

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

1147
Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
María Clara Calderón

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117545-00020-0000

Fecha: 2014-01-14 16:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Ávila
ngond
áceres
ferrera
Ravid
Porras
Amaya
cobar
Tovar

Re: Expediente No. 08-117.545

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE N-
(FENIL/PIRIDINA-3-IL-PIRIMIDIN-5-IL)-BIFENIL-3-CARBOXAMIDA
COMO MODULADORES DE LA VIA HEDGEHOG"

Solicitante: IRM LLC.

Nuestra Ref.: P2008/000185

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrian Santamaría

RESPUESTA AL OFICIO No. 16175, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 035

DE FECHA 03 DE SEPTIEBRE DE 2013

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 27 de septiembre de 2012, en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, el término "opcionalmente" fue eliminado de las Reivindicaciones 1 y 3.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 y 3 no son clara, cuando se utiliza el término “opcionalmente”, el cual no es limitativo ni preciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

b- Considero superada la objeción mencionada anteriormente, ya que siguiendo las amables sugerencias del Examinador el término “opcionalmente” fue eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 6 y 7 no define un nuevo compuesto diferente al compuesto reclamado en la Reivindicación 5, puesto que no se especifica cual es la sal o el estereoisómero que se reclama ni se encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo acerca del efecto logrado por una sal determinada o un estereoisómero determinado. El Examinador sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

b- Respetuosamente difiero de la objeción del Examinador respecto a las Reivindicaciones 6 y 7, ya que el concepto inventivo de la presente invención incluye además de los compuestos, también sus sales y estereoisómeros, tal como se reclama en dichas reivindicaciones. Es decir, es indiferente a cual sal o cual estereoisómero se quiere hacer referencia, ya que cualquiera de éstas modalidades se encuentran dentro del concepto inventivo desarrollado en la presente invención, ya que la patentabilidad de estas modalidades (sales, estereoisómeros, etc) recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los compuestos de la Reivindicación 1 más no en la sal o estereoisómero como tal.

En este punto es importante señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En particular, el solicitante está en todo el derecho de detallar y especificar la invención en el número de reivindicaciones dependientes que considere necesarias hasta tal punto que se pueda dejar claro y evidente el alcance de la invención, ante cualquier posible caso de infracción a que haya lugar.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo,

una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Adicionalmente, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de los diferentes sustituyentes del compuesto central de la presente invención que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Vale la pena recordarle al Examinador que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. El simple hecho de desarrollar compuesto novedoso e inventivo le da el derecho al inventor de reclamar protección para cualquier modalidad que lo contenga, tal como se mencionó anteriormente.

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada y el cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

4. a- El Examinador argumenta que las patentes WO2006/028958 (D1) y WO2006/044975 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 divulga compuestos derivados de piridina de Fórmula (I) útiles en la inhibición de la señalización de Hedgehog. La diferencia entre la Reivindicación 1 de la invención y el compuesto de D1 es el anillo de piridina involucrado en este compuesto en lugar del anillo fenilo.

Por otro lado, El Examinador señala que D2 divulga compuestos de fórmula (I) útiles para el tratamiento en tumores. La diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente invención y el compuesto de D2 es que la anterioridad no divulga específicamente un compuesto carboxamida comprendiendo un grupo bifenilo sobre la porción carboxi y un anillo de fenilo, piridina y pirimidina sobre el átomo de nitrógeno.

4

El Examinador afirma que el efecto que logra incluir el grupo bifenilo sustituyendo la porción carboxi del enlace carboxamida es que proporciona nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de tipos específicos de cáncer. Por lo tanto, el Examinador señala que el problema que pretende resolver la presente invención es cómo modificar el compuesto de D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos para el tratamiento de tipos específicos de cáncer.

Sin embargo, la utilización de un grupo bifenilo sobre la porción carboxi del enlace carboxamida en compuestos anticancerígenos ya se encuentra sugerida en D2, el cual divulga anillos de fenilo sustituidos como sustituyente Z, permitiendo la formación de un grupo bifenilo. El Examinador afirma que el anillo de fenilo divulgado como sustituyente Z difiere del compuesto reclamado en la definición del sustituyente R^1 ; o en el sustituyente R^2 en las estructuras en las cuales la definición del sustituyente R^1 del compuesto reclamado se traslapa con la definición del sustituyente R^{12} del compuesto divulgado en D1.

