

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-054873.-00005-0000

Fecha: 2009-03-27 17:22:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 45

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS".-Clase C07D 241/26.-Expediente número 05-054.873.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 23 de Enero de 2009.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3179** bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primera instancia, el Señor Examinador señala que la reivindicación 1 actualmente presentada *"carece de concisión debido al amplio número de sustituyentes posibles para R4, los cuales presentan marcadas diferencias estructurales entre si"*.

Sumado a esto el Señor Examinador asegura que no existiría sustento dentro del capítulo descriptivo de la solicitud para todo lo que está cubierto bajo el alcance de la reivindicación 1, y que no es posible saber si todos los compuestos poseen la actividad terapéutica atribuida por el solicitante.

Con respecto a este particular me permito manifestar que todos los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula I contenidos dentro de la reivindicación 1 están completamente sustentados dentro de los 82 ejemplos específicos incluidos en la descripción de la presente solicitud (páginas 98 a 293).

En particular, todos los posibles significados del sustituyente R⁴, señalado por el Señor Examinador están ilustrados al menos por un ejemplo específico dentro de la descripción de la solicitud en estudio, tal como me permito resumir a continuación:

LLORED A & CIA. S. A.

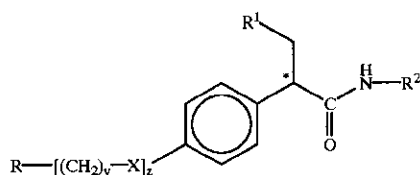
SUSTITUYENTE R ⁴	EJEMPLOS DENTRO DE LA DESCRIPCIÓN
-(CH ₂) _n -Q, donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono al anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino	19,20,68
-(CH ₂) _n -V, donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;	17,33,35,41,42, 69,70,75,76,77, 78,79,80
o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno o azufre;	74
o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo.	63,64,71

De la tabla anterior es claro que todos los posibles significados del mencionado sustituyente R⁴ están totalmente soportados dentro de la descripción de la solicitud en estudio, y que no sería posible limitarlos sin que alguno de dichos ejemplos específicos quedara fuera del alcance de la reivindicación 1.

Sumado a lo anterior, todos los mencionados ejemplos específicos de la presente invención tienen una comprobada actividad frente a glucoquinasa. Como prueba de ello me permito referirme al Anexo I adjunto al presente memorial, en el cual se muestran los SC_{1,5} para cada uno de dichos 82 ejemplos.

Dicho Anexo I muestra como todos los compuestos de invención brindan una alta activación de la glucoquinasa que se ve reflejada en valores de SC_{1,5} (determinados *in vitro* de acuerdo al Ejemplo A de las páginas 293 a 295 de la descripción de la solicitud en estudio) los cuales son en general mucho menores que 1μM.

De esta forma, la reivindicación 1, tal como ha sido presentada, contempla compuestos que están completamente soportados por la descripción de la presente solicitud, los cuales presentan la misma actividad biológica comprobada, siendo así esta reivindicación clara y concisa al reclamar los compuestos de la invención.

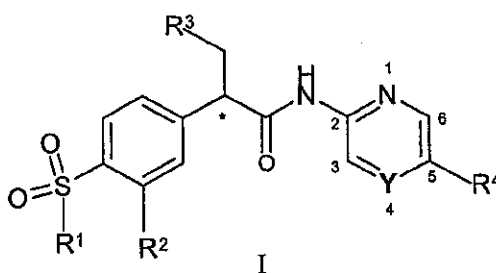


que actúan como activadoras de glucoquinasa.

En relación a este documento el Señor Examinador asegura la diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es únicamente algunas variaciones en el significado de los sustituyentes R^1 y R^4 de la fórmula I, y que esta diferencia no brinda un efecto técnico mejorado ya que el documento D1 resalta que los valores de $SC_{1.5}$ de los compuestos allí revelados son menores o iguales a $30\mu M$, mientras que los de la presente solicitud poseen valores hasta de $100\mu M$.

Sobre este particular me permito manifestar que si bien el documento D1 revela compuestos estructuralmente similares a aquellos que son objeto de la presente solicitud, la persona versada en la materia no podría obtener de forma obvia los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de D1.

Para clarificar este punto, me permito referirme a los compuestos de la presente invención, los cuales tienen la siguiente fórmula general:



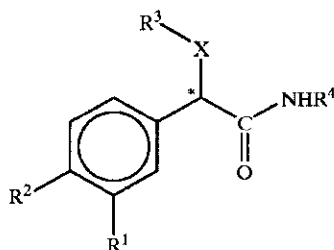
donde Y puede ser CH ó N para formar un anillo de piridina o pirazina, y R^1 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Vale la pena resaltar que dentro de los compuestos de la invención el grupo fenilo siempre está sustituido por un residuo sulfonilo, el cual a su vez siempre se une a un grupo alquilo, y el átomo de nitrógeno de la amida siempre se une a un grupo heteroaromático de 6 miembros ya sea piridina o pirazina.

Por su parte, a pesar del hecho de que el documento D1 considera la posibilidad de que exista un residuo sulfonilo como sustituyente del grupo fenilo sólo unos pocos ejemplos de D1 (19, 19B-a, 19B-b, 20 y 40) poseen este tipo de sustitución. Si se toma en consideración que el documento D1 no brinda datos de actividad particularmente para cada ejemplo específico, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para escoger especialmente este sustituyente y no otro de los contemplados en D1?

4.2. **Documento US2002/0042512 (D2).**

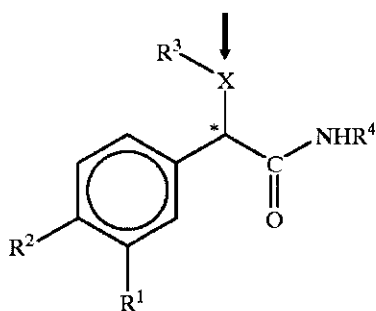
Por su parte, el documento D2 enseña bencen-acetamidas útiles como activadores de glucoquinasa, las cuales tienen la siguiente fórmula general:



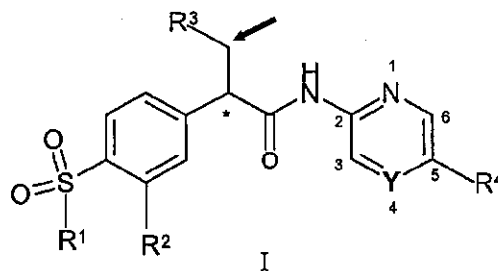
Con respecto a este documento el Señor Examinador de igual forma asegura que a partir de ligeras modificaciones obvias sobre la estructura de los compuestos allí revelados se obtendría la presente invención, y que la diferencia estructural no brindaría ningún efecto técnico mejorado, toda vez que D2 sostiene que los compuestos allí enseñados tienen un valor de $SC_{1.5}$ de $30\mu M$ o menos.

