

1-Metilciclopropil 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

5-Isopropil-3-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

2-((1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,

3-Isopropil-5-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

terc-Butil 4-((5-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

tert-Butil 4-((5-(3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

terc-butil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

terc-Butil 4-(2-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato,

terc-Butil 4-(3-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato,

5-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

Isopropil 4-(3-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato,

3-Isopropil-5-(4-(2-(5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,

1-Metilciclopropil 4-metoxi-4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

1-metilciclopropil 4-((6-formil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

1-Metilciclopropil 4-((6-cloro-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(3-metoxi-3-oxopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato,

1-metilciclopropil 4-(((5-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;,

1-Metilciclopropil 4-(((5-(4-((4-(benciloxi)fenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,

1-Metilciclopropil 4-(((5-(4-((3-hidroxipropil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((5-(4-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(2-(piperidin-1-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(2-morfolinoetilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

terc-Butil 4-((5-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

terc-Butil 4-((5-(4-(3-acetoxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(2-etoxietilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

tert-Butil 4-(((5-(4-((3-cloropropil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((5-(4-((3-cloropropil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

✓

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(sec-butilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(2-(piridin-3-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(2-(piridin-4-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-sulfamoilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

terc-Butil 4-((5-(4-(morfolinosulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((6-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((6-(4-(Isopropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((6-(4-((3-hidroxipropil)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-fluoro-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

terc-Butil 4-((5-(4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(2-oxo-4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-(((6-(4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((6-(2-oxo-4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-((6-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;

1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;

2-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(1-metansulfonilpiperidin-4-il)pirazina;

2-(4-((6-(1-Metansulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;

3-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-6-(1-metansulfonilpiperidin-4-il)piridazina;

2-(4-((5-(1-Metansulfonilpiperidin-4-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(2-oxo-4-{[2-(pirrolidin-1-il)etan]sulfonil}piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(4-{[2-(morfolin-4-il)etan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(4-[1-(2-metilpropil)pirrolidin-3-sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(2-oxo-4-{[3-(1H-pirazol-1-il)propan]sulfonil}piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-[2-oxo-4-(pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(4-{[(1-metilpirrolidin-3-il)metan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(4-{[2-(azetidin-1-il)etan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(2-oxo-4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etan]sulfonil}piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-[4-(1-metilpirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-({[5-(4-{[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato;

10

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(azetidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-{[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-{[3-(azetidin-1-il)propan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-[(3S)-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-[(3R)-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(3S)-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(3R)-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(azetidin-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-[(pirrolidin-3-ilmetan)sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(2-hidroxi)etan]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(azetidin-3-ilmetan)sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-{[(1-metilpirrolidin-2-il)metan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-[(3R)-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(1-metilazetidin-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(1-metilazetidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-{[(1-metilazetidin-3-il)metan]sulfonil}-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([1-(1-metilazetidin-3-il)metan]sulfonil})piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]propan)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([2-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]etan)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([azetidin-3-ilmetan]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-([pirrolidin-2-ilmetan]sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(3-metansulfonamidoazetidin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-([3-(pirrolidin-1-il)propan]sulfonil})piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-(morfolin-4-il)propan]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-metiloxetan-3-il]metan]sulfonil})piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-(acetiloxi)propan]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-([2E)-2-(hidroxiimino)-4-metansulfonilpiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-cloropropan]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([3-hidroxiopropan]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-((3R)-oxolan-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(2-oxo-4-((3S)-oxolan-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([6-([4-([1-(azetidin-1-il)ciclopropil]metan]sulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-([4-([1-(azetidin-1-il)ciclopropil]metan]sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([1-(1-hidroxiciclopropil)metan]sulfonil})piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-([2-(1-hidroxiciclopropil)etan]sulfonil})piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato;



1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-([1-(benciloxi)ciclopropil]metan)sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[2-(1-hidroxiciclopropil)etan]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-metansulfonil-2-sulfanilidenepiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil (3S,4S)-3-hidroxi-4-[(6-{4-[(2-metilpropan)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil (3R,4S)-3-hidroxi-4-[(6-{4-[(2-metilpropan)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(6-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropan)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil (3S,4R)-3-metoxi-4-[(6-{4-[(2-metilpropan)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[3-(azetidin-1-il)propan]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[(3-metoxipropan)sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(6-{4-[(3-cloropropan)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[2-(azetidin-1-il)etan]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(6-{4-[(3-(azetidin-1-il)propan]sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

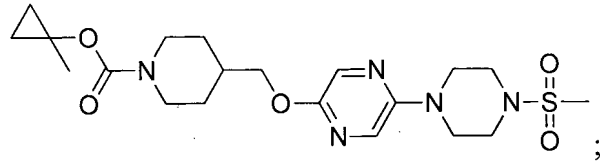
1-Metilciclopropil 4-([5-(4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etan]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(6-{4-[(3-hidroxipropan)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato;

1-Metilciclopropil 4-[(6-{4-[(3-(azetidin-1-il)propan]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}piridin-3-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato; y

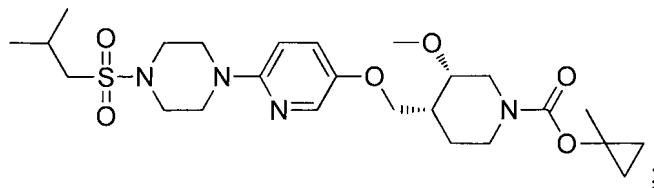
1-Metilciclopropil 4-[(5-[4-(oxetan-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilato.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