Sin embargo el Examinador señala que una persona normalmente versada en la materia fácilmente podría inferir, sin realizar mucho esfuerzo de su parte la modificación de los sustituyentes sobre el grupo farmacofórico principal correspondiente a un compuesto carboxamida sustituido en su porción carboxi por un grupo bifenilo y por un anillo aromático o heteroaromático sobre el átomo de nitrógeno utilizando los sustituyentes reclamados como R^1 y R^2 ampliamente conocidos en el estado de la técnica para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud por lo cual se considera obvia. De esta manera D2 proporciona las enseñanzas suficientes para modificar la estructura del compuesto divulgado en D1 que se refiere a un compuesto útil como inhibidor de la señalización de Hedgehog, el cual puede corresponder a un anillo de fenilo piridinilo sustituido enlazado mediante un grupo carboxamida a un anillo aromático o heteroaromático en tratamiento de enfermedades cancerígenas.

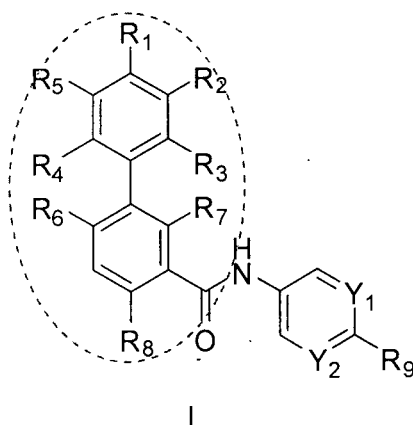
El Examinador señala que D2 enseña el grupo $C(O)NR^4$ como grupo X aun cuando los ejemplos en su mayoría utilicen el grupo $NR^4C(O)$. Por consiguiente, el documento D2 proporciona enseñanzas para obtener nuevos compuestos anticancerígenos pese a no divulgar específicamente que el mecanismo de acción corresponda a la modulación de la actividad de la senda de señalización de Hedgehog. Con base en el compuesto divulgado en D2, la persona medianamente versada en la materia encontraría la motivación suficiente para sustituir el anillo de piridina del compuesto divulgado en el documento D1 por un anillo de fenilo y obtener de esta forma el grupo bifenilo del compuesto de la presente invención, teniendo en cuenta la conocida relación bioisostérica existente entre el anillo de fenilo y el anillo de piridina incluso si el anillo de piridina es la única entidad específicamente descrita en la fórmula Markush general

de Fórmula (I) divulgada en el documento D1. El sustituyente R^9 del compuesto reclamado se encuentra completamente sugerido según las definiciones del sustituyente R^6 en el documento D1 y de los sustituyentes del anillo R^{10} del documento D2.

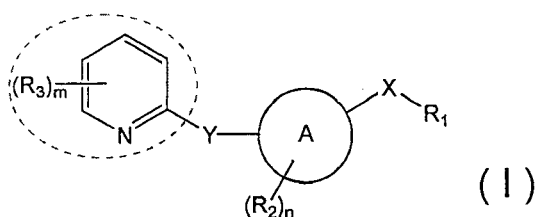
De lo anterior, el Examinador concluye que la Reivindicación 1 cumple con el requisito de novedad, pero no cumple con el del nivel inventivo.

Respecto de las Reivindicaciones 2-8, el Examinador señala que no mencionan características adicionales que se puedan considerar inventivas.

b- i) En primer lugar me permito señalar que la presente invención reclama compuestos con la siguiente fórmula:



ii) En segundo lugar me permito señalar con respecto del arte previo citado que D1 divulga compuestos con la estructura



la cual incluye un gran número de modificaciones y por lo tanto millones de compuestos posibles se encontrarían dentro de dicho documento, en donde el único núcleo que se encuentra claramente definido es el núcleo piridinilo. De hecho, el grupo piridinilo es una de las **características necesarias y esenciales** de los compuestos de D1. De acuerdo con lo anterior, el núcleo piridinilo de D1, en la presente invención corresponde a un grupo bifenilo, lo cual es completamente diferente, ya que en D1 corresponde a un único anillo heterocíclico, mientras que en la presente invención corresponden a dos anillos aromáticos.