En relación a lo anterior, me permito señalar que no existe dentro de las enseñanzas de D2 ninguna indicación que condujera a la persona versada en la materia a modificar específicamente los compuestos revelados en dicho documento para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud.

Tal como se muestra en la siguiente figura, una de las principales diferencias entre los compuestos de D2 y los de la presente solicitud es que en los compuestos de D2 el carbono quiral está siempre unido a un grupo polar X, como se muestra en la figura:



Compuestos de D2



Compuestos de la presente solicitud

Dicho grupo polar X puede ser oxígeno, azufre, sulfonilo o carbonilo. Si se toma en cuenta que el citado documento D2 no considera otra posibilidad de sustitución sobre el carbono quiral, y que manifiesta que todos los compuestos allí revelados tienen actividad frente a la glucoquinasa, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para eliminar dicho grupo polar, y reemplazarlo por un grupo metileno.

Sumado a lo anterior, solo unos pocos de los ejemplos específicos revelados en el documento D2 incluyen un alquilsulfonilo como sustituyente sobre el grupo fenilo

LLORED & CIA. S. A.

Así, para llegar a los compuestos objeto de la presente solicitud a partir de los documentos D1 y D2 la persona versada en la materia tendría que:

- a) escoger de D2 específicamente el sustituyente alquilsulfonilo para el grupo fenilo,
- b) escoger como sustituyente del átomo de nitrógeno del grupo amido un heteroaromático de 6 miembros con 1 o dos nitrógenos,
- c) seleccionar el puente metileno sobre el carbono quiral como el que está incluido en D1,
- d) modificar los posibles sustituyentes sobre el anillo heteroaromático de 6 miembros.

Ninguno de estos pasos es obvio a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 toda vez que ninguno de estos documentos brinda alguna indicación con respecto a la utilidad de realizar dicha combinación.

Es decir, tomando en consideración que tanto D1 como D2 señalan que todos los compuestos allí revelados poseen $SC_{1.5}$ menores o iguales a $30\mu M$, ¿por qué la persona versada en la materia escogería específicamente eliminar el grupo polar X de D2 y emplear el grupo metileno de D1?, ¿por qué seleccionaría el grupo alquilsulfonilo de D2 y no cualquier otro revelado como sustituyente para el grupo fenilo en ambos documentos?, ¿por qué seleccionar específicamente como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de la amida un anillo heteroaromático de 6 miembros cuando ambos documentos enseñan otras opciones?

Dentro de este marco de ideas me permito referirme a lo considerado con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud en el Manual Andino para el examen de solicitudes de Patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina. Dicho documento señala:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".¹ (Resaltado fuera de texto)*

De esta forma, al no existir dentro de ninguno de los citados documentos D1 y D2 ninguna indicación que haga que la persona versada en la materia seleccione específicamente ciertas combinaciones de sustituyentes y no otras, claramente la presente invención es inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

¹ Compendio General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención"

LLOREDA & CIA. S. A.

Por lo tanto aún cuando la reacción por medio de la cual se obtienen los compuestos de la invención es similar a la reportada en el estado de la técnica esta es inventiva toda vez que conduce a la obtención de un producto inventivo.

Adicionalmente, me permito resaltar que ese Despacho ha reconocido la novedad de los compuestos de la invención. Dicha novedad implica que nunca antes se habían sintetizado dichos compuestos, y por lo tanto la estrategia de síntesis para obtenerlos no era conocida. El experto en síntesis orgánica reconocería que por más que existan similitudes estructurales entre dos compuestos la ruta de síntesis adecuada para obtener uno no necesariamente corresponde a la mejor estrategia para sintetizar el otro.

Teniendo en cuenta lo anterior, a pesar de las similitudes entre los compuestos involucrados en el proceso revelado en la presente solicitud y aquél considerado en el documento D1, no es posible afirmar que dicho proceso carezca de altura inventiva, porque la persona versada en la materia no podría prever que esta estrategia particular de síntesis sería efectiva para obtener los compuestos de interés.

Es claro que el inventor parte del estado del arte para realizar su invención, ninguna invención surge de la nada. El experto en síntesis orgánica debe partir de sus conocimientos básicos y del estado del arte para empezar a construir la invención, por ejemplo, partiendo del compuesto objetivo y haciendo un análisis retrosintético que le permite plantear **posibles** estrategias (generalmente más de una) para obtener dicha molécula deseada, que pueden en muchos casos ser similares a las que han sido reportadas para otros compuestos estructuralmente relacionados. Sin embargo, dicho experto reconocería que modificaciones estructurales sobre una molécula pueden variar factores como la solubilidad, la reactividad y la estabilidad de los compuestos, por lo tanto, identificar una ruta sintética como adecuada para la obtención de un compuesto no puede considerarse de ninguna forma obvia, porque al no estar revelado el compuesto *per se* en el estado del arte no existe seguridad sobre cual es el mejor camino a seguir para su obtención. Aquí radica el trabajo inventivo que supone seleccionar una ruta de síntesis y comprobar experimentalmente si estos son los pasos adecuados para construir la molécula de interés.

Tal como lo considera el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo **cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".³ (Resaltado fuera de texto).*



LLORED & CIA. S. A.

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED & CIA. S. A.

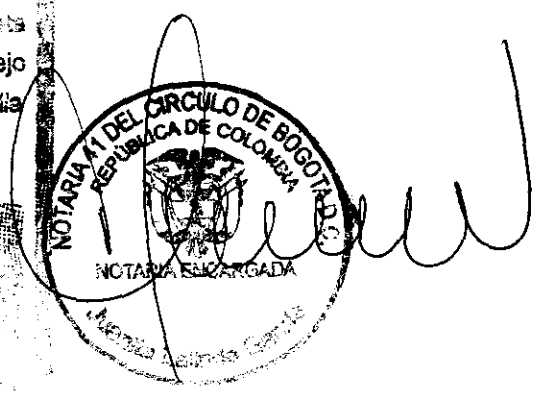
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: *[Signature]*
identificada (o) con: *39690713* y tarjeta profesional de abogado No. *532815* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

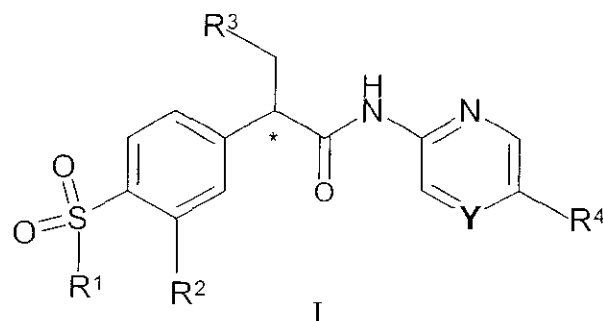
17 MAR. 2009

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED & CIA. S. A.
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



