

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009246- -00012-0000

Fecha: 2013-10-03 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 11-009.246

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE 2-(2-
OXOIMIDAZOLIDIN-1-IL)PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA"

Solicitante: NOVARTIS AG y XENON PHARMACEUTICALS INC

Nuestra Ref.: P2011/000003

RESPUESTA AL OFICIO No. 9175, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 021

DE FECHA 28 DE MAYO DE 2013

(SEGUNDO 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, 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 en respuesta al primer examen de fondo el 1 de abril de 2013.

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

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 10 y 13;
- en la nueva Reivindicación 1 se reclama los compuestos de la Fórmula I, en donde P se reemplaza por piridina, Q se limita a los radicales 1,2,4-triazolidin-5-ona e imidazolidin-2-onas, respectivamente; se define el grupo heteroarilo del grupo heteroaril-alquilo el cual corresponde a los grupos imidazolilo, isoxazolilo,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, piridinilo o tiazolilo, así como los sustituyentes en R^1 y R^2 , y R^8 se limita a hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 5 de la cual se eliminan los radicales R^2 y R^8 , de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;
 - se introduce la nueva Reivindicación 3 en la cual se limita R^1 a hidrógeno, alquilo C_{1-6} o (ciclo C_{3-6} alquilo C_{1-6})alquilo C_{1-6} , lo cual encuentra soporte en la nueva Reivindicación 1;
 - se introduce la nueva Reivindicación 4 en la cual se limita R^1 un grupo fenil-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidroxilo, de acuerdo con la nueva Reivindicación 1;
 - se introduce la nueva Reivindicación 5 en la cual se incluyen limitaciones de R^1 que están dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;
 - la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 11, de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;
 - se introduce la nueva Reivindicación 7, en la cual Q se define como un grupo 1,2,4-triazolidin-5-ona;
 - se introducen las nuevas Reivindicaciones 8 a 10, la cuales reclaman definiciones limitadas de R^1 respecto a la nueva Reivindicación 1;
 - se introduce la nueva Reivindicación 11 la cual reclama una lista compuestos que se encontraban en la antigua Reivindicación 11, y que están dentro del alcance de la nueva Reivindicación 7.

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 reivindicada.

2. a- El Examinador señala que a pesar de las limitaciones realizadas en mi respuesta al primer examen de fondo, la Reivindicación 1 no es concisa, ya que los sustituyentes del compuesto de la Fórmula I son muy amplios.

El Examinador argumenta que de la implementación de todo el marco de sustituyentes se obtiene una cantidad demasiado amplia de posibles compuestos, por lo que no es posible establecer claramente el alcance de la invención. El Examinador presenta la siguiente tabla, para que se

3

Sustituyente	Soportado en la descripción					
R ¹						
W						
P						
Q						
R ²						

Adicionalmente, el Examinador solicita que la estructura del compuesto de Fórmula I se divulgue de tal forma que se comprenda plenamente la constitución de la misma, de tal forma que la persona medianamente versada en la materia pueda comprenderla, ya que considera que la fórmula R^1 -W-P-Q- R^2 es muy ambigua. El Examinador solicita limitar los sustituyentes de las Reivindicaciones 1 a 10, y especificar la posición de los sustituyentes en los anillos de benceno de la Reivindicación 3.

Finalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 13 no es concisa, ya que al mencionar los grupos farmacoterapéuticos se incluyen un gran número de sustancias que pueden ser parte de la combinación, por lo que solicita que se mencionen las sustancias específicas que pueden ser objeto de combinación con los compuestos de la presente invención.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial. En particular, y con el fin de atender las sugerencias del Examinador, se realizaron las siguientes modificaciones:

- en la Fórmula I se limitó la definición de los grupos W y P. De esta forma, se especifica la Fórmula (I), incluyendo P, que corresponde a una piridina y limitando W al grupo $-N(R^8)C(O)-$;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la Reivindicación 1, Q se limita a los radicales 1,2,4-triazolidin-5-ona e imidazolidin-2-ona, respectivamente;
- de la definición del sustituyente R¹ de la Reivindicación 1 se eliminan los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ y arilo C₆₋₁₀, y se limita la definición del grupo heteroarilo-alquilo C₁₋₆, el cual corresponde a los grupos imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxasolil-alquilo C₁₋₆, oxadiazolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, piridinil-alquilo C₁₋₆ o tiazolil-alquilo C₁₋₆, y los grupos que opcionalmente los sustituyen;
- en el sustituyente R² de la Reivindicación 1 se eliminan los grupos hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, halo-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alcoxilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclilo-alquilo C₁₋₆ y heteroarilo; se limita el grupo heteroarilo-alquilo C₁₋₆ a los grupos piridinil-alquilo C₁₋₆, benzooxadiazolil-alquilo (C₁₋₆) o benzotiazolil-alquilo C₁₋₆; y se limita el grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆ a fenil-alquilo C₁₋₆, donde se especifican sus sustituyentes;
- de la definición del sustituyente R⁸ se eliminan los grupos hidroxi-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo o arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, por lo que ahora solamente representa los grupos hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Ahora bien, vale la pena considerar, nuevamente, 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. 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 requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, 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 26 ejemplos y 18 preparaciones de los compuestos de la invención, los cuales le permiten de manera clara e inequívoca a cualquier

OLARTEMOURE

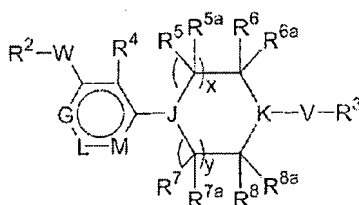
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

persona medianamente versada en la materia reproducir la invención. De hecho, la limitación de los radicales encuentra soporte en los ejemplos ilustrados en la presente invención, tal como se observa en los Ejemplos 13, 14 a 14.16, 15 a 15.22, 16, 22 a 25 y 26,1 a 26,34. Como muestra de lo anterior, me permito adjuntar una tabla donde se ilustran los sustituyentes R^1 y R^2 para los dichos Ejemplos de la presente invención (ver ANEXO 1).

Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que las objeciones han sido superadas en tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos, y delimita claramente el alcance de la presente invención.

4. a- i) El Examinador señala que la patente WO2006/034446 (D1), afecta la novedad de la presente invención.

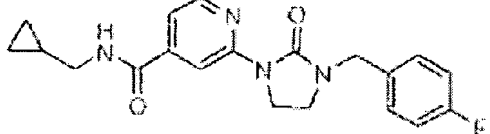
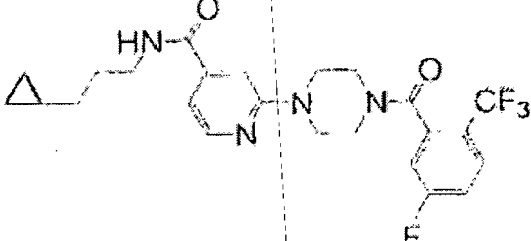
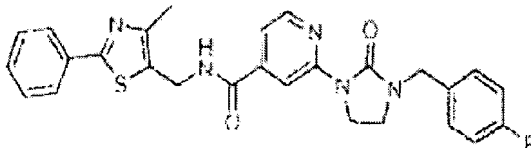
El Examinador señala que D1 divulga compuestos derivados de heterociclos como inhibidores de Estearoil CoA desaturasa cuya fórmula es:



El Examinador presenta una tabla comparativa entre las características esenciales de la presente invención y aquellas divulgadas en D1, concluyendo que todas las características esenciales de los compuestos reclamados ya se encontraban divulgadas en D1, por lo que la presente invención carece de novedad.

ii) El Examinador argumenta que D1 afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 11.

El Examinador compara específicamente los compuestos N-(ciclopropilmetil)-2-(3-(4-fluorobenzil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida y 2-(3-(4-fluorobenzil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)isonicotinamida (que están reclamados en la Reivindicación 11) con el compuesto N-(3-ciclopropilpropil)-2-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il] isonicotinamida, de la Reivindicación 17 de D1.

Solicitud	D1
Compuesto de la reivindicación 11  N-(cyclopropylmethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	Compuesto de la reivindicación 17  N-(3-cyclopropylpropyl)-2-(4-(5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl)isonicotinamide
Compuesto de la reivindicación 11  2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-(4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)methylisonicotinamide	N-(3-cyclopropylpropyl)-2-(4-(5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl)isonicotinamide

El Examinador señala que la diferencia entre los compuestos de la presente invención y los definidos por D1 radica en que los compuestos de la presente invención son derivados de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxo-imidazolin-1-il)N-cicloalquil/heteroalquilisonicotinamida, mientras que el compuesto definido en D1 es un derivado de 2-(4-(5-fluorobencil) piperazin-1-il) N-ciclopropil isonicotinamida. El Examinador argumenta que dicha diferencia no parece tener un efecto técnico ventajoso o inesperado.