Adicionalmente, respecto a la relación bioisostérica entre el grupo piridinilo y el grupo fenilo argumentada por el Examinador, me permito señalar que dicha conclusión está basada únicamente en un claro y abierto análisis en retrospectiva y por el contrario, no se encuentra sustentada ni motivada correctamente. Para el uso correcto de la relación bioisostérica es necesario contar con parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales analizados de forma cuidadosa para poder predecir las modificaciones estructurales en términos por ejemplo de la acción farmacológica (por ejemplo interacción con el receptor).

De esta forma, cualquier reemplazo bioisostérico debe ser realizado de forma rigurosa, precedido de un análisis cuidadoso de lo siguiente:

- tamaño, volumen y la distribución electrónica de los átomos y las consideraciones sobre el grado de hibridación, la polaridad, grados de unión, efecto inductivo y efecto mesómero;
- grado de solubilidad lipídica y acuosa, para permitir la predicción de la alteración de propiedades fisicoquímicas como logP y pKa;
- la reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;
- los factores conformacionales, incluida la capacidad diferencial para formar enlaces inter o intramoleculares.

Adicionalmente, la Sala de Recursos de la Oficina Europea de Patentes ha sostenido que el bioisosterismo no es suficientemente predecible para ser la base de un rechazo por nivel inventivo, excepto cuando se sabe que los grupos son intercambiables. De esta forma para decidir si una invención cumple con el requisito de nivel inventivo en el caso de compuestos farmacológicamente activos, lo esencial no es si una subestructura particular de un compuesto es remplazada por otra sub-estructura isostérica conocida, sino si la información del impacto de dicha modificación sobre el perfil farmacológico del compuesto específico en cuestión ha sido divulgada.¹

¹ Ver T0643/96 “4.2.3.50 However, when deciding on inventive step in relation to pharmacologically active compounds, what is essential is not whether a particular sub-structure of a chemical compound is replaced by another known isosteric one, but whether information was available on the impact of such a replacement on the pharmacological activity profile of the (group of) specific compound(s) concerned.” Disponible en: <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t960643eu1.html>

Además, de los 368 compuestos divulgados por D1, todos tienen en común la presencia de un grupo piridinilo en su estructura, es decir, ésta es una característica necesaria de los compuestos de D1. A diferencia de la opinión del Examinador, D1 de ninguna manera enseña o sugiere que dicho grupo pueda ser modificado, por el contrario, como ya mencioné anteriormente dicha característica es absolutamente necesaria y por lo tanto D1 no presenta sugerencias de modificación y mucho menos de los impactos de ésta sobre el perfil de actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención, por lo que nada en D1 sugiere realizar un cambio bioisostérico, para obtener los compuestos de la presente invención.

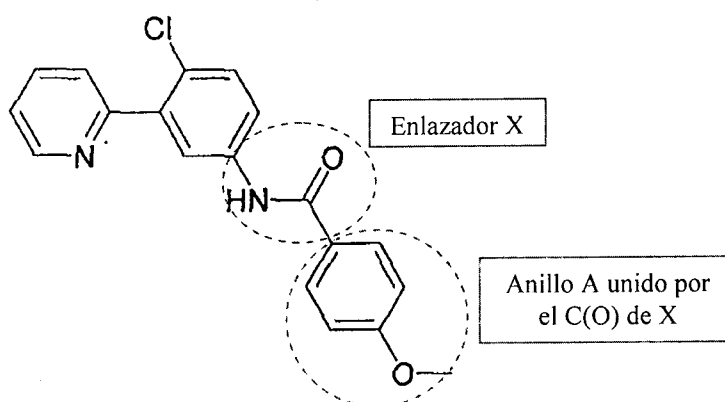
En este sentido vale la pena preguntarse ¿cómo una persona medianamente versada en la materia se vería motivada por medio de las enseñanzas de D1 para modificar el único núcleo claramente definido de la Fórmula (I) de D1 para llegar a los compuestos de la presente invención, con la actividad que muestran los compuestos aquí descritos? Y la respuesta es que de ninguna manera. Como se mencionó anteriormente, D1 describe cientos de posibles modificaciones que conducen a un gran número de compuestos, por lo que la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a incluir la modificación específica del bifenilo, y así obtener los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, como mencioné anteriormente, el piridinilo es una característica esencial y D1 no presenta sugerencia de modificarla, de hecho, todos los compuestos de D1, aproximadamente 368, comparten dicho núcleo común, y además, de ninguna manera tendría una expectativa razonable de que los cambios estructurales sobre la estructura común de todos los compuestos de D1 pudiera llevar a una mejora en la actividad. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 se vería motivada a desarrollar compuestos que necesariamente contienen un grupo piridinilo, lo cual es estructuralmente diferente de los compuestos reclamados en la presente invención, los cuales contienen un grupo bifenilo.