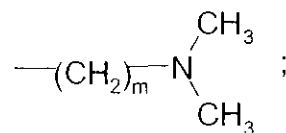
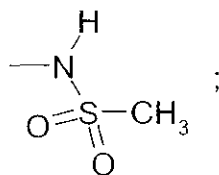
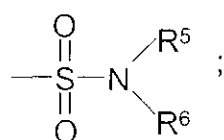
en donde R¹ es un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

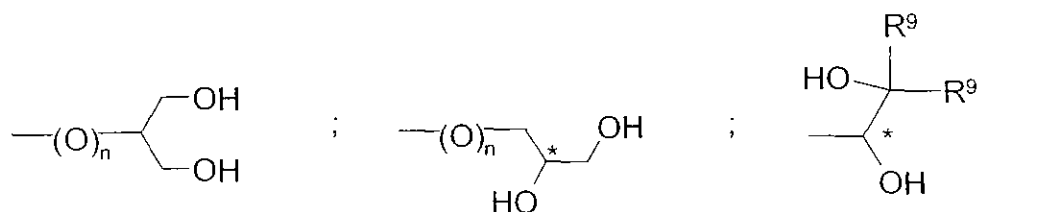
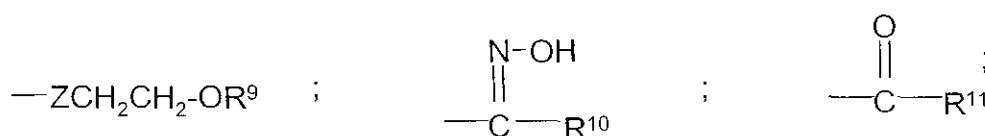
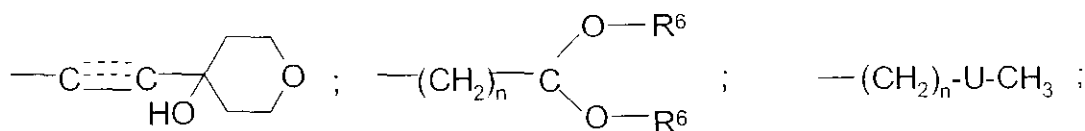
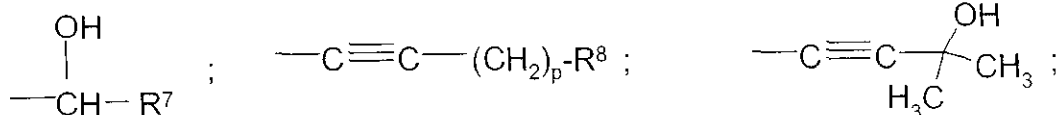
- 5 R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

R³ es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

- 10 R⁴ es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina seleccionado de





$-(\text{CH}_2)_n-\text{Q}$, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

$-(\text{CH}_2)_n-\text{V}$, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico

co que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno o azufre;

o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo;

15 R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es alquilo inferior;

R^7 es alquilo inferior, ciano, o $-C(=O)NH_2$;

R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R^9 es hidrógeno o metilo;

20 R^{10} es alquilo inferior, ciano, o $-NH_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo inferior, o $NHOH$;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

25 U es S, SO, ó SO_2 ;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
5 donde R^2 es hidrógeno o halo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde halo es cloro.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciclopentilo.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_n-U-CH_3$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es S.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que
15 se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida; y

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-
metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida.

20 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
25 N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO₂.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R^4 es $-ZCH_2CH_2-OR^9$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^4 es $-SCH_2CH_2OH$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que
5 es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-NH SO_2CH_3$.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
15 N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que
es

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que
es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
25 N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que
es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-

N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-C(=O)R^{11}$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que
5 es

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que
es

10 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que
es

15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es

$-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, que
20 es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-C(OH)R^7$.

25 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, que se selecciona de

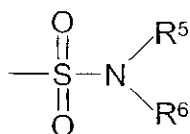
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida; y

5 N-[5-(Carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es

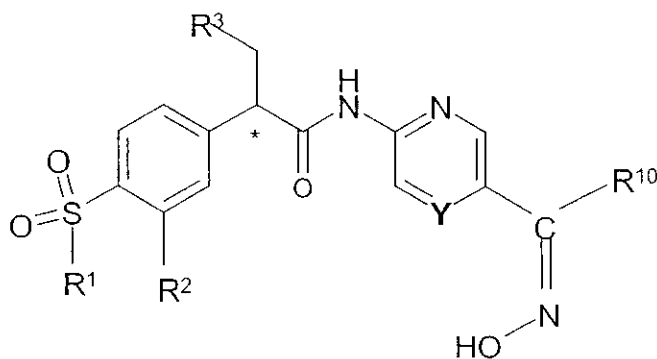


30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que
10 se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida.

15 31. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula II,



II

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R¹⁰ es metilo o -NH₂.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que

es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que

5 es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida.

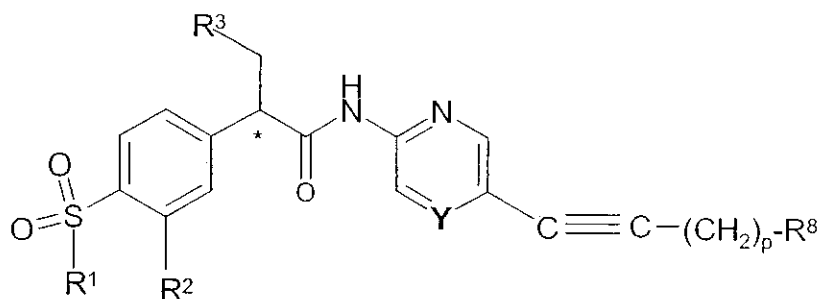
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que
es

10 3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-
pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que
es

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida.

37. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con
la fórmula III,



III

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en
donde p es 1.

