

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-054873- -00007-0000

Fecha: 2009-10-08 16:51:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 35

A - COLOMBIA

FUNDADA EN 1941

BO AEREO 12304

3264270 57-1-6069700

3264271 57-1-6069701

S : L L O R E D A

CALLE 72 No. 5-83 5°. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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 17 de Julio de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1908** 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 el referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador reitera su objeción con respecto a la reivindicación 1 actualmente presentada, indicando que esta: *"carece de concisión debido al elevado número de sustituyentes establecidos para R⁴ y a su vez la gran cantidad de radicales que presentan dichos sustituyentes"*.

Adicionalmente el Señor Examinador señala que la expresión *"alquilo inferior"* sería ambigua, requiriendo limitar el alcance de los sustituyentes que la contienen.

A este respecto me permito manifestar que tomando en consideración estas objeciones es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado de forma que se delimite más claramente el objeto de la invención.

En relación con estas modificaciones me permito resaltar que las mismas no constituyen de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo de manera significativa los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula I, tal como se expone a continuación:

LLORED A & CIA. S. A.

- **Reivindicación 46** (nueva reivindicación 39). Esta reivindicación se ha hecho dependiente de la reivindicación 1.
- **Reivindicación 47**. Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 48 y 49** (nuevas reivindicaciones 40 y 41). Estas reivindicaciones se han hecho dependientes de la reivindicación 1.
- **Reivindicaciones 50 a 52**. Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 53 a 72** (Nuevas reivindicaciones 42 a 61). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas. Donde ha sido necesario se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.

Con respecto a las modificaciones expuestas anteriormente me permito señalar que estas hacen que el capítulo reivindicatorio defina de manera más precisa los compuestos que son objeto de la invención, restringiendo de forma significativa el alcance de la materia a protegerse.

Ahora bien, en conexión con el capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador, en su acápite *"Respuesta a los argumentos del solicitante"* señala que aún cuando se indicó que los compuestos reclamados eran ilustrados por los ejemplos específicos consignados en la descripción, el capítulo reivindicatorio sigue careciendo de concisión, toda vez que la presentación de dichos ejemplos *"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 no puede extrapolarse a los compuestos no ensayados"*.

En este mismo sentido el Señor Examinador señala que del sustituyente Q sólo se ejemplifican 3 posibles anillos del amplio número incluido dentro de la definición brindada, al igual que para el sustituyente V y para otros de los significados de R⁴.

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del ámbito de las patentes es ampliamente aceptado que los ejemplos consignados dentro de la descripción de una solicitud son únicamente ilustrativos, y su propósito es facilitar a la persona versada en la

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos objeto de la presente solicitud y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

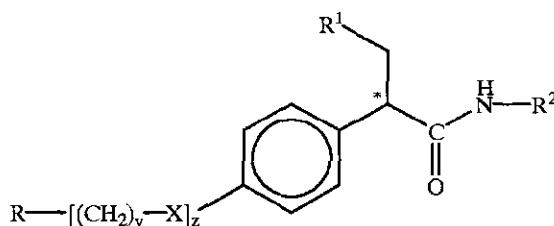
Adicionalmente, el Señor Examinador reitera su objeción con respecto a la altura inventiva de la solicitud en estudio en vista de las enseñanzas de los documentos **US2002/0002190 (D1)** y **US2002/0042512 (D2)**.

En relación con estos documentos el Señor Examinador indica que *"es evidente para el experto en la materia realizar intercambios en los radicales de la estructura que enseña D1 y D2 para lograr compuestos que conserven la misma actividad"*.

En relación con esta objeción me permito resaltar que, tal como se estableció en mi mencionado memorial de Marzo 27 de 2009, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no motivarían a la persona versada en la materia realizar una selección específica de ciertos sustituyentes sobre las fórmulas generales allí reveladas, combinarlos y modificar los compuestos así obtenidos para obtener el objeto de la presente solicitud.