Así las cosas, D1 divulga un anillo piridinilo como una característica requerida y de ninguna manera sugiere que dicha característica esencial pueda ser modificada por un grupo bifenilo, por lo que el argumento de bioisosterismo planteado por el Examinador carece de sustento.

Una diferencia adicional entre D1 y los compuestos de la presente invención es que, en D1 no se favorece la sustitución en el grupo piridinilo, ya que R_3 en D1 es hidrógeno, y m es 0. Por el contrario, los compuestos de la presente invención requieren una sustitución en la posición 4, es decir, R_1 de la presente invención no puede ser hidrógeno. Adicionalmente, la mayoría de compuestos de D1 no incluyen sustituciones en el anillo de piridinilo, de hecho solo 25 de los 368 compuestos presenta algún tipo de sustitución, dentro de las que se encuentran hidroxilo

(98), flúor (104) , cloro (96-97), metilo (5-9), etil (87, 103), hidroximetil (230, 232), trifluorometilo (52-54, 94-95), metoxi (99-100), etoxi (101), trifluoroetoxi (102), fenil (105), metoxycarbonilo (233), metilaminocarbonilo (235).

D1 también difiere de los compuestos de la presente invención en el enlazador X. D1 se encuentra lejos de la característica estructural de la presente invención, ya que todos los ejemplos en D1 incluyen un enlazador X entre el anillo A y R1, dicho enlazador se selecciona entre grupos que incluyen C (O)-NH y NH-C(O)-. Es más, entre los más de 350 ejemplos en D1, tan sólo un ejemplo (Compuesto 50) enseña una carboxamida (C(O)-NH) en la que el anillo A está unido al carbonilo del grupo amida, mientras que los ejemplos restantes enseñan un enlazador que corresponde a una amida (-NH-C(O)-), en donde el anillo A se une al átomo de nitrógeno del grupo amida, como se muestra a continuación:



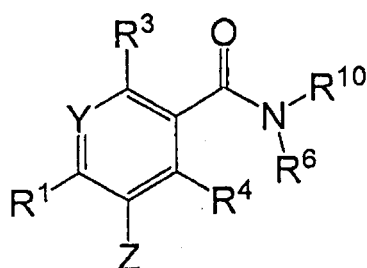
Por lo tanto, D1 desfavorece y claramente se aparta del un enlazador carboxamida de los compuestos de la presente invención. En este sentido, no habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia, por medio de las enseñanzas de D1, modificar la amida de D1 a la carboxamida de los compuestos de la presente invención y esperar una actividad funcional mejorada.

Teniendo en cuenta lo anterior, D1 tiene diferencias estructurales importantes y fundamentales que de ninguna manera se encuentran sugeridas por D1 y que se resumen a continuación:

- la presencia de un anillo **bifenilo** y no de un piridinilo como en D1;
- D1 no favorece la sustitución en el grupo piridinilo, ya que R₃ en D1 es hidrógeno, y m es 0. Los compuestos de la presente invención **requieren una sustitución en la posición 4**, es decir, no puede ser hidrógeno;
- la **diferencia del enlazador X**, que en la presente invención corresponde a una carboxamida, en la que el grupo C(O) se une con el bifenilo, contrario al enlazador descrito por D1.

