

Clarke, M
COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-007013- -00006-0000

Fecha: 2009-09-09 15:04:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

2902/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06.007.013**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARTIS AG**, según lo acredita el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6835 notificado por fijación en lista el 12 de junio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1665, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones necesarias para subsanar las objeciones presentadas por esa oficina a la claridad y la unidad de invención de la presente solicitud.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la solicitud, argumentando que las reivindicaciones son demasiado amplias debido al número de sustituyentes y variables que cubren. Por tal motivo, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 28 reivindicaciones en el cual se limita el alcance de la invención al reducir el número de posible sustituyentes y variables, para ajustarlos a los compuestos ejemplificados de acuerdo con lo sugerido por el examinador.

De otro lado, también se corrige el capítulo reivindicatorio para eliminar “derivado farmacéuticamente aceptable” y “profarmaco”, sustituyéndolos por “sal farmacéuticamente aceptable”. El técnico con habilidad en la materia

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

reconocerá que las sales farmacéuticamente aceptables poseen todas una característica común y son de naturaleza específica y limitada. Así mismo, se eliminan las dependencias múltiples y se elimina las reivindicaciones 125 y 126.

Más aún, con las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, el solicitante considera que el mismo se encuentra plenamente sustentado por la descripción. Del mismo modo, el solicitante elimina las reivindicaciones 106, 107 y 120 de acuerdo a lo sugerido por el examinador.

3. Unidad de Invención

El examinador objeta la unidad de la invención, argumentando que la reivindicación 108 reclama un paquete que comprende otros objetos que no guardan ninguna relación con el objeto de la invención. Por tal motivo, el solicitante elimina dicha reivindicación.

4. Reivindicaciones de Uso

El examinador objeta la reivindicación 127 por tratarse de una reivindicación de uso, con el fin de subsanar la objeción el solicitante elimina dicha reivindicación.

5. Excepciones a la Patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 109-119, 121, 122, 128 y 129 por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina dichas reivindicaciones.

6. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo reportado por las anterioridades D1 y D2, argumentando que la única diferencia entre la solicitud y D1 es la presencia de $-C(O)NR^{80}R^{81}$ en el anillo B de la presente solicitud. El examinador asevera que la sustitución de $C(O)OH$ en D1 por $C(O)NR^{80}R^{81}$ de la invención no presenta ningún efecto inesperado o sorprendente ya que la molécula mantiene su actividad biológica a pesar de la sustitución. Por lo tanto, la anterioridad D1 afecta la altura inventiva de las reivindicaciones 1-105, 125 y 126.

De igual manera, prosigue el examinador, la anterioridad D2 ya enseñaba composiciones que contienen un compuesto de fórmula I inhibidor de cinasa en combinación con uno o más agentes terapéuticos como inmunosupresores, agentes anti-TNF α , inhibidores de tirosinquinasa como leflunimoda, agentes antirreumáticos como metotrexato, sulfasalazina, entre otros grupos y fármacos

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

mencionados. Considerando lo anterior y el hecho que la solicitud no presenta ningún tipo de resultado que demuestre una ventaja o efecto sorprendente al combinar los compuestos de la solicitud con otros agentes terapéuticos, la anterioridad D2 afecta el nivel inventivo de las composiciones de la reivindicación 120.

Finalmente, el examinador argumenta que las reivindicaciones 123 y 124 carecen de nivel inventivo porque la anterioridad D1 procesos para obtener compuestos similares a los de la presente solicitud con una ligera variación en el anillo B. En vista de lo anterior, el solicitante quisiera hacer las siguientes aclaraciones.

En primer lugar, el solicitante considera [que [el nuevo capítulo reivindicatorio permite establecer de manera más clara que existen diferencias adicionales entre los compuestos de la presente solicitud y los de la anterioridad,] diferencias que van más allá de un sustituyente en el anillo B. A simple vista, [la presencia de un heteroarilo adicional en el anillo D no incorporado o divulgado por D1] puede parecer banal, pero la verdad es que, como bien lo sabe cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia, los inhibidores son especies químicas muy sensibles y cualquier cambio en su estructura o composición puede afectar de manera impredecible su desempeño, llegando incluso a anularlo completamente ya que no podría unirse a los sitios activos de la molécula que esta tratando de inhibir. Las diferencias estructurales en un inhibidor no pueden analizarse fuera del contexto de su actividad biológica.