4.1. **Documento US2002/0002190 (D1).**

El citado documento D1 hace referencia a fenil amidas de la fórmula general:



Tal como lo señala el Señor Examinador, las principales diferencias entre los compuestos de D1 y aquellos de la presente solicitud lo constituye el hecho que el grupo sulfonilo unido al anillo bencénico en los compuestos de la invención siempre está unido a su vez a un grupo alquilo (específicamente a un metilo, tal como se establece en la reivindicación 1 modificada), y que el anillo de piridina o pirazina unido al nitrógeno amídico en los compuestos de la invención está sustituido por una serie de grupos que no son de ninguna manera revelados o sugeridos por D1 (correspondientes a R⁴ en la solicitud en estudio).

Sin embargo, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que estas diferencias corresponden solo a un grupo limitado de compuestos revelados en D1, y que dicho documento revela un gran número de compuestos que poseen otras

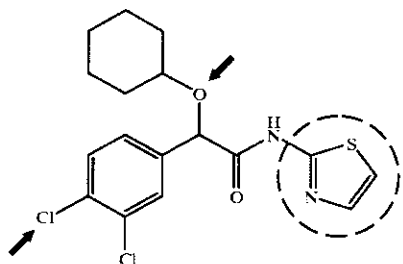
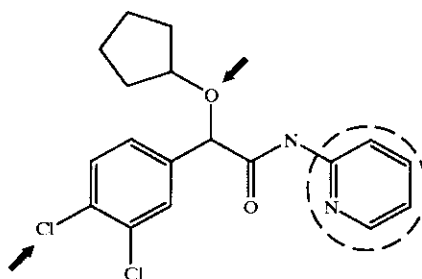
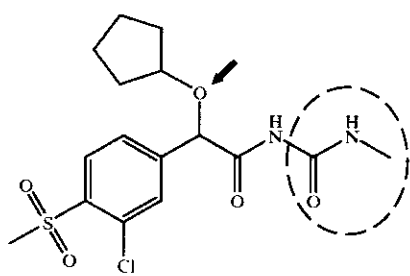
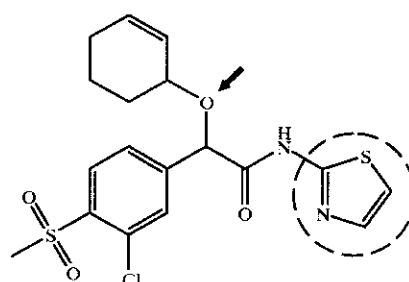
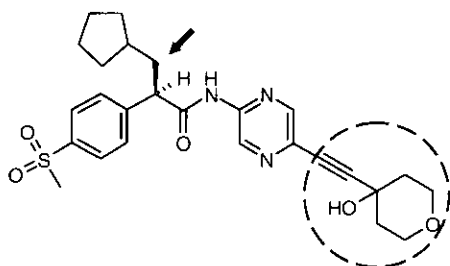
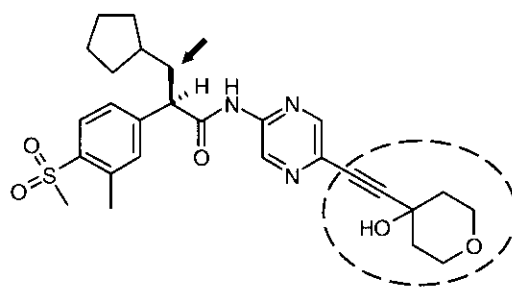
De dicha figura es claro que un gran número de los compuestos revelados en D1 poseen otro tipo de sustitución sobre la misma posición 4 del anillo bencénico, como otro grupo aromático o heteroaromático o un grupo fenoxilo. Sumado a lo anterior, muchos de los compuestos revelados en D1 no tienen ni siquiera un anillo heteroaromático unido al nitrógeno amídico, sino que poseen un grupo carboxi-amino-metilo en esta parte de la estructura (ver por ejemplo los compuestos 37 y 41 de D1).

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y aquellos que son objeto de la presente solicitud son aún más evidentes a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, que fueron discutidas en el numeral anterior de este mismo memorial. En virtud de dichas modificaciones por ejemplo el sustituyente R^1 de la fórmula (I) es definido siempre como metilo, en contraste con los compuestos de D1 que en el caso en el cual en esta sección estructural de la molécula existe un grupo sulfonilo este siempre está unido a un grupo cíclico, aromático o alifático, el cual dentro de los ejemplos específicos revelados en D1 siempre es un grupo cicloalquilo.