Así las cosas, a partir de las enseñanzas de D1 la persona medianamente versada en el arte no habría estado motivada a desarrollar compuestos con las características estructurales reclamadas en la presente invención y mucho menos con la expectativa de éxito de encontrar compuestos con la actividad funcional mejorada. Por el contrario, dicha persona se vería motivada necesariamente a desarrollar compuestos completamente diferentes a los de la presente invención y por lo tanto también con actividades absolutamente diferentes a las aquí mencionadas.

iii) En cuanto a D2, me permito señalar que dicho documento se refiere a compuestos inhibidores de la topoisomerasa que presentan el siguiente núcleo estructural:



en el cual Z muestra alrededor de 20 sustituyentes diferentes que corresponden a fenilos sustituidos (ver D2, páginas 2 y 3). Los sustituyentes en el fenilo de ninguna manera se solapan con R₁ de la presente invención. Siguiendo las enseñanzas de D2, una persona medianamente versada en la materia no seleccionaría un grupo Z diferente de los grupos seleccionados y divulgados por D2. Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia no tendría expectativas de éxito sobre mantener la actividad biológica de los compuestos divulgados por D2 en caso tal de que un elemento requerido de dichos compuestos fuera modificado. Es decir, a partir de D2, resulta absolutamente impredecible determinar si al realizar una modificación estructural, la actividad sugerida en dicho documento, en el mejor de los casos, se mantendría igual.

Adicionalmente, es pertinente señalar que los compuestos de la presente invención son inventivos frente a D2, debido a su efecto técnico, ya que los compuestos del arte previo son inhibidores de la topoisomerasa y por el contrario, no presentan actividad como moduladores de la vía de Hedgehog, como se muestra en la presente invención. En particular, el Ejemplo 2 de D2, que reporta el ensayo del compuesto CP5017808, hace evidente que dichos compuestos poseen **actividad inhibidora de la topoisomerasa**, lo cual es absolutamente diferente de la actividad moduladora de los compuestos aquí reclamados. D2 señala además, que "los datos resultantes confirmaron que CP5017808 muestra actividad anti- topoisomerasa (ver página 30, líneas 30-32 y página 31, líneas 17 a 20);

De acuerdo con lo anterior, D2 no sugiere o enseña las características estructurales de los compuestos de la presente invención, y mucho menos proporciona indicios de que dichos compuestos puedan ser útiles como moduladores de la vía de Hedgehog.

En conclusión, y a la luz de los argumentos anteriormente expuestos, el arte previo no brinda motivación ni sugerencia alguna a la persona medianamente versada en la materia para que ésta desarrollara evidentemente de D1 y D2 los compuestos aquí reclamados, y mucho menos que tuviese las propiedades farmacológicas inesperadas descritas anteriormente. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a desarrollar compuestos **estructuralmente diferentes** que incluirían un grupo piridinilo dentro de su estructura.

5. Por último me permito enfatizar nuevamente sobre los datos presentados como respuesta al primer examen de fondo, y que no fueron tenidos en cuenta por el Examinador dentro de su análisis, los cuales se anexan nuevamente (ANEXO 1), y presentan valores de IC₅₀ que demuestran que la presente invención corresponde a un **potente inhibidor de la señalización de Hedgehog**, lo cual, como mencioné anteriormente, no se encuentra sugerido por D1 o D2, lo cual corresponde con efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no eran predecibles a partir de las enseñanzas de D1 o D2.

En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. En el presente caso, los compuestos tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte, y la actividad presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

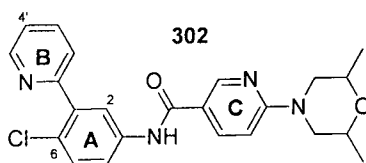
6. En cuanto a las Reivindicaciones 2 a 8 al ser dependientes de la Reivindicación 1, la cual es inventiva, también son inventivas. En este punto me permito citar la Guía para el Examen de

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

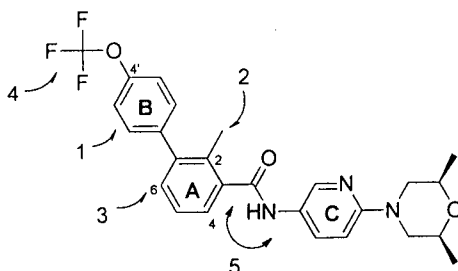
³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

patentes, la cual señala que “una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente.”⁴

