

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026538- -00006-0000

Fecha: 2015-05-28 16:13:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA".-Clase C07C 237/22.-Expediente número 14-026.538.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 3 de marzo de 2015.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2038**, en relación con la Claridad de las Reivindicaciones y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, el cual se encuentra **conformado únicamente por las reivindicaciones 11 a 13 actualmente presentadas**. Las reivindicaciones 1 a 10 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, las **nuevas reivindicaciones 1 a 3 corresponden respectivamente a las reivindicaciones 11 a 13** actualmente presentadas.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por 3 reivindicaciones que se refieren de manera clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

4. **CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicación 1 carecería de concisión, señalando que las definiciones de términos tales como "-COalquilo", "-COarilo", "-COheteroarilo", entre otros, permiten diferentes opciones de compuestos que no encontrarían soporte en la descripción.

En ese sentido, el señor Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como sucede en las reivindicaciones 11 o 12.

Frente a la anterior objeción, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa al presente memorial, en donde como bien se detalla en el numeral 3, se ha restringido considerablemente el alcance de la reclamación a aquellos compuestos de las reivindicaciones 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 1 y 2) . En conexión con lo anterior, me permito resaltar que toda la materia objeto de reclamación **encuentra pleno sustento en el texto de la descripción.**

Consecuentemente, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente conciso y se encuentra debidamente sustentado en el texto de la descripción, por lo que supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Ahora bien, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados en la presente solicitud carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2004062657 (D1).**

A este respecto el Señor Examinador asegura que cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos en química heterocíclica, habría podido cambiar una amina por una fracción amidina o incluir un sustituyente arilo o heteroarilo, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas del mencionado documento D1, de ninguna manera pueden conducir a la estructura particular de los compuestos de la invención, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

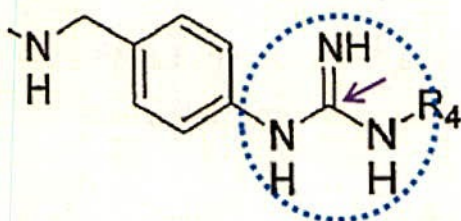
Por lo tanto, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a las enseñanzas del documento D1 atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas.

En su concepto técnico, el señor Examinador manifiesta que las diferencias entre los compuestos de la presente invención y los compuestos revelados en D1 *"no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja"*, y por tanto, considera que tales diferencias *"se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado"*.

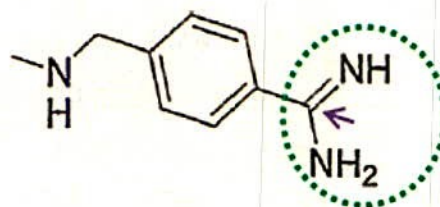
Sin embargo, tal posición es equivocada, dado que existen diferencias significativas entre los compuestos de la invención y los compuestos de D1, tanto en términos de la estructura química, como en términos de funcionalidad.

De hecho, la persona versada en la materia no consideraría esas diferencias como variaciones estructurales rutinarias. Al respecto, es importante referir que en la página 8 del documento D1 se encuentra una descripción de los compuestos de Fórmula (V), en donde $q = 0$ ó 1 . Esta fórmula abarca solamente derivados de guanidina o amidina sustituidos:

Guanidina - fenil sustituida

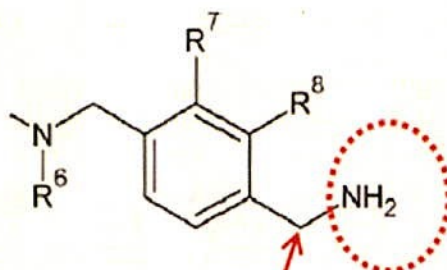


Amidina - fenil sustituida



Compuestos divulgados en D1

Ahora bien, es claro que estos grupos funcionales guanidina (círculo azul) y amidina (círculo verde) son diferentes a los compuestos de la presente solicitud, en la cual se reclaman compuestos de fórmula (I) que contienen una amina primaria no sustituida (círculo rojo), como se muestra a continuación:



Compuestos de la Presente Invención

De lo anterior, es evidente que la persona versada en la materia no habría remplazado ni el grupo guanidina ni el grupo amidina por un grupo $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ debido a que la bencilamina resultante es muy diferente en términos de estructura y funcionalidad.

Para explicar la anterior afirmación, el señor Examinador debe considerar en primer lugar que el carbono del grupo metileno (ver flecha roja) en los compuestos de la presente invención tiene una hibridación sp^3 , mientras el carbono de C=N (ver flecha morada) en los compuestos de D1 tiene una hibridación sp^2 . En este último caso, esto significa que el carbono en los grupos amidina y guanidina está conjugado con el anillo de benceno, lo cual resulta en una estructura plana. Por el contrario, el carbono sp^3 en las bencilaminas de la presente invención no está conjugado con el anillo de benceno, lo cual significa que el grupo bencilamina no es plano y tiene diferentes propiedades electrónicas en comparación con los compuestos de guanidina y amidina divulgados en el documento D1.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que la persona versada en la materia no habría tenido ninguna expectativa de que los compuestos de D1 conservarían la actividad como inhibidores de calicreína del plasma, si los grupos guanidina o amidina fueran reemplazados con el grupo $\text{CH}_2\text{-NH}_2$.

De otra parte, es importante resaltar que las guanidinas y amidinas tienen un pK_a más alto que las bencilaminas y por ende son mucho más básicas. Esta diferencia es una prueba más de que la persona versada en la materia no habría tenido ninguna expectativa de que los compuestos de D1 conservarían la actividad como inhibidores de la calicreína del plasma, si los grupos guanidina o amidina fueran reemplazados con el grupo $\text{CH}_2\text{-NH}_2$.