20 39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en
donde R⁸ es hidroxilo o dimetilamina.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

5 41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
10 donde R⁴ se selecciona de

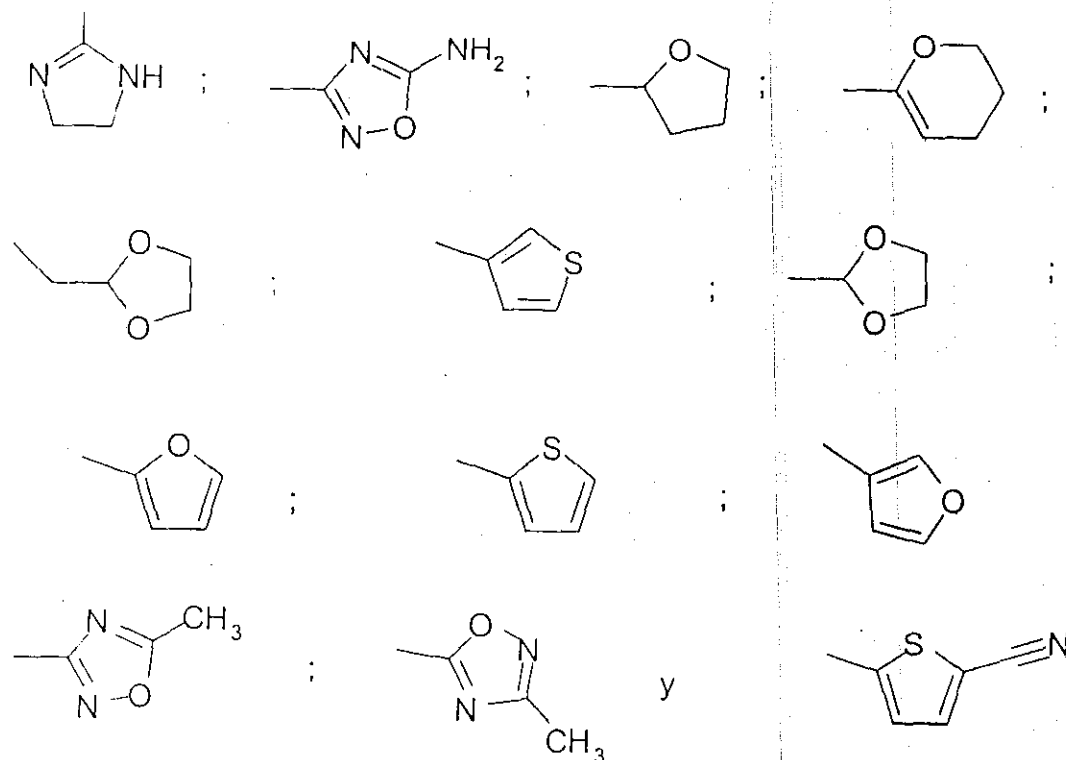
un heterociclo aromático sin sustituir de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo, con dicho heterociclo aromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o ní-
15 trógeno;

o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea
20 la de dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo.

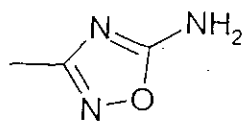
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde R⁴ es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o
25 mono-sustituido seleccionado del grupo que consiste de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R^4 es un heterociclo aromático sin sustituir o sustituido, seleccionado del grupo que consiste en:



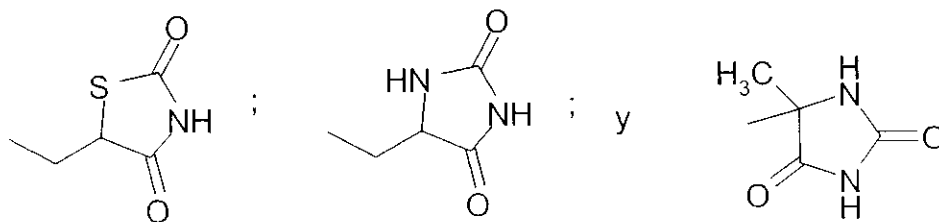
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^4 es



46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, que es

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es un heterociclo aromático sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



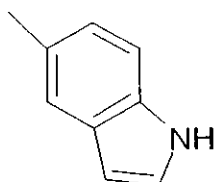
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

5 49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

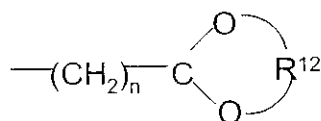
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

10 50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es un heterociclo aromático bicíclico que es



51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 es metilo o etilo.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
15 donde R^4 es



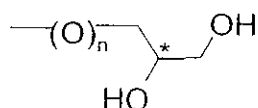
en donde R^{12} es una cadena alquilo no ramificada de 2 ó 3 átomos de carbono en donde la cadena, en combinación con

los átomos de oxígeno a los que está unida, forman un anillo de cinco o seis miembros.

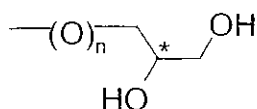
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral en el que CH_2R^3 es un sustituyente.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración R en el carbono quiral en el que CH_2R^3 es un sustituyente.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica sobre el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es

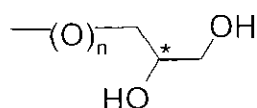


y n es 1, la configuración es

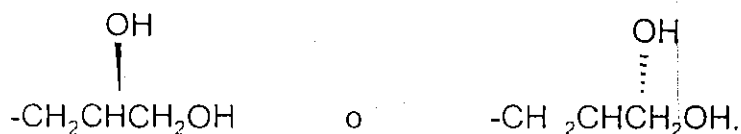


57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R^4 está en la configuración R.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es

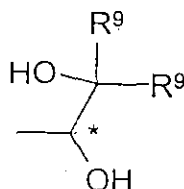


y n es cero, la configuración es

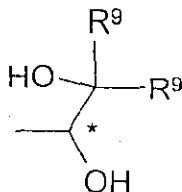


59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en donde R^4 está en la configuración R.

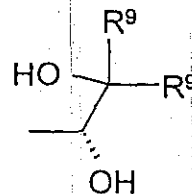
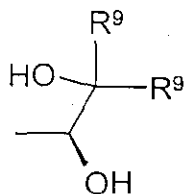
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



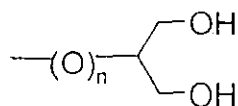
la configuración es



10

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 61, en donde R^4 está en la configuración S.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es



64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de un grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida,

5 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

10 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida,

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfinil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

N-[5-(Carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

5 Hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida,

15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-
20 propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfinilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-pirazin-2-il]-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5 (5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
(5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-
15 etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-
20 metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-
25 propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5 [5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-1(R),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-
propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-
pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-
15 propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-
metanosulfonil-3-metil)-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-
iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-
20 fenil)-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-
metanosulfonil-3-metil)-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-
hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-hidroxi- etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-hidoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-
10 propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-
propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
15 [5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-metoxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
25 [5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5 (5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

Sal del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il)-propionamida trifluoroacético,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

20 3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
25 [5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfinil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5 (5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-
2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-
propionamida;

15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-
formil-pirazin-2-il)-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-
(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-
propionamida;

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-
25 hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida, y

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéutica-
15 mente aceptable del mismo.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 donde el compuesto se selecciona de:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-
25 pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfinil-pirazin-2-il)-propionamida;

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

20 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida;

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-

hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
5 [5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-
propionamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivin-
dicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un gru-
po que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
15 [5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-
pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida, y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

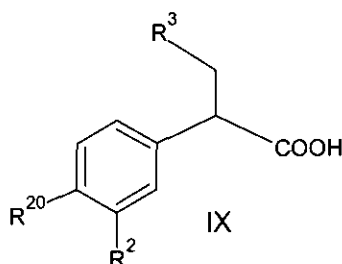
71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la rei-
25 vindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un
grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida; y