De igual manera, el solicitante no comparte la opinión del examinador relacionada con la bioequivalencia del sustituyente $C(O)OH$ de D1 y $C(O)NR^{80}R^{81}$ de la presente solicitud. En contraste con el grupo $C(O)OH$ de D1, el sustituyente $C(O)NR^{80}R^{81}$ no puede disociarse para formar una sal $C(O)O^-$, por lo que no existe tal bioequivalencia.

En cuanto a la anterioridad D2, los compuestos allí divulgados carecen totalmente de un anillo B que sea imidazol o pirazol y el anillo D no esta presente, cosa que es perfectamente clara para cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia.

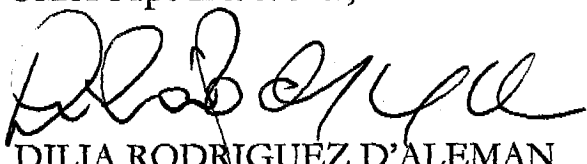
Puesto que las reivindicaciones de método de obtención fueron eliminadas, las objeciones relacionadas con las mismas han sido subsanadas. En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención, patentabilidad y altura inventiva respecto a los compuestos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

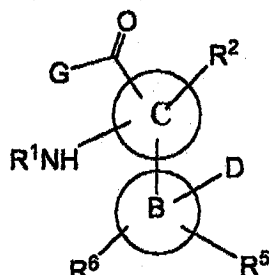
Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

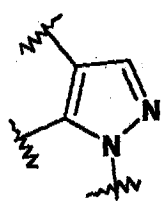
R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, en donde los hasta dos sustituyentes se seleccionan de $-OR$ con R =alquilo y fenilo, 3-clorobenzoilaminocarbonilmetoxi, o heterocicliloxi opcionalmente sustituido en donde [heterocíclico significa un radical cíclico no aromático de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual uno o dos de los átomos del anillo son N y los átomos restantes son C y los hasta dos sustituyentes se seleccionan de $-COOR$ en donde R el alquilo;]

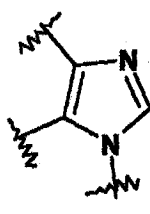
G es fenilo, piridilo, cilcohexilo, ciclopentilo o bencilo y está sustituido con R^3 y R^4 , con la condición que el anillo de piridilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo, ó G es OR^{83} ó $NR^{80}R^{81}$;

B es fenilo;

C es un anillo de pirazol o imidazol de fórmula:



o



respectivamente,

en donde el enlace superior se une al $G-C(=O)$, el enlace inferior se une al anillo B y el enlace del medio se une a R^1NH ;

D es heteroarilo, lo cual significa un radical anular (monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos que contiene uno, dos o tres heteroátomos N, los átomos restantes en el anillo son C, ó $-C(O)NR^{80x}R^{81x}$ en donde R^{80x} y R^{81x} son hidrógeno, alcoxi o cicloalquilo que contiene un anillo de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R^{80} y R^{81} es independientemente hidrógeno, alquilo, [cicloalquilo que es un sistema de hidrocarburo cíclico con 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos por anillo el cual puede adicionalmente fusionarse con un anillo carbocíclico de C3-C7] y el cual está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, etinilciclohexilo, metoxibencilo, bencilo, 3-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, ciclohexilmetilo, 3,4-diclorobencilo, 3-trifluorometilbencilo, fluorobencilo, N-etil-2-piridinilmetilo, metilbencilo, piridilmetilo, morfoliniletilo, 1-ciclohexiletilo, 1-feniletilo o 2-piridiniletilo;

R^{83} es hidrógeno o alquilo o [cicloalquilo el cual es un anillo de hidrocarburo aromático con 3 a 7 átomos de carbono];