Ahora bien, en este punto es de gran importancia señalar que el grupo $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ no figura como un isótero para alguno de los grupos funcionales amidina o guanidina en el pie de página citado por el señor Examinador (Silverman et al.). Realmente, en la Tabla 2.2 del documento de Silverman et al., los "isósteros clásicos" que se mencionan para $\text{-CH}_2\text{-}$ son -NH- , -O- , -S- y -Se- . De esta manera es claro que el grupo -C(=N)- (tal y como se describe en D1) no figura entre estos isósteros.

El hecho de que -C(=N)- no sea un isótero de $\text{-CH}_2\text{-}$ es una prueba más de que la persona versada en la materia no podría haber llegado a los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 únicamente empleando técnicas de rutina. Por el contrario, el documento de Silverman et al. proporciona evidencia de que el cambio de un grupo funcional amidina o guanidina por un $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ de ninguna manera es algo rutinario en el estado de la técnica.

En igual forma, cabe resaltar que otra característica estructural importante de los compuestos revelados en D1 consiste en que ellos incluyen preferiblemente grupos conectores grandes, que están diseñados para unirse a "superficies sintéticas" que se encuentran en aparatos que entran en contacto con la sangre. En relación con esto, las páginas 10 a 20 de D1 muestran claros ejemplos de compuestos que tienen tales conectores grandes, los cuales son completamente diferentes de los compuestos de la presente invención y caen fuera del alcance del capítulo reivindicatorio modificado que se anexa al presente memorial.

Por otro lado, dentro del concepto técnico emitido por ese Despacho, el señor Examinador consideró erróneamente que los compuestos de la presente invención no demuestran ninguna ventaja técnica. No obstante, contrario a tal señalamiento, se espera que los derivados de bencilamina de la presente invención tengan una mejor disponibilidad oral en comparación con los compuestos de D1 y también una selectividad sobre enzimas serina proteasa humanas relacionadas, tales como la plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y el factor XIIa.

Particularmente, respecto a la disponibilidad oral, como bien se indicó en el segundo párrafo de la página 4 de la descripción correspondiente a la presente solicitud, los grupos altamente polares como guanidina o amidina pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y por ello para la disponibilidad oral. Como se explicó anteriormente, las bencilaminas de la presente invención inesperadamente tienen actividad como inhibidores de la calicreína del plasma, pero también se espera que tengan una mejor permeabilidad intestinal como resultado del pKa más bajo que posee la bencilamina.

Efectivamente, los datos consignados en las Tablas 10 y 11 de la presente solicitud de patente, demuestran que los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la calicreína del plasma. Adicionalmente, los datos de las Tablas 14 y 15 de la presente solicitud demuestran que los compuestos reclamados no muestran ninguna actividad significativa frente a las enzimas serina proteasa humanas relacionadas como las plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa. En consecuencia, es indudable que los compuestos de la presente invención son inhibidores altamente selectivos de la calicreína plasmática. En contraste, los datos que enseña el documento D1, claramente demuestran que, así como inhiben la calicreína plasmática, los compuestos de D1 también inhiben la trombina y el Factor XIIa (entre otras enzimas relacionadas).

Es de gran relevancia que ese Despacho tenga en cuenta que la ventaja de ser selectivos sobre estas enzimas, genera un menor riesgo de reacciones adversas a los inhibidores de la calicreína plasmática. Por ejemplo, la trombina, el Factor XIIa y las otras serina proteasas anteriormente mencionados, están involucradas en las vías de coagulación y fibrinólisis en la sangre, por ende, la inhibición de estas dos vías genera el riesgo de efectos indeseables en la hemostasis. De esta manera, es aún más evidente que dado que los compuestos de la presente invención no muestran alguna actividad significativa contra estas

enzimas serina proteasa humanas relacionadas, el riesgo de reacciones adversas es reducido en comparación con los compuestos divulgados en D1.

En conclusión, las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y los compuestos divulgados en D1 son tan grandes que los compuestos reclamados de ninguna manera pueden ser evidentes a la luz de las enseñanzas de D1. Es más, estas diferencias estructurales conducen a una actividad claramente diferente, es decir, los compuestos de la presente invención son selectivos, mientras que los de D1 no lo son, esta diferencia en cuanto a la actividad es algo que no se esperaba, y por ende es otra razón por la cual los compuestos de la presente invención no son evidentes frente al arte previo.

Sumado al análisis previo, me permito manifestar que el señor Examinador está basando su aseveración en el conocimiento previo que tiene de los compuestos de la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1, y modificándolas de manera que permitan construir los compuestos reclamados por la presente solicitud, lo cual de ninguna manera podría ser evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En conexión con lo expuesto anteriormente, me permito referirme 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 patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De dicho señalamiento es claro que dentro de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 no "saltan a la vista de manera clara y directa" los compuestos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dicho documento de que los compuestos reclamados serían inhibidores altamente selectivos de la calicreína plasmática, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es claro y conciso, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **199** a **209** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido en el presente memorial, el cual está constituido por **3** reivindicaciones.

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos y las modificaciones presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre
(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-
propionilamino]-3-fenil-propionamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-
fenil)-etil]-benzamida;
ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-
ciclohexil-etilamino}-acético;
(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-
propionilamino]-3-fenil-propionamida;
(S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-
propionilamino]-3-fenil-propionamida;
(S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-
propionilamino-propionilamino]-propionamida;
(S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-
propionilamino]-3-fenil-propionamida;
(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-
metil-amino)-3-fenil-propionamida;
ácido (((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-
ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético;
(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-
propionil]-metil-amino)-3-fenil-propionamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-
etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-
etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-
fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

(R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

(2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;
 y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;
 y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

3. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 o 2 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.