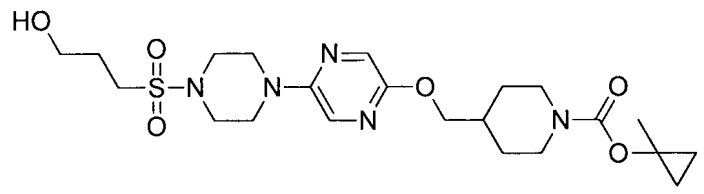
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



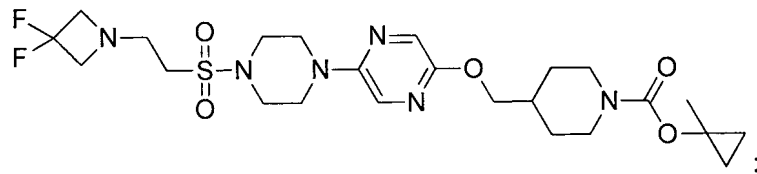
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



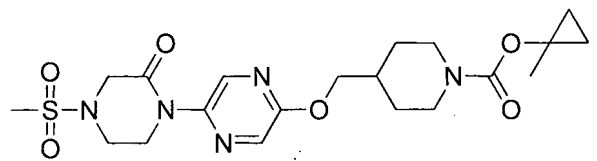
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



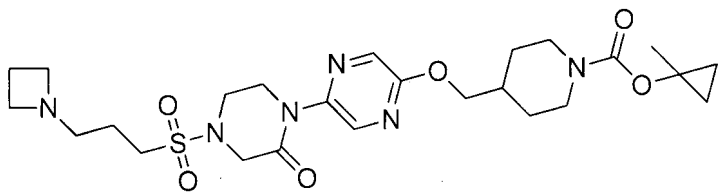
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



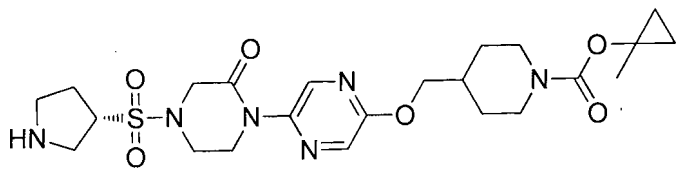
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

ANEXO 1

DATOS BIOLOGICOS

Ejemplo	CHO-GPR119-HTRF (3158)
B1	0.011
B2	0.004
B3	0.005
B4	<0.000508
B5	0.021
B6	0.01
B7	0.002
B8	0.002
B9	0.098
B10	0.534
B11	0.391
B12	0.012
B13	0.091
B14	1.001
C1	0.012
C2	2.72
C3	0.802
D1	0.27
D2	0.352
D3	0.415
E1	0.004
E2	0.028
E4	0.002
E5	0.002
E6	0.028
E7	0.011
E8	0.002
E9	0.024
E10	0.009
E11	0.036
E12	0.005
F1	0.011
G1	1.047
G2	0.404
G3	0.06
G4	0.195
H1	1.535
H2	0.475
H3	0.138
H4	1.625
I1	0.191
K1	0.206
L1	0.382
L2	0.261
M1	0.002

Ejemplo	CHO-GPR119-HTRF (3158)
M2	0.067
M3	0.129
M4	0.067
M5	0.0
M6	No determinado
M7	0.002
M8	0.004
M9	0.003
M10	0.001
M11	0.002
M13	0.806
M14	0.007
M15	0.045
M17	0.485
M19	0.003
M21	0.03
M22	0.01
M26	0.001
M28	0.01
M29	0.03
M31	0.035
M32	0.009
M35	0.005
M37	0.009
M38	0.004
M39	0.043
M40	0.077
M41	n.d.
M47	0.01
M48	0.021
M49	0.033
M50	0.034
M 51	0.013
M52	0.014
M53	0.069
M54	0.022
M55	0.003
M56	0.045
M57	0.006
M58	0.005
M59	0.041
M60	0.011
M61	0.01
M62	0.004
M63	0.006
M64	0.002
M65	0.029
M66	0.23
M67	0.114

Ejemplo	CHO-GPR119-HTRF (3158)
M68	0.008
M69	0.023
N1	0.024
O1	0.006
O2	0.013
O3	0.004
O4	0.004
O5	0.001
O6	0.031
O7	0.156
O9	0.037
O10	0.026
O11	0.281
O12	0.015
O13	0.023
O15	0.055
O16	0.054
O17	0.023
O18	0.06
O19	0.015
O21	0.038
O22	n.d.
O23	n.d.
O38	0.036
O39	0.031
O40	0.008
O41	0.025
O42	0.11
O43	0.096
O44	0.018
O45	0.028
O46	0.009
O47	0.226
O48	0.024
O49	0.129
O50	0.065
O51	0.04
O52	0.021
O53	0.037
O54	0.034
O55	0.009
O56	0.012
O57	0.004
O58	0.069
O59	0.089
O60	0.001
O61	0.004
O62	n.d.
O63	0.1

Ejemplo	CHO-GPR119-HTRF (3158)
Q6	0.004
Q7	0.008
Q8	0.496
Q9	0.021
U5	0.123
U6	0.04