2(R) - (3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil) -3-ciclopentil-N-
[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-
propionamida; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

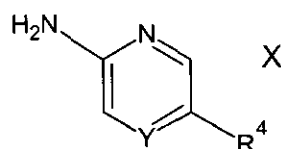
72. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67, cuyo procedimiento comprende:

(a) La reacción de un compuesto de fórmula IX



en donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior o un grupo funcional que será convertido en una alquil inferior sulfona, R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X

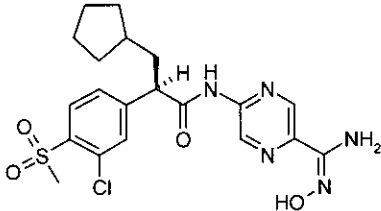
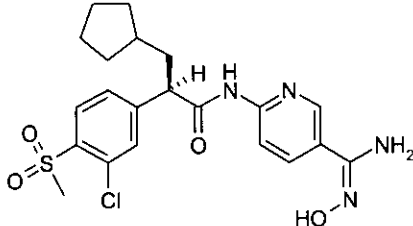
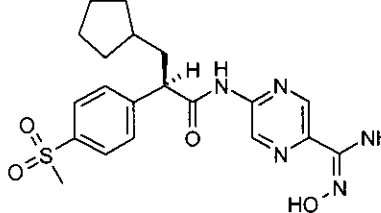
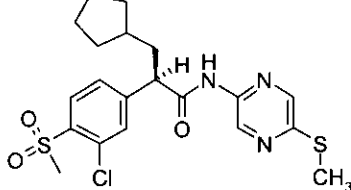
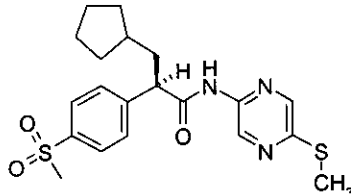
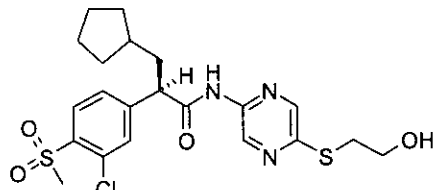
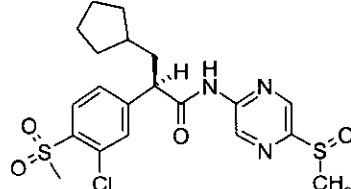


en donde Y y R^4 son tal como se definen en la reivindicación 1,

para producir un compuesto de fórmula 1 de la reivindicación 1.

F. Hoffmann La Roche, 05-054.873.

Anexo I – Actividad de los ejemplos específicos de la solicitud

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
1		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidol)-pirazin-2-il]-propionamida	0.048
2		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidol)-piridin-2-il]-propionamida	0.035
3		3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidol)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida	0.173
4		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida	0.057
5		3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida	0.225
6		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.097
7		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonil-pirazin-2-il)-propionamida	0.364

F. Hoffmann La Roche, 05-054.873.

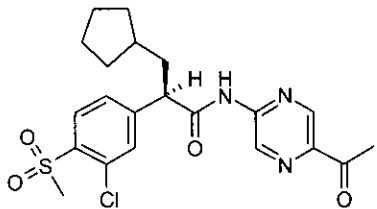
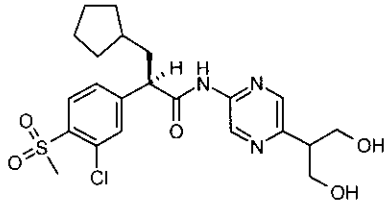
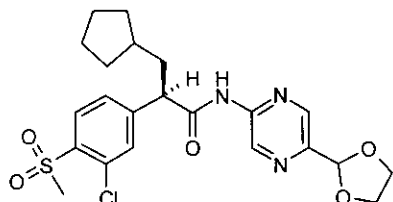
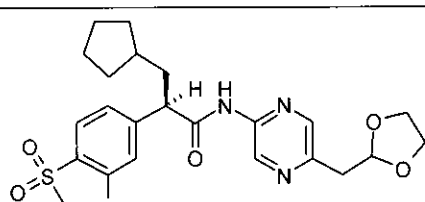
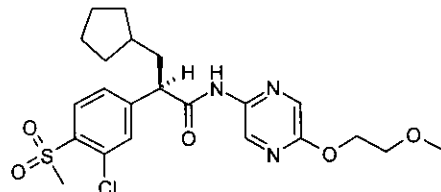
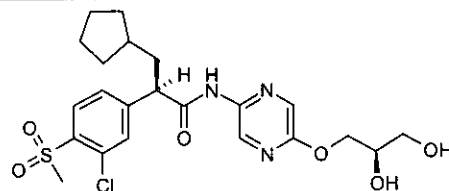
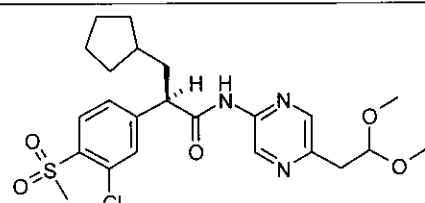
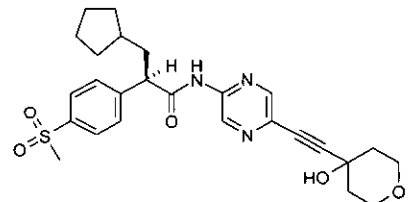
Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
8		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida	0.644
9		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida	0.377
10		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.022
11		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.110
12		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonylamino-piridin-2-il)-propionamida	0.352
13		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonylamino-pirazin-2-il)-propionamida	n.d.
14		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida	0.085
15		2(R)-(3-Cloro-4-metilsulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida	0.193