En este sentido me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es ampliamente aceptado que para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud este debe conducir de manera clara a la persona versada en la materia a deducir la materia reclamada en dicha solicitud. Para el caso que nos compete es evidente que el documento D1 no indica de ninguna manera la escogencia particular de sustituyentes que sería necesaria para obtener compuestos similares a los que son objeto de la solicitud en estudio, toda vez que dicho documento no sugiere de forma alguna que si se tiene un grupo metil sulfonilo en la posición 4 del anillo bencénico y un grupo piridina (o pirazina) unido al nitrógeno amídico, se obtendría una mejor actividad frente a la glucoquinasa.

Sumado a lo anterior, aún si se realizaran dicha selección específica de sustituyentes, se obtendría un compuesto que todavía difiere significativamente de aquellos que son reclamados por la solicitud en estudio, toda vez que dicho documento D1 no considera ni sugiere los posibles sustituyentes sobre el grupo piridina (o pirazina) que hacen parte de los compuestos de la invención y que son definidos en la fórmula I de la solicitud en estudio como el sustituyente R^4 .

En vista de lo anterior, es claro que el documento D1 no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

**Ejemplo 2, D2****Ejemplo 5, D2****Ejemplo 7, D2****Ejemplo 8, D2****Ejemplo 46, presente solicitud****Ejemplo 59, presente solicitud**

Consecuentemente, la persona versada en la materia no tendría ningún motivo para escoger específicamente la combinación de sustituyentes que proporciona moléculas con similitud estructural con los compuestos de la presente solicitud, máxime cuando el documento D2 no indica ni sugiere de ninguna manera que dicha combinación puede proporcionar una actividad biológica mejorada.

Adicionalmente, aún cuando se realizara dicha selección específica de sustituyentes de la fórmula general revelada en D2, para obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud la persona versada en la materia debería modificar el compuesto resultante, reemplazando el grupo polar por un puente metileno, y haciendo sustituciones sobre el anillo de piridina (o pirazina) con grupos específicos que no son de ninguna manera revelados o sugeridos por D2.

En vista de todo lo anterior es evidente que la presente invención no podría de ninguna manera ser obtenida a partir de las enseñanzas de D2, por lo que dicho

LLOREDA & CIA. S. A.

poseen otro grupo en esta sección estructural de la molécula, un carboxi-amino-metilo, y tanto en D1 como en D2 se señala que estos compuestos poseen actividad frente a glucoquinasa.

Así mismo, aún cuando la persona versada en la materia escogiera como sustituyente en la posición 4 del anillo bencénico un grupo sulfonilo (a pesar del hecho que tanto D1 como D2 consideran un amplio número de posibilidades para esta sección de la estructura), no tendría ninguna razón para seleccionar como sustituyente de este grupo específicamente un metilo, y no un anillo (aromático, heteroaromático o alifático) como el que siempre está presente en los compuestos de D1.

De igual manera, no existe ninguna motivación para que la persona versada en la materia escoja como sustituyente del carbono quiral específicamente el grupo metileno presente en los compuestos de D1 y no el grupo polar presente en las estructuras de D2.

Sumado a todo lo anterior, aún cuando la persona versada en la materia realizara la selección específica de sustituyentes de los dos documentos (es decir, escoger de D2 específicamente el sustituyente metil sulfonilo, para la posición 4 del anillo bencénico, escoger como sustituyente del átomo de nitrógeno del grupo amido un anillo heteroaromático de 6 miembros con 1 o dos nitrógenos, seleccionar el puente metileno sobre el carbono quiral como el que está incluido en D1), no obtendría los compuestos reclamados por la solicitud en estudio, toda vez que requeriría incluir dentro del anillo de piridina (o pirazina) sustituyentes como los correspondientes al grupo R^4 de los compuestos de la invención, los cuales no están revelados o sugeridos en ninguno de los documentos citados.

En este punto me permito resaltar que en vista de todo lo anterior es claro que para obtener los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona versada en la materia debería realizar una selección arbitraria de equivalencias de los sustituyentes sobre las fórmulas generales allí reveladas y posteriormente introducir grupos adicionales que no son ni siquiera considerados en dichos documentos. Este hecho demuestra claramente que la presente invención no puede ser tomada como "obvia" a partir de D1 y D2.