Posteriormente, el Examinador plantea que el problema técnico a resolver es cómo modificar los compuestos divulgados en D1 para obtener compuestos alternativos que tengan una actividad inhibidora de Estearoil CoA reductasa. Sin embargo, D1 divulga que se puede obtener un anillo de 2-oxo imidazolina.

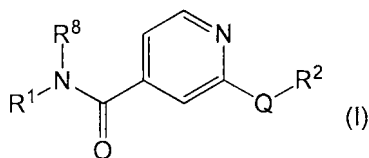
Finalmente, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia lograría modificar el compuesto divulgado en la Reivindicación 17 y de acuerdo a lo ilustrado en la Fórmula (I) de D1, podría obtener un anillo de 2-oxo imidazolina en vez de un anillo de piperazina, para de esta forma obtener los compuestos de la presente invención de manera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo especifiqué en los puntos 1 y 2.b.

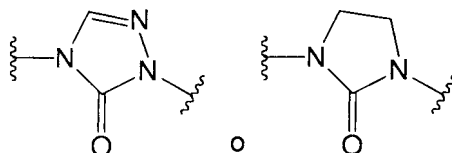
De acuerdo con las limitaciones del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la presente invención reclama compuestos de la siguiente Fórmula (I):

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

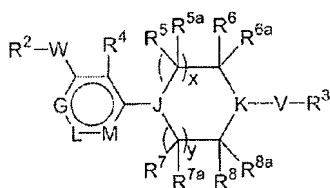


en donde Q se limitó a los sustituyentes

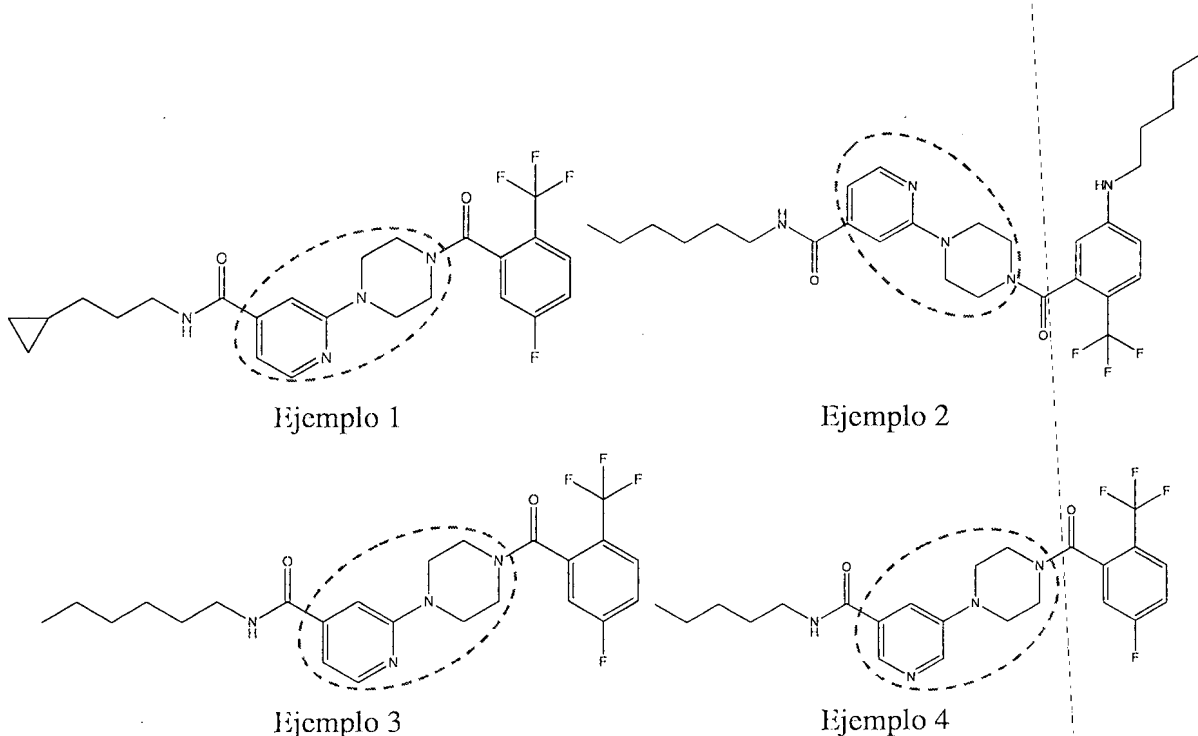


