

P-1812

SUPERINTENDENCIA DE INDUST
DIVISION DE NUEVAS CREA
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-050827- -00007-0000

Fecha: 2011-05-30 14:58:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Re: Expediente No. **07.050.827**
Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N. V.

Yo, **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 6 de abril de 2011, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 04007 notificado por fijación en lista el 2 de marzo de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 260, me permito informar lo siguiente:

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 nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 22 cláusulas, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 22 a 31 que hacían mención a un método de tratamiento.

1.2 Se especificaron y limitaron las diferentes opciones de los sustituyentes dentro de la fórmula I en la reivindicación 1.

1.3 En la nueva reivindicación 1 se especificaron los términos objetados por el señor examinador, de acuerdo con las definiciones suministradas dentro de las páginas 31 a 34 de la memoria descriptiva.

En relación con estas modificaciones, nos permitimos manifestar que las mismas no amplían en ningún sentido el alcance de la solicitud como fue originalmente presentada y se realizan con el fin atender las observaciones hechas por el señor examinador en su concepto técnico No 260.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la Solicitud

Atendiendo las observaciones del señor examinador, con la especificación realizada en la reivindicación 1 para los términos objetados, manifestamos que las objeciones de claridad quedan cabalmente superadas.

En relación con la antigua reivindicación 21, ésta se redactó de manera diferente para hacerla más clara.

3. Nivel inventivo

El señor examinador manifiesta en el folio 291 que el experto en la materia habría encontrado evidente realizar cambios sobre la molécula de D1 (WO0027820) para llegar de manera evidente a los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

En relación con los argumentos presentados por el señor examinador, atentamente nos permitimos decir que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado evidente llegar a los actuales compuestos a partir de lo mostrado en D1. De hecho, los compuestos ahora reclamados, presentan patrones de sustitución muy distintos al mostrado en la anterioridad. En especial, los sustituyentes posibles sobre el fenilo y sobre el grupo carbonilo de la amida, mostrados para los compuestos ahora reclamados marcan una gran diferencia.

En este sentido, nos permitimos decir que no existe ninguna sugerencia en D1 que motivara a la persona versada en la materia a modificar la estructura de los compuestos allí mostrados para llegar a los reclamados en la presente invención. Aún más, dicha persona no encontraría evidente realizar cambios estructurales en las moléculas de D1, dado que, en primera instancia, esta anterioridad no lo sugiere y segundo, porque la persona versada en la materia técnica sabe que las pequeñas diferencias en los compuestos pueden resultar en compuestos química y biológicamente distintos, lo cual se traduce en propiedades muy diferentes, tal como la solubilidad, el punto de fusión, el índice de refracción y el punto de ebullición, entre otros.

En este sentido, respetuosamente nos permitimos manifestar que la presente invención a la luz del nuevo juego de reivindicaciones es inventiva de acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, sobre las enseñanzas de D1, toda vez que la persona medianamente versada en la materia no habría llegado de manera evidente a los compuestos reclamados a partir de lo divulgado en dicha anterioridad sin el conocimiento de las enseñanzas de la solicitud en estudio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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).

En consecuencia, pedimos 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

Señor Superintendente,

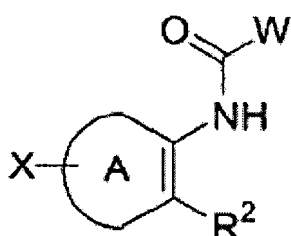

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
Nº

5

REIVINDICACIONES

1.- Los compuestos novedosos de fórmula I:

10



I

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

15

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), o 4-aminofenilo;

20

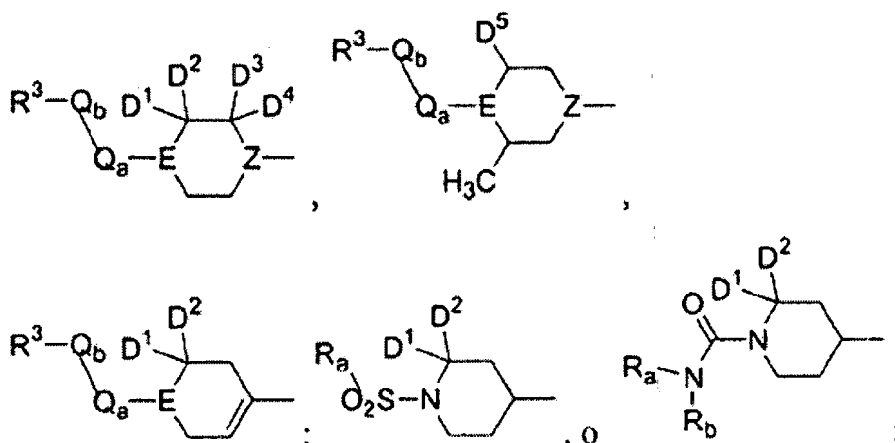
W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

25

R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo C₁₋₃, con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono;

X es

30



5

Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno;

10 D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado syn o anti;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

15 E es N, S, O, SO o SO₂,

con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente cumplidas:

-Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N;