En conexión con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

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."

Con respecto a esta afirmación me permito muy respetuosamente resaltar que la evaluación de nivel inventivo de una solicitud debe hacerse situándose en el momento en el cual la invención no existía, tal como lo señala 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:

"Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención." ³

En este marco de ideas me permito llamar la atención al hecho que la evaluación de nivel inventivo de una solicitud no puede realizarse buscando y seleccionando dentro del arte previo las enseñanzas particulares en cada documento que puedan permitir construir la invención reclamada, a menos que dicha selección sea sugerida dentro del arte previo. Vale la pena resaltar que al ya conocer la invención es de esperarse que esta selección particular dentro de las enseñanzas del estado del arte parezca obvia, toda vez que ya se conoce que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de esta selección.

En este sentido me permito señalar que este tipo de análisis en el cual se aprovecha el conocimiento de la solución proporcionada por la invención para seleccionar partes específicas de revelaciones anteriores es conocido dentro del ámbito de las patentes como "hindsight", o análisis "Ex post facto", el cual claramente conduce a una evaluación equivocada del nivel inventivo de una solicitud.

Ahora bien, para el caso que nos ocupa, si se hace el esfuerzo intelectual señalado por el mencionado Manual Andino y la invención se enmarca en el momento en el cual fue desarrollada, claramente no puede ser obvia una selección específica de sustituyentes, y una posterior modificación que no está de ningún modo sugerida en el arte previo, máxime cuando al persona versada en la materia no podría de ninguna

³ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 78.

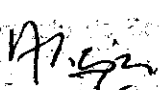
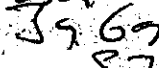
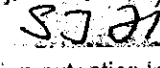
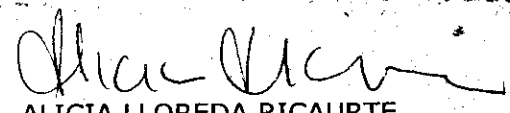
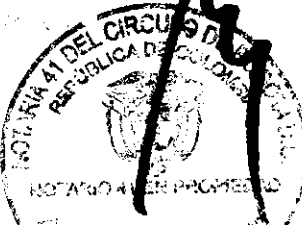
LLOREDA & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,

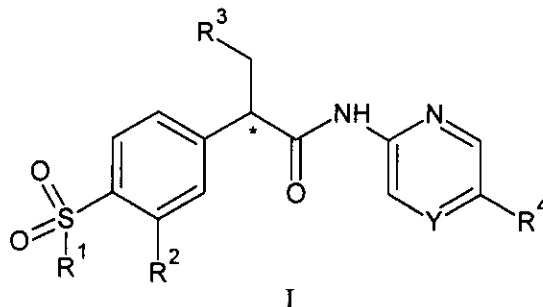

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

El Notario del Circuito de Bogotá, D.C., en fe de que
por medio de 
Identificado (s) con cédula  y tarjeta
profesional de abogado No.  del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(s) mismo en esta escrito.
(C.O. 54 C.R.C. Decreto 2282/89 mod. 36)
18 SET. 2009

ALICIA LLOREDA RICAURTE
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 Metilo;

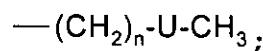
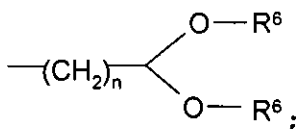
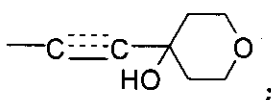
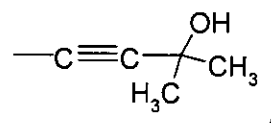
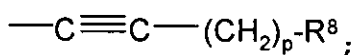
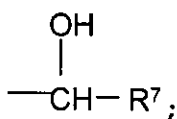
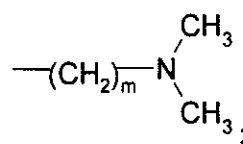
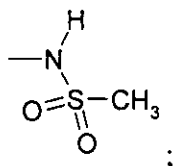
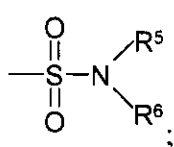
5 R² es hidrógeno, cloro o metilo;