Adicionalmente, la piridina central está sustituida en posición 4 por un grupo carboxamida (que antes estaba representada por W), sustituido por los radicales R¹ y R⁸.

De otra parte, D1 divulga de manera general compuestos de fórmula:

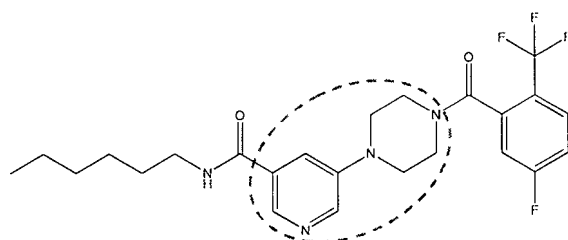


Cabe anotar que **todos** los ejemplos de D1 (**5 ejemplos**) ilustran compuestos que incluyen en su estructura un grupo **trifluorobenzoilo** (cuando G, L y M son C en la **Fórmula I** mostrada anteriormente) **unido a un grupo piperazinilo** (representado en la estructura de **Fórmula I** cuando J es C y K es N), como se evidencia a continuación:



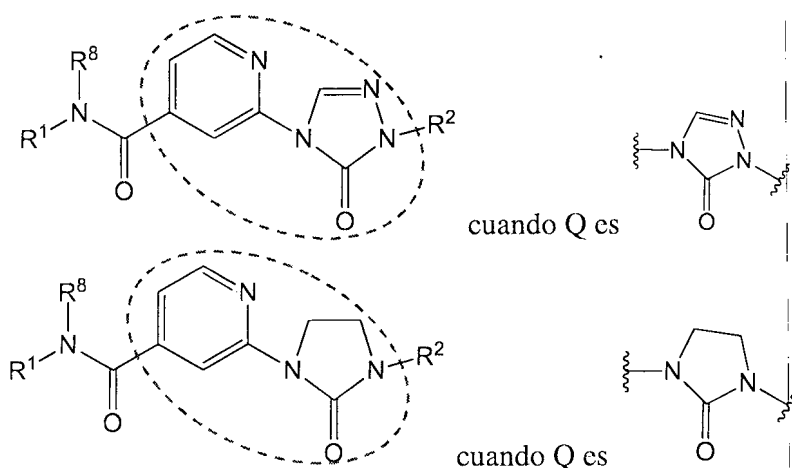
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Ejemplo 5

Por el contrario, los compuestos de la presente invención comprenden un núcleo piridina unido a un grupo 1,2,4-triazolidin-5-ona o imidazolidin-2-onas (Q). Es decir, ninguno de los compuestos descritos por D1 presenta un grupo 1,2,4-triazolidin-5-ona o una imidazolidin-2-ona en el anillo que contiene J y K, como se reclama en los compuestos de la presente invención. Si se realiza el recemplazo de Q en la Fórmula I ahora reivindicada se evidencia lo anterior:



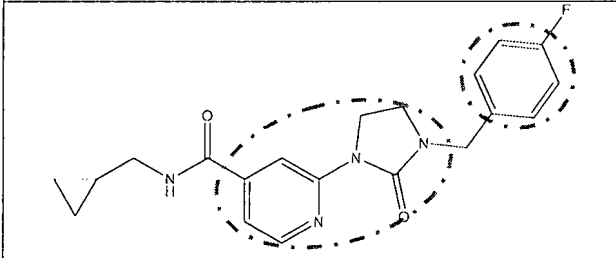
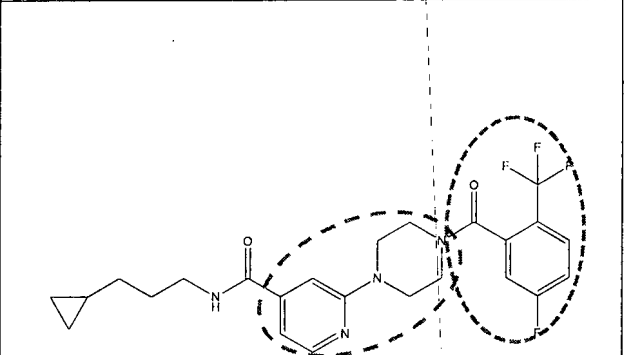
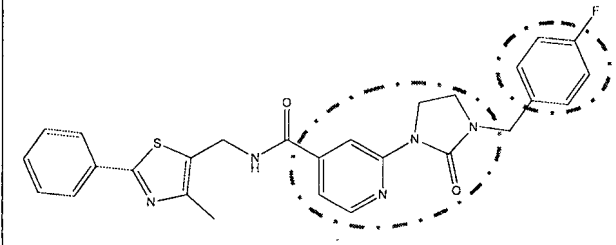
Es decir, los ejemplos de D1 no enseñan compuestos que presenten un núcleo piridina sustituida por un grupo 1,2,4-triazolidin-5-ona o una imidazolidin-2-ona, sino un grupo piridina sustituido por un grupo piperidina como se demostró en las estructuras anteriores. De hecho, no existe razón alguna que sustente el hecho de que una persona versada en el arte estaría motivada a modificar el anillo piperizinilo de los compuestos de D1 por un grupo diferente, y mucho menos por el grupo específico 1,2,4-triazolidin-5-ona o imidazolidin-2-ona.

Ahora bien, me permito anotar que la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad define, adopta y acepta el concepto de patente de selección en cuanto a invenciones farmacéuticas, de manera que consiste en una patente que “reivindica un solo elemento, o un grupo pequeño de

elementos que pertenecen a un grupo extenso de elementos ya conocidos”¹. Así, la SIC define que para la evaluación de novedad de una patente de selección, es importante tener en cuenta que “una fórmula general del estado de la técnica no anula la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos reivindicados incluidos en ella”², concluyendo que “si el grupo específico de compuestos reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre químico, ni por su fórmula química y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, tal grupo reivindicado es nuevo (selección)”³. Así, para la SIC es claro que si no existe tal divulgación concreta o explícita, entonces los compuestos serán considerados como una selección nueva.

De esta forma, a la luz de lo establecido por la SIC en su Instructivo, la presente invención corresponde a una selección novedosa de la materia divulgada en D1, ya que en dicho documento no se divulga de manera individual, concreta y explícita las características estructurales de los compuestos de la presente invención, en los que un núcleo **piridina** se encuentra unido a un grupo **1,2,4-triazolidin-5-ona** o **imidazolidin-2-ona** (Q), por lo que en conclusión, los compuestos reclamados en la presente invención son novedosos a la luz de D1.

ii) En cuanto al nivel inventivo de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 11) me permito resaltar que el Examinador no ha considerado dentro de su análisis todas y cada una de las diferencias de los compuestos de la presente invención con respecto del compuesto de la Reivindicación 17 de D1, tal y como se muestran a continuación:

Compuestos de la presente invención citados por el Examinador	Compuesto de D1 citado por el Examinador
	
	

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.1 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)
² Ibídem. Sección 3.5.4.
³ Ibídem.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Como se puede observar en la tabla comparativa (que también usa el Examinador para su análisis), las diferencias entre los compuestos de la presente invención y el compuesto de D1 son:

- la presencia de una piridina unida específicamente a un grupo imidazolidin-2-ona, mientras que D1 describe una piridina unida a un grupo piperazinilo;
- el grupo imidazolidin-2-ona está unido a un grupo fenilo a través de un puente CH_2 (bencilo) sustituido por flúor, mientras que el grupo piperidina de D1 está unido a un grupo benzoilo sustituido por un flúor y CF_3 ;

De esta forma se puede evidenciar que el Examinador está tomando las similitudes aisladas de los compuestos, que para este caso es la isonicotinamida y adicionalmente compara el grupo benzoilo con el grupo bencilo, los cuales claramente corresponden a dos grupos distintos, para desvirtuar el nivel inventivo de los compuestos de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 11).