20 -Q_a está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O);

-Q_b está ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), con la condición de que Q_b puede no ser C(O) si Q_a es C(O), y con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a Q_b es N;

25

R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, - COOH, - CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R₄, -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene al menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como un

30

5 N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi;

R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no está ausente cuando E es nitrógeno;

R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo,

10 en donde:

el término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 1 hasta 12 átomos de carbono;

el término "hidroxialquilo" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 1 hasta 6 átomos de carbono, en los cuales un átomo de hidrógeno ha sido

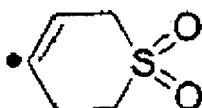
15 reemplazado con un grupo OH;

el término "hidroxialquilamino" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el cual un átomo de hidrógeno a partir de la cadena de carbono ha sido reemplazado con un grupo amino, en donde el hidrógeno es el punto de unión al resto de la molécula;

el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado

20 compuesto de 3 a 8 átomos de carbono;

el término "dihidrosulfonopiraniilo" se refiere al siguiente radical:



25 el término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo hidroxilo unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo;

el término "aminoalquilo" se refiere a al menos un grupo amino primario o secundario unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo, en donde un grupo alquilo es el punto de unión al resto de la molécula;

30 el término "alquilamino" se refiere a un amino con un sustituyente alquilo, en donde el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula;

el término "dialquilamino" se refiere a un amino con dos sustituyentes alquilo, en donde el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula;

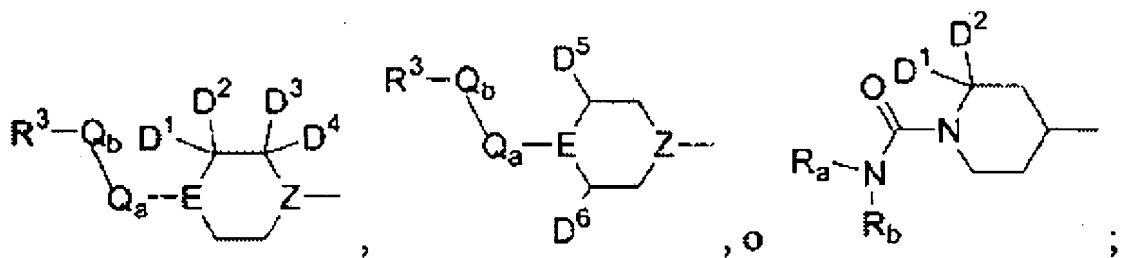
- 5 el término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, cualquier anillo de los cuales puede consistir de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido;
- 10 el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualesquiera estados de oxidación permitidos;
- el término "alcoxi" se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 1 hasta 12 átomos de carbono, unidos a un átomo de oxígeno;
- 15 el término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromático monocíclico o bicíclico que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo;
- el término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que contiene un sustituyente arilo;
- el término "sulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2R_a$, en donde R_a es hidrógeno,
- 20 alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo..

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W está sustituido con un -CN.

- 25 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es piridilo, el cual puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquil})$, $-N(\text{alquil})_2$, $-S(\text{alquil})$, $-O(\text{alquil})$, o 4-aminofenilo; W es imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-ilo), el cual puede contener un -CN; y R^2 es cicloalquilo.

5 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: W es imidazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el imidazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener un - Cl o -CN, conectado a cualquier otro carbono;

10 R² es cicloalquilo, tiofenilo, fenilo sustituido con alquilo de C₍₁₋₃₎, dihidropiranilo, y 1,1 -dioxo-tetrahidrotiopiranilo; X es



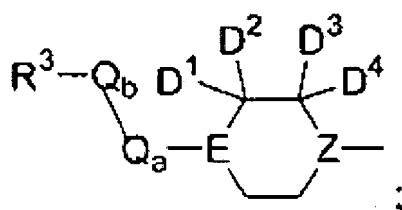
15 E es N o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente cumplidas:

-Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y

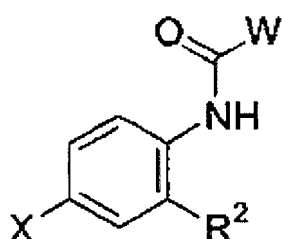
20 R³ es hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino, hidroxialquil(alquil)amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros seleccionado a partir del grupo que consiste de: piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi, R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno.

25

5 **5.-** El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: A es fenilo el cual puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, o metilo; X es



y está unido al anhidro fenilo A para al sustituyente de nitrógeno, como se ilustra en la fórmula II;



II

D³ y D⁴ son hidrógeno;

E es N o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente cumplidas: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y

20 R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y

R³ es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, piridilo, piridil N-óxido, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo;

25 R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque: A es fenilo; W es furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, o 1H-imidazol-2-ilo, cualesquiera de los cuales puede estar sustituido en los 4 ó 5 carbonos con -CN;

5 R^2 es cicloalquilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que tetrahidropiridil debe estar conectado al anillo A a través
10 de un enlace de carbono-carbono.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque: W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo; R^2 es ciclohexenilo, o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales puede estar
15 sustituido con cloro, fluoro o uno o dos grupos alquilo de $C_{(1-3)}$;

E es N, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente cumplidas: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N;

20 Z es CH.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque: W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo; Q_a es CO;

25 R^3 es hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metil imidadolilo, piridinilo, piridinil N-óxido, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo.