Sin embargo, me permito señalar sobre las Reivindicaciones 5-7, que dichas reivindicaciones son inventivas frente al arte previo citado por el Examinador. Al comparar el compuesto de Fórmula I de la presente invención con el Compuesto 302 de D1



que se considera como el compuesto más cercano a la presente invención, es evidente que D1 no enseña cinco elementos estructurales esenciales del compuesto reivindicado, los cuales se ilustran a continuación:



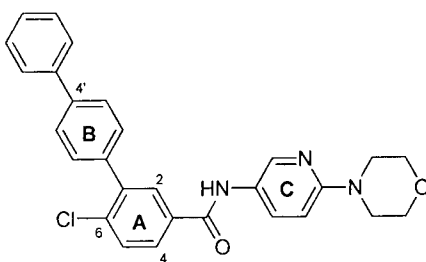
- D1 no enseña que el anillo B es fenilo. La Fórmula I de D1 requiere que el anillo B sea un anillo de piridiniloo, todos los compuestos ejemplificados de D1 incluyen un anillo piridiniloo.
- D1 no enseña el sustituyente metilo en la posición 2 del anillo A. En todos los compuestos ejemplificados de D1, la posición 2 del anillo A no está sustituido. De hecho, ninguno de los compuestos ejemplificados incluye un sustituyente alquilo en el anillo A.
- D1 no enseña que la posición 6 del anillo A puede ser no sustituida. Además, todos los compuestos ejemplificados de D1 incluyen un sustituyente cloro en la posición 6 del anillo A.
- D1 no enseña el sustituyente trifluorometoxi en la posición 4' del bifenilo. Ninguno de los compuestos ejemplificados de D1 incluye un sustituyente

⁴ Guía para examen de solicitud de patentes de invención y modelos de utilidad (2012). Sección 2.6.4.2 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

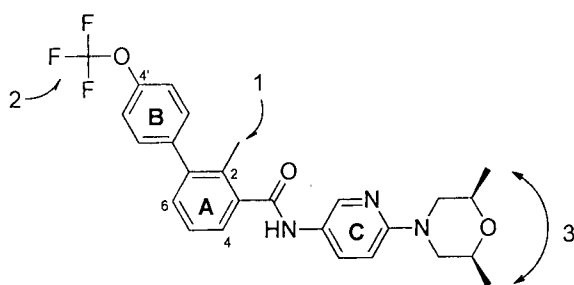
trifluorometoxi en la posición 4' del anillo de piridinilo (anillo B) del sistema de anillo de piridinilo-fenilo.

- D1 no sugiere o enseña el enlazador -C(O)NH- del compuesto reivindicado. Además, de los 368 compuestos ejemplificados por D1, sólo un (Compuesto 50) tiene como enlazador un grupo -C(O)NH-, el grupo de los compuestos ejemplificados incluyen un enlazador -NHC(O)-.

Por otro lado, el compuesto CP5018932 de D2,



se considera como relevante para la presente invención. La comparación de la Fórmula I y del Compuesto CP5018932 de D2 con el compuesto de las Reivindicaciones 5-7, muestra que D2 no enseña o sugiere al menos tres elementos estructurales del compuesto reivindicado, y por lo tanto dicho compuesto resulta inventivo sobre D2. Estos tres elementos se ilustran a continuación:



- D2 no enseña el sustituyente metilo en la posición 2 del anillo A; la Fórmula I de D2 da a conocer que R₄ (sustituyente en la posición 2 del anillo A) se limita a hidrógeno o halo. Con las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia, no tendría motivación alguna para modificar R₄ a un metilo;
- D2 no enseña el sustituyente trifluorometoxi en la posición 4' del bifenilo (anillo B -Ring A). La Fórmula I de D2 da a conocer un grupo específico de sustituyentes a los que se reduce Z, y ninguna de las selecciones es un grupo fenilo sustituido en la posición 4' por un grupo trifluorometoxi;

- D2 no enseña la sustitución de 2,6-dimetil en el anillo de morfolinilo, de hecho, no hay compuesto ejemplificado con un anillo morfolinilo dimetil sustituido.