En este punto vale la pena preguntarse ¿a partir de qué enseñanzas del arte previo una persona medianamente versada en el arte cambiaría específicamente un grupo piperazinilo y un grupo benzoilo por grupos tan disímiles como un grupo imidazolidin-2-ona o bencilo, y así llegar a los compuestos de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 11)? La respuesta a esta pregunta es que de ninguna manera el arte previo (D1) conduciría a dicha persona a tales modificaciones.

Adicionalmente, el Examinador no expone argumentos claros que permitan establecer la obviedad de las modificaciones de los compuestos aquí descritos, ya que simplemente está tomando las similitudes de los compuestos y da por hecho que la persona medianamente versada en el arte llegaría, a partir de las enseñanzas de D1, a los compuestos de la presente invención, con las modificaciones específicas que esto implica.

Así las cosas, no existen enseñanzas en D1 que hubieran conducido o motivado inequívocamente a la persona versada en la materia a realizar cambios con la especificidad suficiente para llegar a los compuestos de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 11 de la presente invención).

iii) Ahora bien, a continuación me permito resaltar los efectos inesperados y sorprendentes de los compuestos aquí reclamados como se muestran en el Ejemplo 27 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, el cual se refiere a la medición de la actividad

inhibidora de la estearil-CoA-desaturasa (SCD) de un compuesto de prueba utilizando microsomas de hígado de ratón.

Los compuestos representativos de la invención, como los incluidos en las nuevas Reivindicaciones 6 y 12 (antigua Reivindicación 11), mostraron actividad como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa, cuando se probaron en este ensayo. La actividad se definió en términos de porcentaje de actividad enzimática de estearoil-CoA-desaturasa restante en la concentración deseada del compuesto de prueba, o como la concentración IC₅₀. La IC₅₀ (afinidad) de los compuestos ejemplificados sobre la estearoil-CoA-desaturasa está entre aproximadamente 20mM y 0.0001μM, o entre 5μM y 0.0001μM, o entre 1μM y 0.0001μM. Los valores particulares se encuentran incluidos en la Tabla de las páginas 237 a 240 del Capítulo Descriptivo.

Los compuestos de D1 muestran un IC₅₀, en un ensayo microsomal de 15 minutos, preferiblemente menor de 10 μM, menor de 5 μM, menor de 2.5 μM, menor de 1 μM, menor de 50 nM y más preferiblemente menor de 20 nM (ver página 28 de D1).

Al comparar los resultados obtenidos por los compuestos de D1, y los de la presente invención, se puede confirmar que los compuestos de la presente invención tienen una mayor afinidad que los descritos por D1.

Finalmente, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tal razón, nada en el arte previo citado por el Examinador sugiere ni enseña la composición farmacéutica aquí reclamada, ni mucho menos sus propiedades ventajosas, superiores en comparación con las del arte previo.

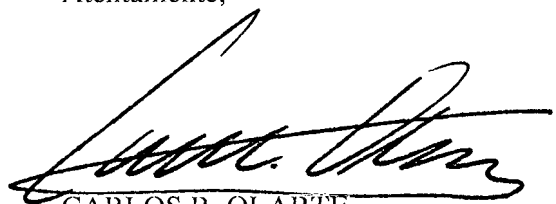
5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

12

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

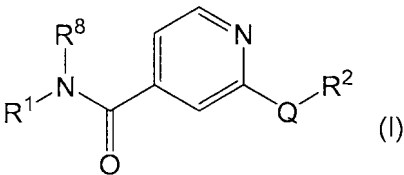
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado
Anexo 1: Tabla con los sustituyentes R¹ y R² de los compuestos ejemplificados en la presente invención.