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (a) amino, alquilamino, o dialquilamino;
- (b) heterociclilo opcionalmente sustituido el cual es un radical cíclico no aromático de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N y O, los átomos restantes en el anillo son C, en donde los sustituyentes pueden ser uno o dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;
- (c) heteroarilo opcionalmente sustituido el cual es un radical monocíclico de 5 a 10 átomos en el anillo con uno, dos o tres átomos del anillo seleccionados de N y O, los átomos restantes son C, donde los sustituyentes pueden ser dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;
- (d) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido en donde el heterociclilo es un radical cíclico no aromático de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N y O, los átomos restantes en el anillo son C, en donde los sustituyentes pueden ser uno o dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;
- (e) morfolino-, piperidino-, pirrolidino-, o S,S-dioxotiomorfolin-alcoxi opcionalmente sustituido con alquilo;
- (f) $-Y-(\text{alquileo})-R^9$, en donde Y es $-O-$, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, el cual es un radical monocíclico de 5 a 10 átomos en el anillo con uno, dos o tres átomos del anillo seleccionados de N y O, los átomos restantes son C, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^{10}$, o $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ en donde R^{10} es alquilo y R^{12} y R^{13} son, independientemente unos de otros, hidrógeno o alquilo;
- (g) $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno o alquilo ó R^{25} y R^{26} , junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o S,S-dioxotiomorfolino;
- (h) hidrógeno;
- (i) halógeno;
- (j) ciano;
- (k) hidroxilo;
- (l) alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de fenilo, $-\text{CNR}'\text{R}''$, en donde R' y R'' juntos forman un pirrolidino o morfolino, NRR' , en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo, y $-\text{OR}$, en donde R es hidrógeno o alquilo;
- (m) $\text{C(L)}\text{R}^{40}$, en donde L es O; R^{40} es hidrógeno, OR^{55} o $\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, en donde R^{55} es hidrógeno o alquilo, R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, o cicloalquilo que contiene un anillo de 3 a 7 átomos de carbono;
- (n) alquilo o hidroxialquilo;
- (o) 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-exo-etoxi, 2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi, [(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbonil]-metoxilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-metoxilo, [2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-

metoxilo o 4-piperazinilmetilo.

- (p) ciclopropoxilo;
- (q) metilito; y
- (r) metilsulfonilo;

R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo;
- (d) alcóxilo; y
- (e) hidroxilo;

ó R³ y R⁴, que sustituyen a los átomos adyacentes sobre un anillo, forman juntos alquilendioxilo, tioalquilenoxilo, o alquilenditioxilo;

R⁵ es hidrógeno

R⁶ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno; y
- (b) alquilo;

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es OR⁸³ ó NR⁸⁰R⁸¹.

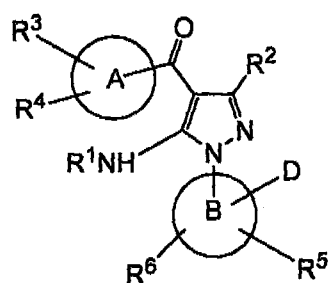
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁸⁰ y R⁸¹ son son cada uno independientemente hidrógeno, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, 3-pentilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, 1-etinil-ciclohexilo, metoxi-bencilo, bencilo, ciclopropilo, 3-clorobencilo, ciclopentilo, 2,4-dicloro-bencilo, ciclohexil-metilo, 3,4-dicloro-bencilo, 4-metil-ciclohexilo, 3-trifluoro-metil-bencilo, 4-terbutil-ciclohexilo, neopentilo, fluorobencilo, N-etil-2-pirrolidinil-metilo, metil-bencilo, piridinil-metilo, morfolinil-etilo, 1-ciclohexil-etilo, 1-fenil-etilo, ó 2-pirrolidinil-etilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es NH₂ ó NH(ciclohexilo).

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o bencilo, y está sustituido con R³ y R⁴.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es fenilo, y está sustituido con R³ y R⁴.

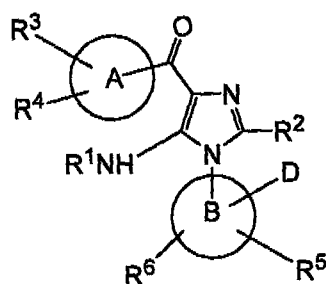
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula III:



III

el cual cae bajo la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A corresponde a G y es fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo o bencilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula VII:



VII

el cual cae bajo la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A corresponde a G y es fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo o bencilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno o un alquilo inferior.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno, metilo, propilo normal, ó 3-cloro-bencil-amino-carbonil-metoxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A es un anillo de fenilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es un anillo de fenilo.