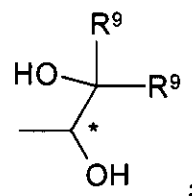
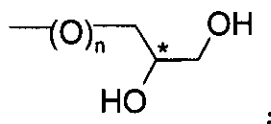
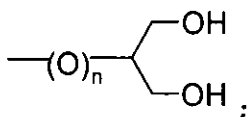
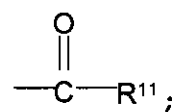
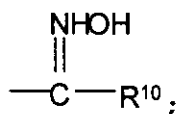
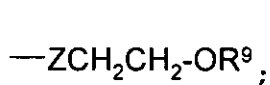
R³ es ciclopentilo;

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

R⁴ es un sustituyente en la posición 5 del anillo de

10 piridina o pirazina seleccionado de





-(CH₂)_n-Q, en donde Q es, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo o 4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo;

- 5 -(CH₂)_n-V, en donde V es 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-hidroxifenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, 5,5-dihidro-4H-piran-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-ciano-tiofen-2-ilo o 4,5-dihidro-1H-imidazo-2-ilo
- 10

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ es metilo;

R⁷ es metilo, isopropilo, ciano, o -C(=O)NH₂;

- 15 R⁸ es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamino;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es metilo, ciano, o -NH₂;

R¹¹ es hidrógeno, metilo, isopropilo, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

- 20 n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO₂;

---- 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
5 donde R^2 es hidrógeno o cloro.

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

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde U es S.

10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que
se selecciona de

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

15 3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-
metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde U es SO.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que
es

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

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde U es SO₂.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
25 donde R^4 es $-ZCH_2CH_2-OR^9$.

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

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

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

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-NHSO_2CH_3$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en
10 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-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida.

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

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

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

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

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

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

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

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 **25.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, que se selecciona de

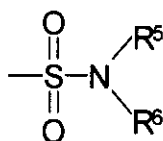
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
10 [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

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

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

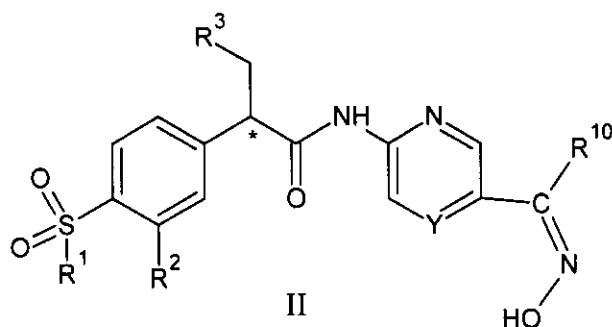


27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, que se selecciona de

20 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.

28. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la
5 fórmula II,



29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en
donde R^{10} es metilo o $-NH_2$.

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

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

15 31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que
es

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

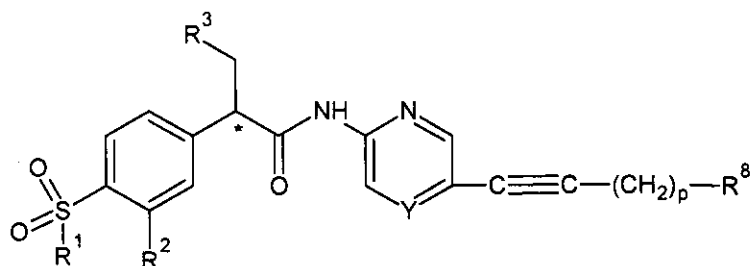
20 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que
es

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

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que es

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

5 **34.** El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula III,



III

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde p es 1.

10 **36.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde R⁸ es hidroxilo o dimetilamino.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, que es

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, que es

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

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

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, que es

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

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, que es

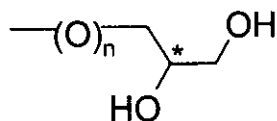
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-
[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-
15 propionamida.

42. 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.

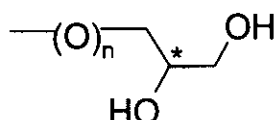
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que
20 está en la configuración R en el carbono quiral en el que $-\text{CH}_2\text{R}^3$ es un sustituyente.