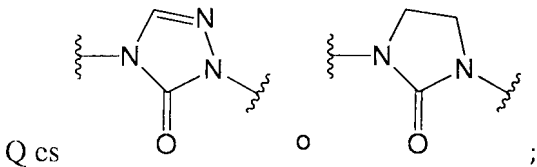
13

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

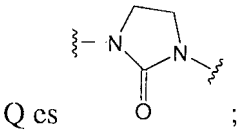


R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , (ciclo C_{3-6} alquilo C_{1-6})alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidroxil); imidazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}); isoxasolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo y fenilo); oxadiazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}), oxazolil-alquilo C_{1-6} , pirazinil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}), piridinil-alquilo C_{1-6} o tiazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} y fenilo);

R^2 es (ciclo C_{3-6} alquilo C_{1-6})alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, halo-alquilo C_{1-6} o halo alcoxilo C_{1-6}), piridinil-alquilo C_{1-6} , benzooxadiazolil-alquilo (C_{1-6}) o benzotiazolil-alquilo C_{1-6} ; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o (ciclo C_{3-6} alquilo C_{1-6})alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo e hidroxilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R^1 es imidazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}), isoxazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halógeno y fenilo), oxadiazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}), oxazoli- alquilo C_{1-6} , pirazinil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}), piridinil-alquilo C_{1-6} o tiazolil-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} y fenilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, seleccionado entre:

- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-metil-isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((5-metilpirazin-2-il)metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-2-il-metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)isonicotinamida;
- N*-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
- 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)isonicotinamida;
- N*-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
- (*R*)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxi-2-

feniletil)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((2-metiltiazol-4-il)metil)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-il-metil)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((2-(trifluorometil)-tiazol-4-il)metil)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)metil)isonicotinamida;

N-bencil-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)isonicotinamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)isonicotinamida;

diclorhidrato de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)isonicotinamida;

N-(4-fluorobencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

N-(ciclopropilmetil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluorobencil)isonicotinamida;

N-(2-ciclopropiletil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;

N-bencil-2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-ilmetil)isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)isonicotinamida;

N-bencil-2-(1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)isonicotinamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;

N-(4-fluorobencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;

N-(4-fluorobencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;

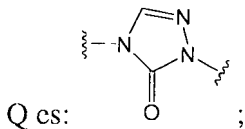
N-bencil-2-(2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;

2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(4-

fluorobencil)isonicotinamida;
2-(3-((4-(difluorometil)fenil)difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(4-fluorobencil)isonicotinamida;
2-(3-(2,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(4-fluorobencil)isonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(tiazol-2-ilmetil)isonicotinamida;
2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)isonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)isonicotinamida;
N-(4-fluorobencil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(3-(benzo[c][1,2,5]-tiadiazol-5-ilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-bencilisonicotinamida;
N-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(3-(benzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-ilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-bencilisonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(1-fenilmetil)isonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)isonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinolin-4-carboxamida;
N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)isonicotinamida;
N-((2-clorotiazol-5-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)isonicotinamida;
N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)-bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(tiazol-5-ilmetil)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-

ilmetil)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(tiazol-2-ilmetil)isonicotinamida;
N-((5-metil-isoxazol-3-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)-bencil)imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida;
N-((2-clorotiazol-5-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)-bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-((5-metil-isoxazol-3-il)metil)-isonicotinamida;
2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(tiazol-5-ilmetil)-isonicotinamida;
2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(tiazol-2-ilmetil)-isonicotinamida;
2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)-bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)-bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
N-((2-clorotiazol-5-il)metil)-2-(3-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)isonicotinamida; y
N-((2-clorotiazol-5-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)-bencil)imidazolidin-1-il)isonicotinamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o (ciclo C₃₋₆ alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde R¹ es fenil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo e

hidroxilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde R¹ es imidazolil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆), isoxazolil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo y fenilo) oxadiazolil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆) oxazolil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆), piridinil-alquilo C₁₋₆ o tiazolil-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆ y fenilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, seleccionado entre:
N-bencil-2-(1-(4-fluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)isonicotinamida;
 2-(1-(3,4-difluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-isonicotinamida;
 2-(1-(4-fluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-ilmetil)-isonicotinamida;
 2-(1-(4-fluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-isonicotinamida;
 2-(1-(4-fluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-5-ilmetil)-isonicotinamida;
 2-(1-(4-fluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-isonicotinamida;
 2-(1-(3,4-difluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida; y
 2-(1-(3,4-difluorobencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

ANEXO 1

Sustituyentes R¹ y R² para cada uno de los ejemplos descritos en la presente invención