14. El compuesto de la reivindicación 7, en donde D es 1,2,4-triazol-3-ilo.

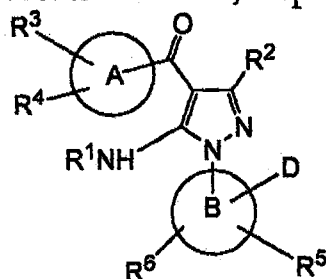
15. El compuesto de las reivindicación 7, en donde R^3 es ciano.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, tiometilo, o metansulfonilo.

17. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^3 es N-morfolinil-metilo, hidroxi-metilo, N-(2-(3-cloro-fenil)-1-etil)-amino-metilo, N-(2-morfolinil-1-etil)-amino-metilo, (3-cloro-bencil-amino)-metilo, 4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-amino]-metilo, (3-morfolin-4-il-propil-amino)-metilo, carbamoil-metoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxilo, 2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-(3-metil-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxilo, [(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-metoxilo, [2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-metoxilo, ó 4-piperizinil-metilo.

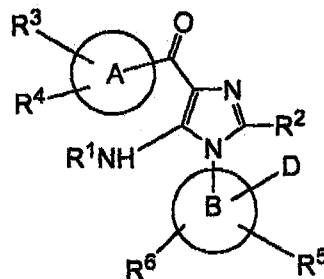
18. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^4 es hidrógeno.

19. El compuesto de la reivindicación 1, el cual tiene una de las siguientes fórmulas III o VII, respectivamente:



III

O



VII

En el cual A corresponde a G en la fórmula de la reivindicación 1, y en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno, alquilo, ó tioalquilo;

A es fenilo;

B es fenilo;

D es heteroarilo, lo que significa un radical monovalente monocíclico de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos N, los átomos restantes son C, o $-C(O)N^{R^{80x}}R^{81x}$, en donde R^{80x} y R^{81x} son hidrógeno, alcoxilo o cicloalquilo que contiene un anillo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) heterociclilo opcionalmente sustituido el cual es un anillo cíclico no aromático de 3 a 8 átomos en el anillo en donde uno o dos átomos son heteroátomos seleccionados de N y O, los átomos restantes son C, en donde los sustituyentes pueden ser uno o dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;

(c) heteroarilo opcionalmente sustituido lo que significa un radical monovalente monocíclico de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos N y O, los átomos restantes son C, en donde los sustituyentes pueden ser uno o dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;

(d) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido el cual es un anillo cíclico no aromático de 3 a 8 átomos en el anillo en donde uno o dos átomos son heteroátomos seleccionados de N y O, los átomos restantes son C, en donde los sustituyentes pueden ser uno o dos seleccionados independientemente de sustituyentes alquilo;

(e) morfolino, piperididno, pirrolidino o S,S-dioxotiomorfolino-alcoxi opcionalmente sustituidos con alquilo;

(f) $-Y-(\text{alquileno})-R^9$, en donde Y es $-O-$, y R^9 heteroarilo opcionalmente sustituido, lo que significa un radical monovalente monocíclico de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos N y O, los átomos restantes son C, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^{10}$, o $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, en donde R^{10} es alquilo y R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo;

(g) $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno o alquilo, ó R^{25} y R^{26} , junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o S,S-dioxotiomorfolino;

(h) hidrógeno;

(i) ciano

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) hidrógeno, y

(b) alquilo

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^1 y R^2 son hidrógeno, y B es fenilo.

21. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^3 está en la posición 3.

22. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^3 está en la

posición 3 y se del grupo que consiste de 2-dimetil-amino-etilo, 3-dimetil-amino-propilo, 4-dimetil-amino-butilo, 2-dimetil-amino-etil-amino, 3-dimetil-amino-propilo, hidroximetilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butilo, ó 3-hidroxi-butilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

24. El compuesto de la reivindicación 7, el cual es 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

25. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-

metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5'-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;
 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(2-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(2-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetil-benzamida;
 etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(piperazin-1-carbonil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-dimetil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[(3-cloro-bencil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-{[2-(3-cloro-fenil)-etil-amino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-amino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[(3-morfolin-4-il-propil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3,5-dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 terbutil-éster del ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico;
 3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 terbutil-éster del ácido {3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético;
 3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-benzoil-2-propil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(3-metil-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-(3-{[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-{[2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-

benzamida;

3-[5-amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-viniloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-([1,3]-oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

(2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

fenil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

biciclo-[2.2.1]-hept-2-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etinil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-[5-amino-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

4-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

indan-1-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-[5-amino-4-(piperidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 ciclohexil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ciclopropil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-cloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ciclopentil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 2,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-trifluoro-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (4-terbutil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 4-fluoro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 2-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-metil-sulfonil-benzoil-1H-imidazol;
 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metil)-oxadiazol-3-ilbenzoil]-1H-imidazol;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-[5-amino-4-(3-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
 3-{5-amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

26. El compuesto de la reivindicación 7, el cual es 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

27. El compuesto de la reivindicación 7, el cual es 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

28. Una composición farmacéutica que inhibe la cinasa p38, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 27 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado

✓ **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

ASUNTO	Radicación	06-7013
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	08276
	Folios	005

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/ US2004/020384	
Fecha de Presentación Internal.	24-06-2004		

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

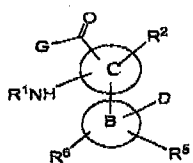
Descripción:	Folios 5-248	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 249-319	como se radicó inicialmente
	Folios 378-390	como se radicó el 09-09-2009
Prioridad:	Folio 1	US, 60/483428, 26-06-2003
		US, 60/499054, 29-08-2003
		US, 60/560481, 07-04-2004
Respuesta del solicitante	Folios 374-377	como se radicó el 09-09-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Inhibidores de quinasa p38 basados en heterociclos de 5 miembros (folio 1)

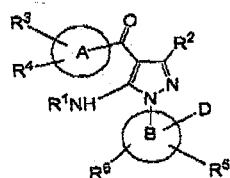
El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de un heteroarilo de 5 miembros con 2 N, como inhibidores de quinasa p38, útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por tal enzima, tal como enfermedades inflamatorias, osteoporosis, Alzheimer e insuficiencia cardiaca congestiva (folios 6 y 16-17; pág. 1, 11-12).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una composición farmacéutica que lo contiene con un portador farmacéuticamente aceptable.

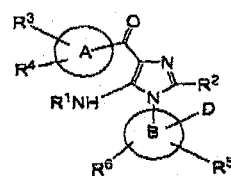


Más concretamente, un compuesto de formula III y de formula VII

08276
Mayo 2010



III



VII

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D231/38, A61K31/415, A61P29/00

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se solicita en reivindicaciones 1-27, un compuesto de fórmula según reivindicación 1, con radicales R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y variables B, C, D, G.

- Existe falta concisión por la definición de sustituyentes, en diversos radicales, con términos y expresiones generales y ambiguas como:

"alquilo, alquienilo, acilo, alcoxi, alquilitio, alquilsulfonilo, cicloalquilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, hidroxialquilo, alquilendioxilo, tioalquilenoxilo, alquilenditioxilo", entre otros, sin definir un rango de carbonos en tales sustituyentes.

"heterociclilo donde heterociclilo es un radical no aromático de 3-8 átomos, con 1-2 N y los demás son C" (en R^2).

"D es un heteroarilo monociclilo de 5-10 átomos con 1-3 N y los demás son C".

"cicloalquilo que es un sistema de hidrocarburo cíclico con 1-3 anillos de 3-7 átomos por anillo, el cual puede fusionarse con un anillo carbociclilo C3-7" (en R^{80} y R^{81}).

"cicloalquilo que es un anillo de hidrocarburo aromático con 3-7 átomos de C" (en R^{83}).

"heterociclilo que es un radical cíclico no aromático de 3-8 átomos con 1-2 de N o S y los demás son C" (en R^3 (b)).