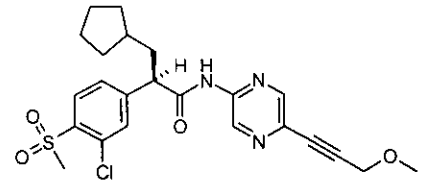
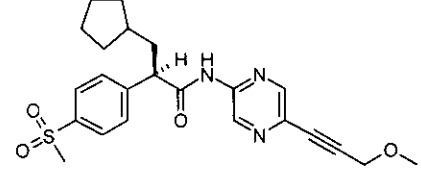
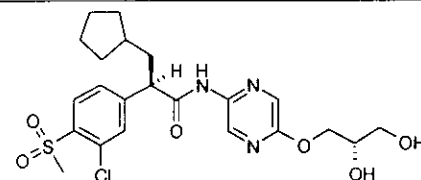
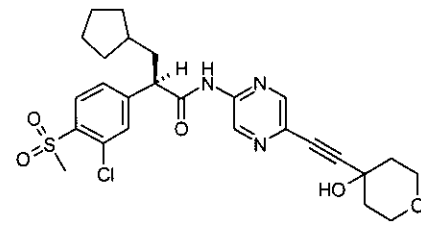
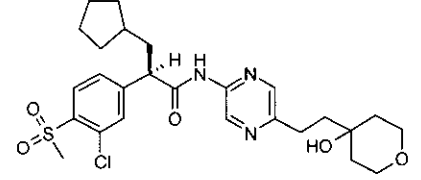
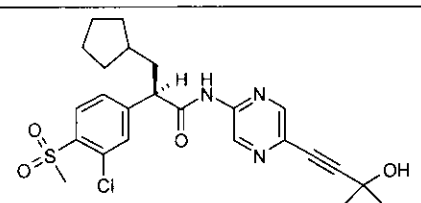
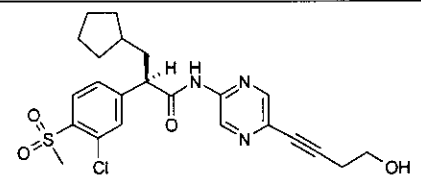
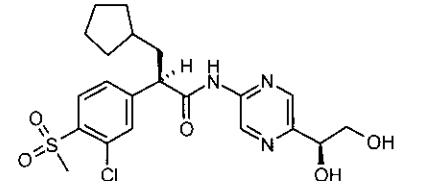
Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
16		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.370
17		N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida	0.113
18		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida	0.048
19		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.177
20		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.134
21		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida	0.270
22		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.349
23		N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida	0.204

F. Hoffmann La Roche, 05-054.873.

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
24		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.381
25		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida	0.541
26		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida	0.032
27		N-[5-(Carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida	0.72
28		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.052
29		Hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico	0.413
30		2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida	0.101

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
31		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida	0.244
32		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida	0.587
33		2-(3-Chloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida	0.21
34		3-Ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida	0.165
35		2(R)-(3-Chloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida	0.117
36		2(R)-(3-Chloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida	0.087
37		2-(3-Chloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida	0.22
38		2(R)-(3-Chloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida	0.158

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
39		N-(5-Acetil-pirazin-2-il)- 2(R)-(3-cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-propionamida	0.171
40		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi- 1-hidroximetil-etil)-pirazin- 2-il]-propionamida	n.d.
41		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-(5- [1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2- il)-propionamida	0.182
42		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-(5- [1,3]dioxolan-2-ilmetil- pirazin-2-il)-propionamida	0.106
43		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-5-(2- metoxietoxi-pirazin-2-il)- propionamida	0.295
44		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-2(R),3- dihidroxi-propoxi]-pirazin- 2-il]-propionamida	0.192
45		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonil-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(2,2- dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]- propionamida	0.137
46		3-Ciclopentil-N-5-[(4- hidroxi-tetrahidropiran-4-il- etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4- metanosulfonil-fenil)- propionamida	0.695

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
47		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.141
48		3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.807
49		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida	0.295
50		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.075
51		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.116
52		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.0565
53		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.028
54		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.235

F. Hoffmann La Roche, 05-054.873.

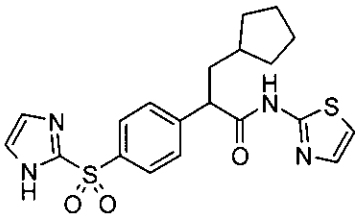
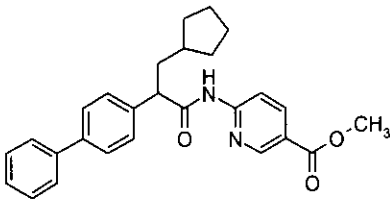
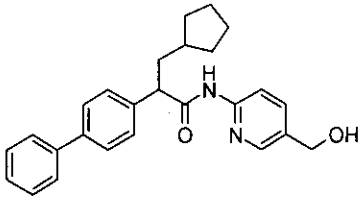
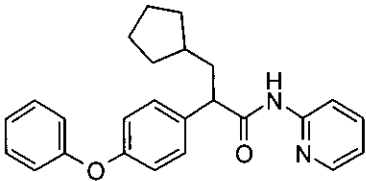
Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
55		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-pirazin-2-il]-propionamida	0.611
56		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida	0.785
57		3-Ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida	0.12
58		3-Ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida	0.549
59		3-Ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida	0.204
60		3-Ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida	2.729
61		3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.331
62		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida	0.198

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
63		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.135
64		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.477
65		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.441
66		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.257
67		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	1.001
68		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida	n.d.
69		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida	0.186
70		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(furan-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida	0.174

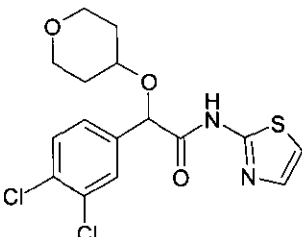
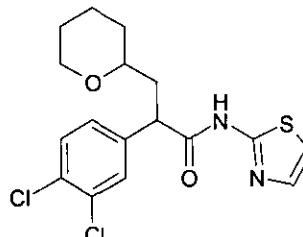
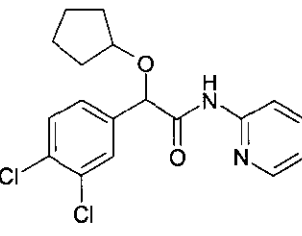
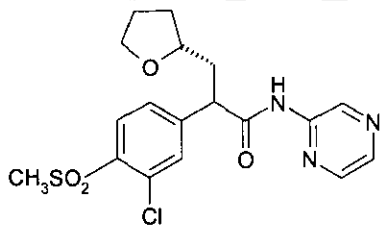
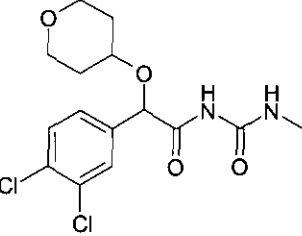
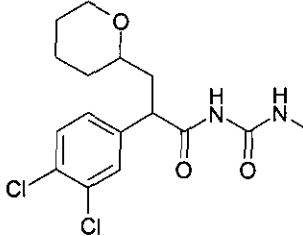
Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
71		2(R)-(3-Cloro- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(3-metoxi- fenil)-pirazin-2-il]- propionamida	0.294
72		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(2-metoxi- etilamino)-pirazin-2-il]- propionamida	0.423
73		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi- etilamino)-pirazin-2-il]- propionamida	0.375
74		2(R)-(3-Cloro- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(1H-indol- 5-il)-pirazin-2-il]- propionamida	0.06
75		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-[5-(5,6- dihidro-4H-piran-2-il)- pirazin-2-il]-propionamida	0.2095
76		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-(5-tiofen-2-il- pirazin-2-il)-propionamida	0.161
77		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il- pirazin-2-il)-propionamida	0.246
78		2(R)-(3-Cloro-4- metanosulfonyl-fenil)-3- ciclopentil-N-(5-furan-3-il- pirazin-2-il)-propionamida	0.124