- 5 **9.-** Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:
- [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- 10 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-
- 15 carboxílico,
- [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 20 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-
- 25 carboxílico,
- ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,
- [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 30 [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- 5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 10 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 15 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 20 {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 25 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
- [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 30 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- 5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-
10 fenil}-piperidina-1-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del 4-ciano-
1H-imidazol-2-ácido carboxílico
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-
ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,
15 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-
ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
(2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida
20 del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-
ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
25 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-
ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-
imidazol-2-carboxílico,
[2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-
30 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- 5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida bis del
- 10 ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-en il-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 15 sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil- piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-
- 20 amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4- il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 25 [6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']ipiridinil-5-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- sal del ácido trifluoroacético [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-
- 30 enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- 5 sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexhidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 **10.-** El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

- 11.-** El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de:
- [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico,
- 20 [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1 -dioxo-hexahidro- 1 λ^6 - tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- 25 [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
- [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- [4-(1 -acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 30 [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y

- 5 [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-ácido carboxílico, y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de:

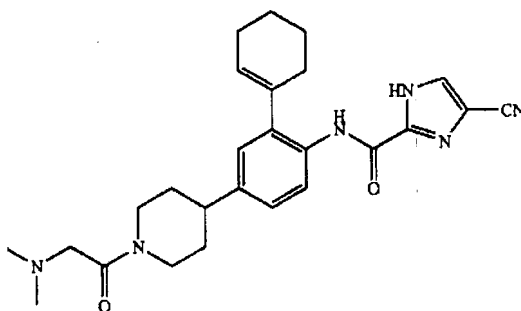
- 10 ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,
[4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
[2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-
15 imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico,
[2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
20 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-
25 ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico,
(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico,
30 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

5 {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico,
(2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,
(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano- 1H-pirrol-2-
10 carboxílico,
[2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
[4-(1 -acetil -piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-
pirrol-2-carboxílico, y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los
15 mismos.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8,
caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de:
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
20 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2- carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
25 amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-
fenil} -piperidina- 1-ácido carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-
ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-
30 ciclohex-1-enil-fenil} -piperidina-1-carboxílico,
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- 5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 10 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil- acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
- 15 [4-(1-(2-piridin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
- tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 14.- Un compuesto el cual es: {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 20



y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

- 15.- Un compuesto el cual es: {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 25

- 5 Sal del ácido trifluoroacético [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']]bipiridinil-5-il]amino del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico;
- Sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metansulfonil-ethyl)-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]]bipiridinil-5-il]amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico; y
- 10 tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

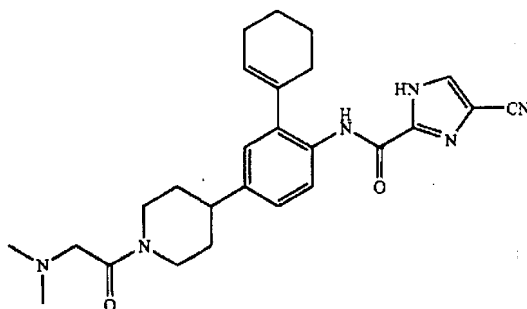
15 16.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17.- Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y desde 0.5 mg hasta 10 g de al menos un compuesto de la reivindicación 1.

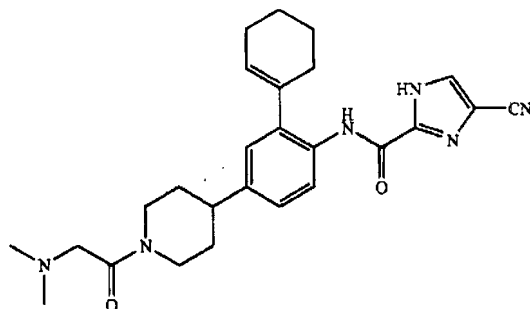
20 18.- Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque es una presentación para administración oral o parenteral.

19.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I) que es

25 de la siguiente fórmula:



- 5 20.- Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y desde 0.5 hasta 10 g de un compuesto que es de la siguiente fórmula:

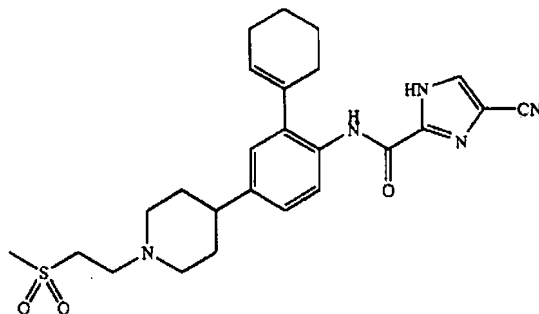


- 10 y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

21.- Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque es una presentación para administración oral o parenteral.

15

22.- Un compuesto, el cual es de la siguiente fórmula



y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20