"heteroarilo que es un radical monociclilo de 5-10 átomos con 1-3 de O o N y los demás son C" (en R^3 (c)).

"heterociclilo que es un radical cíclico no aromático de 3-8 átomos con 1-2 de N o S y los demás son C" (en R^3 (d)).

"R9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido que es un radical monociclilo de 5-10 átomos con 1-3 de O o N y los demás C" (en R^3 (f)).

Así, las anteriores ambigüedades no permiten reconocer un alcance definido de la materia reclamada; es necesario que tales términos se definan de forma concreta de acuerdo con la materia que presenta la actividad biológica señalada.

- Además, con el fin de que la materia reclamada encuentre soporte en la materia que resuelve el problema planteado, es necesario que se haga una generalización razonable de la misma de acuerdo con los radicales presentes en los compuestos que soportan la invención y que son:

B: fenilo C: pirazolilo D: triazolilo no sustituido G: fenilo

R^1 : H R^5 : H R^6 : Metilo

R^2 : H, metoxi, Benciloxi-etoxi, N-terbutiloxicarbonilo-piperidin-4-iloxi

R^3 : H; I; [1,3]dioxolan-2-ilo; 1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 2,3-dihidroxi-propoxi

R^4 : H

o R^3 y R^4 son un metilendioxilo formando con el fenilo un benzo[1,3]dioxol

- Las reivindicaciones 23-27, que reclaman compuestos específicos donde D es una amida (-CONRR) formando una benzamida con B: fenilo, están por fuera de

la delimitación realizada en la reivindicación 1 donde se definió que D es un heteroarilo; por tanto es necesario eliminar tales reivindicaciones.

Por ende, es necesario que el solicitante concrete la materia reivindicada, mediante una generalización razonable de los sustituyentes en cada radical y variable de manera acorde con los compuestos que presentan actividad como inhibidores de quinasa p38, teniendo en cuenta las observaciones arriba señaladas, de forma que permita reconocer que la materia reclamada es la que resuelve el problema técnico planteado; igualmente, es necesario realizar los cambios correspondientes en las demás reivindicaciones de acuerdo con la delimitación que se realice en la reivindicación 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 26-06-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9957101	Pyrazol derivatives as p-38 map kinase inhibitors.	11-11-1999

Anterioridad D1 en www.espacenet.com

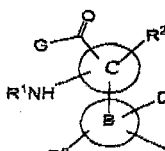
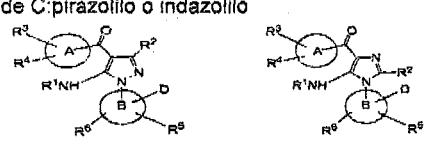
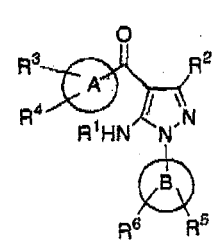
D1 se relaciona con compuestos derivados de pirazol de formula (I) como inhibidores de quinasa p-38, las composiciones farmacéuticas que los contienen, los métodos para su uso y los métodos de preparar tales compuestos (portada).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-27, un compuesto de fórmula según reivindicación 1; y en la 28 una composición farmacéutica que lo comprende con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D1
Un compuesto de formula  Concretamente, un compuesto de formula III y VII (reiv. 7 y 8) donde C:pirazóli o indazolilo  III VII Con radicales R¹-R⁶ y variables A, B y D según capítulo G (o A): fenilo Sustituido con R³ y R⁴ R¹: H R²: H, alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcoxi B: fenilo R⁶: H o alquilo R⁵: H D: heteroarilo opcionalmente sustituido (como triazolilo reivindicación 14)	Un compuesto de formula I  (I) A: arilo, preferiblemente fenilo (pág. 2 y 26) R³ y R⁴: igual a R³ y R⁴ de solicitud (pág. 2-4) R²: H, alquilo o alquiltio (pág. 2, lín 19) R¹: H (pág. 2, lín 18) B: arilo, preferiblemente fenilo (pág. 2 y 26) R⁶: H o alquilo (pág. 5, lín:19, 21) R⁵: H o heterocicliilo opcionalmente sustituido, (pág. 4, lín 34; pág. 5, lín 10)

El documento D1 revela un compuesto derivado de pirazol de formula I como inhibidor de quinasas MAP p38, como se enseña arriba en el cuadro comparativo (folios 357-360, pág. 2-5).