Ejem plo #	Estructura	Nombre sistemático	SC1.5 (μM)
79		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida	0.232
80		Sal de la 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida del ácido trifluoroacetico	n.d.
81		2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.1955
82		2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida	0.165

Anexo II – Datos de Actividad de Compuestos de D1

Ejemplo #	Estructura	Nombre Sistemático	SC1.5 (μM)
20		3-Ciclopentil-2-[4-(1H-imidazol-2-sulfonyl)-fenil]-N-tiazol-2-il-propionamida	2
22		Ester metílico del ácido 6-(2-Bifenil-4-il-3-ciclopentil-propionilamino)-nicotínico	3
24		2-Bifenil-4-il-3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-propionamida	5.9
30A		3-Ciclopentil-2-(4-fenoxi-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida	4.7

Anexo III – Datos Comparativos con Respecto a D2

Compuestos de D2		Ejemplos comparativos donde X es CH ₂	
	SC _{1.5} (μM)		SC _{1.5} (μM)
 Ejemplo 4 de D2	7.4	 Ejemplo 4 de D2	1.05
 Ejemplo 5 de D2	24.68	 Ejemplo 5 de D2	1.22
 Ejemplo 15 de D2	49.8	 Ejemplo 15 de D2	2.1

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05-54873
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	Nº 0 8 1 8 3

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP2003/014055

Fecha de Presentación Internal.

11-12-2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 80 a 375

(como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:

Folios 376 a 400

(como se radicó inicialmente)

Folios 452 a 476

(modificación).

Folios 498 a 521

(modificación).

Prioridad:

Folio: 1

Fecha: 12-12-2002; país y número: US60/432,806.

Fecha: 24-11-2003; país y número: US60/524,531.

Respuesta del solicitante

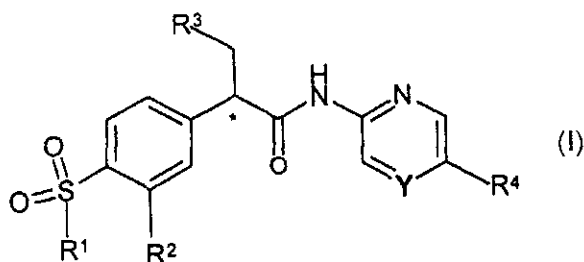
Folios: 491 a 497

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de agentes que activen la

Solución: Compuestos derivados de la fórmula (I):



IPC: A61P3/10; C07D213/75; A61K31/50.

3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 carece de concisión debido al elevado número de sustituyentes establecidos para R^4 y a su vez la gran cantidad de radicales que presentan dichos sustituyentes. El solicitante debe restringir su solicitud a aquellos compuestos sobre los que exista información en la descripción que permita evidenciar su utilidad para dar solución al problema técnico.

La expresión "alquilo inferior" de la reivindicación 1 es ambigua. El solicitante debe limitar el alcance de estos sustituyentes.

En consecuencia la reivindicación 1 no cumple con el requisito de concisión de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 12-12-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US2002/0002190	PARA-ARYL OR HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PHENYL GLUCOKINASE ACTIVATORS	3-01-2002
D2	US2002/0042512	ALPHA-ACYL-AND ALPHA-HETEROATOM-SUBSTITUTED BENZENE ACETAMIDE GLUCOKINASE ACTIVATORS	11-04-2002

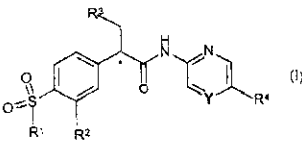
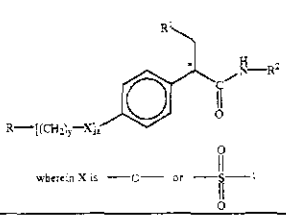
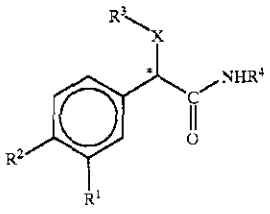
5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

D1 divulga activadores de glucoquinasa, del tipo fenil sustituidos con un anillo heterocíclico.

D2 divulga activadores de glucoquinasa, cuya estructura fundamental es heteroaril benceno acetamida

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

Características esenciales de la Solicitud	D1	D2
	US2002/0002190	US2002/0042512
		
R ¹ = alquilo inferior	NO	R ² = alquilsulfonil (pag. 1 párrafo 6)
R ² = H, halo, nitro, ciano	H (pág. 1 párrafos 5 y 6)	H, halo, nitro, ciano (pag. 1 párrafo 6)
R ³ = Cicloalquilo de 4 a 6 miembros	Cicloalquilo de 5 a 7 miembros H. (pág. 1 párrafos 5 y 6)	Cicloalquilo de 5 a 7 miembros (pag. 1 párrafo 6)
	R ² = anillo heteroaromático de 6 miembros sustituido	R ⁴ = anillo heteroaromático de seis miembros

Estado de la Técnica más cercano es D1 que divulga fenilaminas heteroaril sustituidas.

La solicitud se diferencia de D1 en que esta establece que R¹ debe ser alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono y en los significados de R⁴.

El Efecto Técnico que logra la diferencia el mismo que logra D1, ya que esta anterioridad reporta los resultados del ensayo de actividad de la glucoquinasa in vitro en donde el SC_{1.5} de los compuestos ensayados en D1 es menor o igual a 30 μM (D1 página 34 párrafo 0268; D2 página 30 párrafo 0173). Igualmente, D2 enseña compuestos benceno acetamida en los cuales el grupo sulfonil puede estar sustituido por un alquilo de cadena pequeña (pág 1, párrafo 6) con diversos sustituyentes en el anillo piridin o piperazin, en donde estos grupos también presentan valores de SC_{1.5} menores o iguales a 30 μM, lo cual demuestra que el grupo sulfonilo del anillo fenilo puede ser sustituido bien por alquilo como por fenilalquilo y que a pesar de que el grupo piridin o piperazin posea diversos sustituyentes, aún así los compuestos resultantes conservarán su actividad como activadores de la glucoquinasa. Adicionalmente, no existe información en la solicitud que permita establecer que todos estos compuestos sean una solución al problema técnico planteado.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en realizar modificaciones a la estructura que presentan D1 y D2 y obtener compuestos alternativos útiles como activadores de la glucoquinasa.

conserven la misma actividad. Por lo tanto las reivindicaciones 1 a 67 carecen de nivel inventivo.