Ex.	R ¹	R ²
13	metil	4-fluorobencil
14	oxazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.1	tiazol-5-ilmetil	4-fluorobencil
14.2	5-metilpirazin-2-ilmetil	4-fluorobencil
14.3	tiazol-2-ilmetil	4-fluorobencil
14.4	oxazol-2-ilmetil	4-fluorobencil
14.5	1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.6	1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
14.7	1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.8	1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.9	1H-pirazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
14.10	5-metilisoxazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
14.11	1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
14.12	2-hidroxi-2-feniletíl	4-fluorobencil
14.13	2-metiltiazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.14	isoxazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
14.15	2-trifluorometiltiazol-4-ilmetil	4-fluorobencil
14.16	4-metil-2-feniltiazol-5-ilmetil	4-fluorobencil
15	bencil	4-fluorobencil
15.1	piridin-3-ilmetil	4-fluorobencil
15.2	piridin-4-ilmetil	4-fluorobencil
15.3	piridin-2-ilmetil	4-fluorobencil
15.4	4-fluorobencil	4-fluorobencil
15.5	ciclopropilmetil	4-fluorobencil
15.6	4-fluorobencil	ciclopropilmetil
15.7	ciclopropiletíl	4-fluorobencil
15.8	bencil	ciclopropilmetil
15.9	piridin-3-ilmetil	ciclopropilmetil
15.10	piridin-2-ilmetil	ciclopropilmetil
15.11	piridin-4-ilmetil	ciclopropilmetil
15.12	3,4-difluorobencil	ciclopropilmetil

Ex.	R ¹	R ²
15.13	bencil	ciclopropilmetil
15.14	3,4-difluorobencil	4-fluorobencil
15.15	4-fluorobencil	piridin-2-ilmetil
15.16	4-fluorobencil	piridin-4-ilmetil
15.17	3,4-difluorobencil	piridin-3-ilmetil
15.18	3,4-difluorobencil	piridin-2-ilmetil
15.19	bencil	piridin-4-ilmetil
15.20	4-fluorobencil	3,4-difluorobencil
15.21	4-fluorobencil	(4-difluorometilfenil)difluorometil
15.22	4-fluorobencil	2,4-difluorobencil
16	bencil	4-fluorobencil
22	II	4-fluorobencil
23	tiazol-2-ilmetil	4-trifluorometilbencil
24	5-metilisoxazol-3-ilmetil	3,4-difluorobencil
25	piridin-2-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.1	5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil	4-fluorobencil
26.2	4-fluorobencil	4-trifluorometilbencil
26.3	bencil	Benzo[c][1,2,5]-tiadiazol-5-ilmetil
26.4	1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil	4-fluorobencil
26.5	bencil	Benzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-ilmetil
26.6	1-feniletil	4-fluorobencil
26.7	5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
26.8	piridin-2-ilmetil	4-fluorobencil
26.9	3-bromoisoxazol-5-ilmetil	4-fluorobencil
26.10	5-fenilisoxazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
26.11	2-clorotiazol-5-ilmetil	4-fluorobencil
26.12	piridin-2-ilmetil	4-trifluorometilbencil
26.13	5-metilisoxazol-3-ilmetil	4-trifluorometoxibencil
26.14	tiazol-5-ilmetil	4-trifluorometoxibencil
26.15	piridin-2-ilmetil	4-trifluorometoxibencil
26.16	piridin-3-ilmetil	4-trifluorometoxibencil
26.17	tiazol-2-ilmetil	4-trifluorometoxibencil
26.18	5-metilisoxazol-3-ilmetil	4-trifluorometilbencil
26.19	tiazol-5-ilmetil	4-trifluorometilbencil
26.20	2-chlorotiazol-5-ilmetil	4-trifluorometilbencil
26.21	tiazol-2-ilmetil	4-fluorobencil
26.22	5-metilisoxazol-3-ilmetil	4-fluorobencil
26.23	5-metilisoxazol-3-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.24	tiazol-5-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.25	tiazol-2-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.26	tiazol-5-ilmetil	4-fluorobencil

Ex.	R ¹	R ²
26.27	piridin-2-ilmetil	4-fluorobencil
26.28	tiazol-2-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.29	piridin-2-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.30	H	3,4-difluorobencil
26.31	II	4-trifluorometilbencil
26.32	II	4-trifluorometoxibencil
26.33	2-clorotiazol-5-ilmetil	3,4-difluorobencil
26.34	2-clorotiazol-5-ilmetil	4-trifluorometoxibencil