Así las cosas, D1 y/o D2 solos o en combinación no enseñan o sugieren el sustituyente metilo en la posición 2 del anillo A o el trifluorometoxi en la posición 4' del anillo B. Nada en D1 y / o D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención. De hecho, dicha persona siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, habría estado motivada necesariamente a producir compuestos estructuralmente diferentes a los aquí reclamados y con actividad biológica diferente a la aquí mencionada, lo que hace que la presente invención resulte inventiva sobre el arte previo citado.

7. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos, Australia, Canadá, Rusia, Honduras, Indonesia, Japón, Taiwán, Corea del Sur y México.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

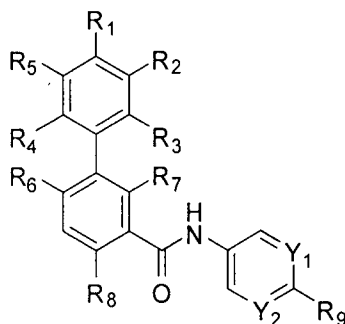
Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
ANEXO 1: Datos de IC₅₀ de compuestos de la invención;

14

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo,
en donde:

Y₁ e Y₂ se seleccionan independientemente a partir de N y CH;

R₁ se selecciona a partir de ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, dimetil-amino, alquilo C₁₋₆-sulfanilo, y piperazinilo sin sustituir o sustituido con hasta 2 radicales de alquilo C₁₋₆;

R₂ y R₅ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, y dimetil-amino;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, y alcoxilo C₁₋₆; con la condición de que R₆ y R₇ no son ambos hidrógeno;

R₈ es hidrógeno;

R₉ se selecciona a partir de -S(O)₂R₁₁, -OR₁₁, -NR_{12a}R_{12b} y -R₁₁; en donde R₁₁ se selecciona a partir de sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxozepan-4-ilo, piperidin-1-il, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-ilo; y R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxi-etilo,

en donde dicho sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-ilo de R₉ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de

5

metilo, etilo, metoxi, bencilo, tienilo-metilo, piridinilo-metilo, benzo[d][1,3]dioxol-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-ilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, metilo, cloro, flúor, bromo, trifluoro-metilo, y metoxilo; con la condición de R₆ y R₇ no son ambos hidrógeno.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde:

R₁ se selecciona a partir de ciano, metilo, etilo, butilo terciario, propilo, isobutilo, isopropilo, isopropiloxilo, butoxilo, metoxilo, dimetil-amino, etoxilo, metil-sulfanilo, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxilo, y piperazinilo, sin sustituir o sustituidos con hasta 2 radicales de metilo;

R₂ y R₅ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, trifluoro-metilo, isopropiloxilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, y dimetil-amino; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, metilo, metoxilo, y ciano.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado a partir de:

N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;

[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetil-amino-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-etoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-metil-sulfanil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetil-amino-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-6-metil-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-etil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-terbutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-propil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isobutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropil-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

97

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-4'-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-3-carboxílico;

(6-[1,4]-oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

bifenil-4-il-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(4'-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metoxi-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-butoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

18

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6,3'-dimetil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-fluoro-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-bencil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-tiofen-3-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,4-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-fluoro-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-4-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-3-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,6-dimetoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-etoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-[1,4]-diazepan-1-il}-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

19

[6-(4-piridin-2-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-benzo-[1,3]-dioxol-4-il-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-trifluoro-metoxi-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-cloro-5-trifluoro-metil-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,3-difluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2,6-difluoro-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico;

[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-etil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(2-trifluoro-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

{6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-bencil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-3-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-4-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

[6-(4-piridin-2-il-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico;

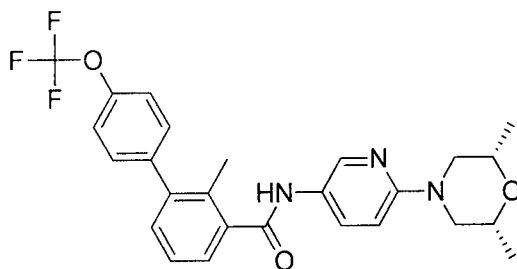
(R)-2-metil-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;