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

R⁴ es

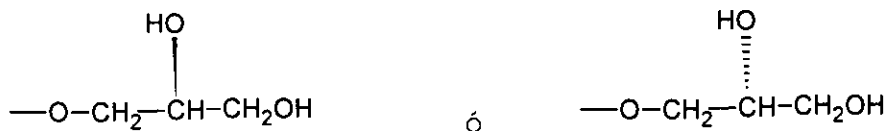


45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R⁴ es



5

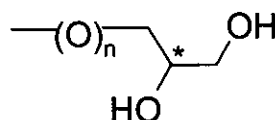
y n es 1, la configuración es



46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en donde R⁴ está en la configuración R.

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

10



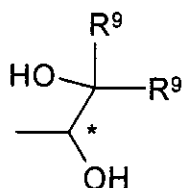
y n es cero, la configuración es



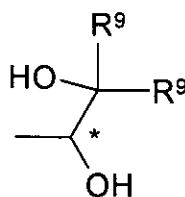
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, en donde R^4 está en la configuración R.

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

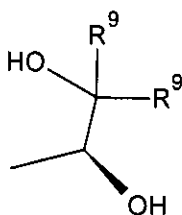
5 es



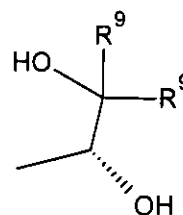
50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



10 la configuración es

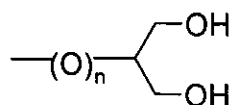


ó



51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, en donde R^4 está en la configuración S.

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



53. 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-
15 (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-
20 (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,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-
15 (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-hidroxi-metil-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-il-metil-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-(1-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-[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-[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-

10 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.

54. 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;

20 3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-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;

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-(2)-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.

55. 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.

56. 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.

57. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 56 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

58. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57 donde el compuesto se selecciona de:

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

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

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;

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

5 [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;

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

15 [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;

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

25 (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.

59. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, en donde el compuesto se selecciona de un grupo 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.

60. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, 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

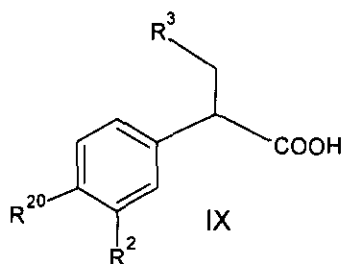
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

61. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 56, cuyo procedimiento comprende:

(a) La reacción de un compuesto de fórmula IX

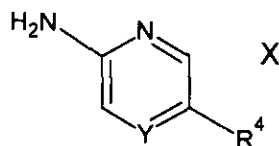
10



15 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;

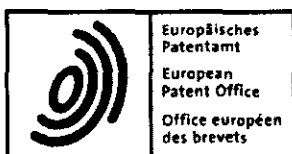
con un compuesto de fórmula X

20



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

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



Guidelines for Examination in the European Patent Office

Published by the European Patent Office

Published by the European Patent Office
Directorate Patent Law 5.2.1
D-80298 Munich
Tel.: (+49-89) 2399-5116
Fax: (+49-89) 2399-5153
patentlaw@epo.org
<http://www.epo.org>

Printed by:
European Patent Office, Munich
Printed in Germany
© European Patent Office
ISBN 3-89605-091-5



particular embodiment of the invention is set out in the dependent claim will then be sufficient.

When there is doubt, however, as to whether certain details are necessary, the examiner should not insist on their excision. It is not necessary, moreover, that the invention be presented explicitly in problem-and-solution form. Any advantageous effects which the applicant considers the invention to have in relation to the prior art should be stated, but this should not be done in such a way as to disparage any particular prior product or process. Furthermore, neither the prior art nor the applicant's invention should be referred to in a manner likely to mislead. This might be done e.g. by an ambiguous presentation which gives the impression that the prior art had solved less of the problem than was actually the case. Fair comment as referred to in II, 7.3 is, however, permitted. Regarding amendment to, or addition of, a statement of problem, see VI, 5.3.7.

4.6 Rule 42(1)(c) vs. Art. 52(1)

Rule 42(1)(c)

If it is decided that an independent claim defines a patentable invention within the meaning of Art. 52(1), it must be possible to derive a technical problem from the application. In this case the requirement of Rule 42(1)(c) is fulfilled (see T 26/81, OJ 6/1982, 211).