De la misma forma las composiciones de las reivindicaciones 68 a 71 no son inventivas puesto que los compuestos que las caracterizan no son inventivos.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2002/0002190	1-71	Nivel Inventivo
D2	US2002/0042512	1-71	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se establecen las siguientes aclaraciones:

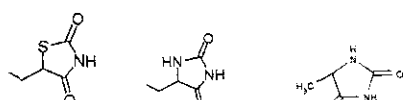
1. El solicitante presta un nuevo capítulo reivindicatorio con un total de 72 reivindicaciones contenido en los folios 498 a 521.

Luego del estudio de este documento, esta oficina establece que el mismo no implica ampliación en la materia contenida en la solicitud original, por cuanto es aceptado para el estudio de patentabilidad.

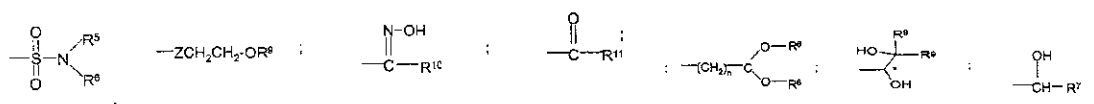
2. El solicitante argumenta que todos los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) contenidos dentro de la reivindicación 1 están completamente sustentados dentro de los 82 ejemplos específicos incluidos en la descripción de la presente solicitud y adjunta una tabla en donde cataloga los ejemplos de la descripción correspondientes a cada sustituyente R^4 .

Luego del estudio de los argumentos del solicitante y del análisis de la tabla presentada, esta oficina ratifica su objeción por falta de concisión de la reivindicación 1. Si bien el solicitante presenta ejemplos de algunos de los compuestos reclamados, esto no implica que todos los compuestos de la solicitud estén ejemplificados y tampoco existe información que permita evidenciar que todos los compuestos de la solicitud son una solución al problema técnico planteado puesto que la información de SC_{1.5} que también adjunta en su respuesta el solicitante (folio 522) no puede extrapolarse a los compuestos no ensayados.

Si bien la tabla presentada por el solicitante agrupa los ejemplos de acuerdo a los radicales R^4 , se encuentra que no todos los compuestos posibles están ejemplificados como lo afirma el solicitante, por ejemplo cuando R^4 es $-(CH_2)_n-Q$, los ejemplos 19, 20 y 68 enseñan los compuestos:



Sin embargo, de acuerdo con la definición $-(CH_2)_n-Q$, fórmula corresponde a muchos mas compuestos que los representados por estos tres ejemplos. De igual forma sucede con los sutituyentes:



$-(CH_2)_n-V$;

- Un anillo heterocíclico bicíclico de nueve a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre

Un anillo arilo de seis miembros monosustituido por un átomo de carbono del anillo, con un sustituyente seleccionado del grupo ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo.

3. El solicitante anexa una tabla argumentando que la misma muestra como todos los compuestos de invención brindan una alta activación de la glucoquinasa que se ve reflejada en valores de $SC_{1.5}$ para cada uno de dichos 82 ejemplos.

Al estudiar este documento, esta oficina encuentra que los ejemplos 13, 40, 68 y 80, no presentan valores $SC_{1.5}$. Igualmente esta oficina reconoce que los 86 compuestos de los ejemplos de la tabla adjunta poseen una ventaja en cuanto a su capacidad de activación de la glucoquinasa frente a D1 y D2; sin embargo estos ejemplos representan tan solo una porción de los compuestos reclamados. Por lo tanto, esta oficina recomienda al solicitante restringir la presente solicitud a aquellos compuestos sobre los que de forma inequívoca se pueda evidenciar una ventaja frente al estado de la técnica y que a su vez se encuentren enteramente sustentados por la descripción, ya que la información de actividad presentada por el solicitante en el anexo 1 no puede ser atribuida a los compuestos no evaluados.

4. El solicitante argumenta que solo unos pocos ejemplos de D1 poseen una sustitución con sulfonilo. Solo 12 ejemplos de D1 enseñan un anillo heteroaromático de 6 miembros el cual siempre contiene un solo átomo de nitrógeno. Según el solicitante los cambios en la solicitud de ninguna manera son evidentes a partir de las enseñanzas de D1 toda vez que dicho documento no sugiere la posible utilidad de seleccionar específicamente ciertos sutituyentes y modificar los compuestos allí resultantes en la forma que habría que hacerlo para obtener los compuestos objeto de la presente solicitud.

En cuanto a D2 el solicitante afirma que una de las principales diferencias con los compuestos enseñados por esta anterioridad se encuentra en el grupo X, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para eliminar dicho grupo polar, y reemplazarlo por un grupo metileno. Además solo unos pocos de los ejemplos específicos de D2 incluyen alquilsulfonilo como sustituyente sobre el grupo fenilo y solo 1 ejemplo contiene como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de la amida un grupo heteroaromático de 6 miembros el cual no presenta las mismas opciones de sustitución de los presentes compuestos.

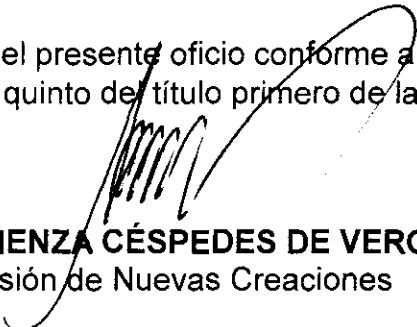
estado de la técnica previa a la solicitud. Cuando un solo documento no reúne la información contenida en la solicitud, el examinador evalúa si la información divulgada por un segundo documento contempla la faltante en el primero dando indicios al experto para llegar a la materia reclamada. En el caso de la presente solicitud, en el numeral 5 del presente documento se establece la manera como un experto en la materia podría llegar a los compuestos aquí reclamados de forma fácil y evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2 en donde se demuestra que los compuestos que comparten el núcleo fenil piridinil butanamida son activadores de la glucoquinasa y que dicha actividad parece permanecer constante a pesar de las variaciones en algunos de los sustituyentes del grupo fenil y del heteroarilo unido a la amida.

Adicionalmente las diferencias fundamentales entre D1 y la presente solicitud también fueron consideradas y se demostró cómo las enseñanzas de D2 contenían la información que le faltaba a D1 y que permitían así llegar a los compuestos de la presente solicitud en especial en lo referente a los sustituyentes del grupo sulfonilo y a los del grupo piridin o piperazin.

En consecuencia, debido a que la estructura de los compuestos reclamados en la presente solicitud es fácilmente derivable de la información contenida en D1 y D2 y a que no existe información en la misma que permita establecer que todos los compuestos reclamados posean un efecto sorprendente frente a aquellos conocidos en el estado de la técnica que ya solucionaban el problema técnico, este despacho ratifica la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
17 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.1908	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
------------------------------------	--