La solicitud se diferencia de D1 en que el anillo B: fenilo está sustituido por D: un heteroarilo (acorde con lo soportado en el ej. 7 donde D: triazolilo, único que tiene un heteroarilo en D).

El Efecto Técnico que logra tal diferencia es que el compuesto (ej. 7) también presenta actividad como inhibidor de quinasas MAP p38, siendo útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de pirazol como inhibidores de quinasas MAP p38, para ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

No obstante, D1 indica que el anillo B (fenilo) puede estar sustituido por R⁵: un heterociclilo opcionalmente sustituido, para lograr también compuestos con actividad inhibitoria de quinasas MAP p38.

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría un anillo heteroarilo (una clase de heterociclo) en el compuesto de D1, con expectativa razonable de que se mantenga la actividad biológica, para llegar así al objeto reclamado; por lo cual se considera obvia.

Así, en ausencia de datos comparativos con D1 que permitan reconocer que el compuesto reclamado tiene un efecto inesperado, la materia reivindicada (compuesto y composición) no tiene nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

- El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 378-390) enfocado en un compuesto de formula según reivindicación 1 y composición que lo contiene; eliminado las reivindicaciones de usos, métodos de tratamiento, procesos de preparación de compuestos (objetados por nivel inventivo) y composiciones con varios activos a la vez (objetadas por nivel inventivo). Capítulo que es aceptado por esta Oficina.
- En relación con la falta de claridad y concisión, el solicitante señala que *"se limita el alcance de la invención al reducir el número de posibles sustituyentes y variables, para ajustarlos a los compuestos ejemplificados"* (folio 374; pág. 1 de respuesta).

Al respecto, se aclara que si bien algunos sustituyentes y variables se han tratado de limitar, concretamente D que es un heteroarilo opcionalmente sustituido, persiste la falta de concisión por términos generales y ambiguos tal como se explica en el aparte de reivindicaciones. Siendo entonces necesario que el solicitante concrete la materia reivindicada, mediante una generalización razonable de los sustituyentes en cada radical y variable de manera acorde con los compuestos que presentan actividad como inhibidor de quinasa p38.

Además, dado que ahora D es un heteroarilo opcionalmente sustituido, se encuentra que los compuestos reclamados en las reivindicaciones 23-27 (donde D es una amida -CONRR formando una benzamida con B: fenilo) están por fuera

de tal delimitación realizada en la reivindicación 1; por tanto, es necesario eliminar tales reivindicaciones.

- En relación con el nivel inventivo, el solicitante señala que *"el nuevo capítulo reivindicatorio permite establecer de manera más clara que existen diferencias adicionales entre los compuestos de la solicitud y los de la anterioridad..."*, puesto que existe *"la presencia de un heteroarilo adicional en el anillo D no incorporado o divulgado por D1"* (folio 376: pág. 3 de respuesta)

En referencia, se encuentra que en el nuevo capítulo reivindicatorio D es un heteroarilo opcionalmente sustituido y que de acuerdo con la materia que soporta los compuestos que soportan tal invención, sólo se encuentra en el ej. 7 un compuesto donde D es un heteroarilo que es triazolilo (sin sustituir) como sustituyente del anillo B (fenilo).

Sin embargo dado que D1 indica que el anillo B (fenilo) puede estar sustituido por R⁵: un heterociclilo opcionalmente sustituido, para lograr también compuestos con actividad inhibitoria de quinasas MAP p38. Se considera, que el experto en la materia, incluiría un anillo heteroarilo (una clase de heterociclo) en el compuesto de D1, con expectativa razonable de que se mantenga la actividad biológica, para llegar así a la materia reclamada. Por tanto, en ausencia de datos comparativos con D1 que permitan reconocer que el compuesto reclamado tiene un efecto inesperado, la materia reivindicada (compuesto y composición) no tiene nivel inventivo

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9957101	1-28	Nivel inventivo

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 MAYE 2002

CONCEPTO TECNICO No. 1489	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------	---