4.7 Drawings

Rule 42(1)(d)

If drawings are included they should first be briefly described, in a manner such as: "Figure 1 is a plan view of the transformer housing; Figure 2 is a side elevation of the housing; Figure 3 is an end elevation looking in the direction of the arrow X of Figure 2; Figure 4 is a cross-section taken through AA of Figure 1." When it is necessary to refer in the description to elements of the drawings, the name of the element should be referred to as well as its number, i.e. the reference should not be in the form: "3 is connected to 5 via 4" but, "resistor 3 is connected to capacitor 5 via switch 4".

4.8 Reference signs

Rule 46(2)(i)

The description and drawings should be consistent with one another, especially in the matter of reference numbers and other signs, and each number or sign must be explained. However, where as a result of amendments to the description whole passages are deleted, it may be tedious to delete all superfluous references from the drawings and in such a case the examiner should not pursue an objection under Rule 46(2)(i), as to consistency, too rigorously. The reverse situation should never occur, i.e. all reference numbers or signs used in the description or claims must also appear on the drawings.

4.9 Sufficiency of disclosure

Rule 42(1)(e)
Art. 83

A detailed description of at least one way of carrying out the invention must be given. Since the application is addressed to the person skilled in the art, it is neither necessary nor desirable that details of well-known ancillary features should be given, but the description must disclose any feature essential for carrying out the invention in sufficient detail to render it apparent to the skilled person how to put the invention into practice. A single example may suffice, but where the claims cover a broad field, the application should not usually be regarded as satisfying the requirements of Art. 83 unless the description gives a number of examples or describes alternative embodiments or variations extending over the area protected

by the claims. However, regard must be had to the facts of the particular case. There are some instances where even a very broad field is sufficiently exemplified by a limited number of examples or even one example (see also III, 6.3). In these latter cases the application must contain, in addition to the examples, sufficient information to allow the person skilled in the art, using his common general knowledge, to perform the invention over the whole area claimed without undue burden and without needing inventive skill (see T 727/95, OJ 1/2001, 1). If the Examining Division is able to make out a reasoned case that the application lacks sufficient disclosure, the onus of establishing that the invention may be performed and repeated over substantially the whole of the claimed range lies with the applicant (see VI, 2.3).

==
==

For the requirements of Art. 83 and of Rule 42(1)(c) and (e) to be fully satisfied, it is necessary that the invention is described not only in terms of its structure but also in terms of its function, unless the functions of the various parts are immediately apparent. Indeed in some technical fields (e.g. computers), a clear description of function may be much more appropriate than an over-detailed description of structure.

Art. 83
Rule 42(1)(c), (e)

4.10 Art. 83 vs. Art. 123(2)

==

==

It is the responsibility of the applicant to ensure that he supplies, on filing his application, a sufficient disclosure, i.e. one that meets the requirements of Art. 83 in respect of the invention as claimed in all of the claims. If the claims define the invention, or a feature thereof, in terms of parameters (see III, 4.11), the application as filed must include a clear description of the methods used to determine the parameter values, unless a person skilled in the art would know what method to use or unless all methods would yield the same result (see III, 4.18). If the disclosure is seriously insufficient, such a deficiency cannot be cured subsequently by adding further examples or features without offending against Art. 123(2), which requires that amendments may not result in the introduction of subject-matter which extends beyond the content of the application as filed (see VI, 5.3). Therefore, in such circumstances, the application must normally be refused. If, however, the deficiency arises only in respect of some embodiments of the invention and not others, it could be remedied by restricting the claims to correspond to the sufficiently described embodiments only, the description of the remaining embodiments being deleted.

Art. 83
Art. 123(2)

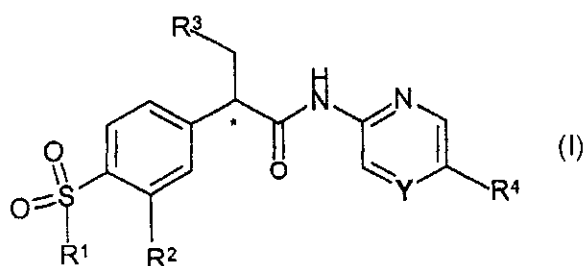
4.11 Insufficient disclosure

Occasionally applications are filed in which there is a fundamental insufficiency in the invention in the sense that it cannot be carried out by a person skilled in the art; there is then a failure to satisfy the requirements of Art. 83 which is essentially irreparable. Two instances deserve special mention. The first is where the successful performance of the invention is dependent on chance. That is to say, the skilled person, in following the instructions for carrying out the invention, finds either that the alleged results of the invention are unrepeatable or that success in obtaining these results is achieved in a totally unreliable way. An example where this may arise is a microbiological process involving mutations. Such a case should be distinguished from one where repeated success is assured even though accompanied by a proportion of failures, as can arise e.g. in the manufacture of small magnetic cores or electronic components. In this latter case, provided the satisfactory parts can be readily sorted by a non-destructive testing procedure, no objection arises under Art. 83. The second instance is where successful performance of the invention is inherently impossible

Art. 83

Concepto Técnico No. 3289

Solución: Compuestos derivados de la fórmula (I):



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

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio contenido en los folios 549 a 571 sí cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud sí cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f)

Las reivindicaciones no se catalogan dentro de ninguno de los numerales del artículo 15, por lo cual las reivindicaciones si son invenciones.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de la solicitud no se encuentra dentro del alcance de las excepciones de patentabilidad por lo cual las reivindicaciones si son patentables.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las las reivindicaciones no se refiere a usos ni segundos usos.

8. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

La solicitud no presenta oposiciones.

9. 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

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 549 a 571), con un total de 61 reivindicaciones. Luego del estudio de este documento esta oficina establece que el mismo no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud original, y por lo tanto es aceptado para el estudio de patentabilidad.

El solicitante argumenta que el capítulo reivindicatorio define de manera más precisa los compuestos que son objeto de la invención, restringiendo de forma significativa el alcance de la materia a protegerse.

Esta oficina encuentra que el capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de condición y ha sido limitado a compuestos soportados en la descripción.

El solicitante expresa que "...los ejemplos de la descripción son únicamente ilustrativos...los 82 ejemplos proporcionados en la descripción de la solicitud en estudio son suficientes para que una persona versada en la materia pueda entender la invención y reproducirla, sin necesidad de que todos y cada uno de los compuestos cubiertos por el alcance de la solicitud sean específicamente revelados".

Este despacho encuentra que debido a la restricción realizada por el solicitante al capítulo reivindicatorio, los ejemplos de ensayo son ahora representativos del alcance de la solicitud y pueden considerarse ilustrativos de la materia actualmente reclamada.

El señor solicitante indica que "...estas diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y aquellos que son objeto de la presente solicitud son aún mas evidentes a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio... Consecuentemente, la persona versada en la materia no tendría ningún motivo para escoger específicamente la combinación de sustituyentes que proporciona moléculas con similitud estructural con los compuestos de la presente solicitud,..."

Esta oficina encuentra que a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio contenido en los folios 549 a 571, el experto en la materia no podría derivar de manera evidente la materia actualmente reclamada a partir de la información contenida en D1 y D2, debido a la complejidad del sustituyente R⁴ cuyo significado en la presente solicitud no es sugerido por las anterioridades.

Argumenta el solicitante que "...en vista de todo lo anterior es claro que para obtener los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona versada en la materia debería realizar una selección arbitraria de equivalencias de los sustituyentes sobre las fórmulas generales allí reveladas...De esta forma es evidente el nivel inventivo que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte mas próximo"

Esta oficina encuentra que los argumentos presentados por el solicitante y la restricción realizada al capítulo reivindicatorio, permiten reconocer el Nivel Inventivo de la solicitud reclamada en los folios 549 a 571.

11. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención contenida en las reivindicaciones 1 a 61. En conclusión la invención es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 61 se refieren a derivados de piridin o pirazin-5-sustituidos útiles como activadores de la glucoquinasa. No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 9, documento alguno que afecte el nivel inventivo de dichas reivindicaciones, puesto que las anterioridades no sugieren que compuestos con los significados aquí reclamados para R⁴ puedan ser útiles para el tratamiento de la hiperglucemia. En consecuencia la invención tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

12.1 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La invención contenida en las reivindicaciones 1 a 61 sí tiene Aplicación Industrial.

13 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 61 (folios: 549 a 571).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.3289	EXAMINADOR TECNICO Código No.202073
------------------------------------	---