20

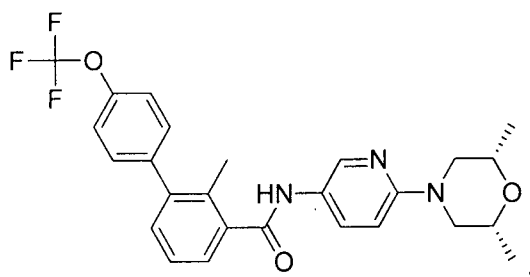
4'-ciano-2-metil-N-(6-sulfonil-morfolino-piridin-3-il)-bifenil-3-carboxamida;
(S)-4'-ciano-2-metil-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-bifenil-3-carboxamida;
(R)-6-cloro-N-(6-(2-metil-morfolino)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
4'-ciano-N-(6-(di-isobutil-amino)-piridin-3-il)-2-metil-bifenil-3-carboxamida;
4'-ciano-N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metil)-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(2-(bis(2-hidroxi-etil)-amino)-pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(5-cloro-6-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
N-(6-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(2-oxopiperazin-1-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida; y
N-(6-(1-etil-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, que es N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:

22

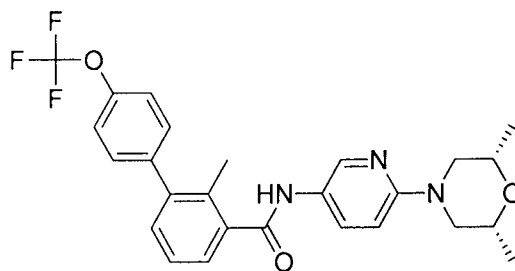


6. El compuesto de la Reivindicación 1, que es N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

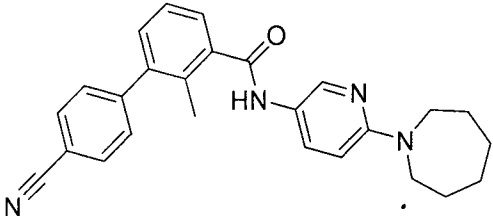
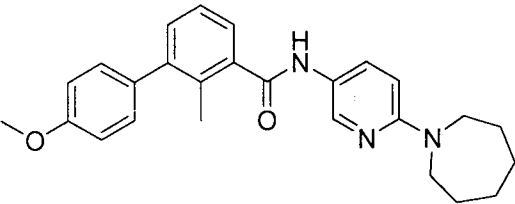
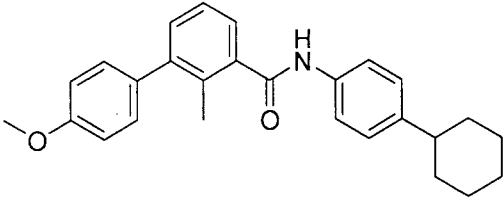
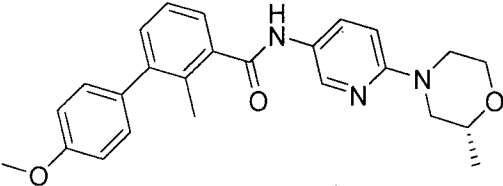
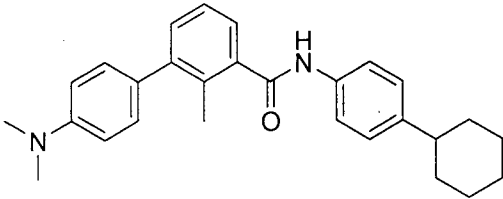
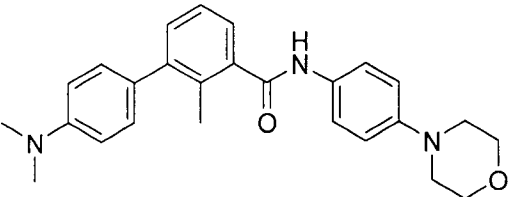
7. El compuesto de la Reivindicación 1, que es N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, el cual tiene la fórmula:



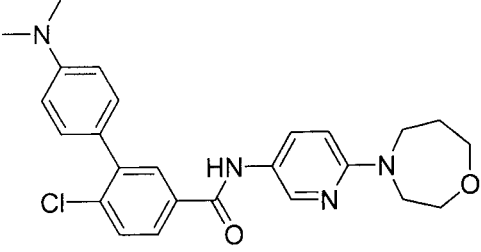
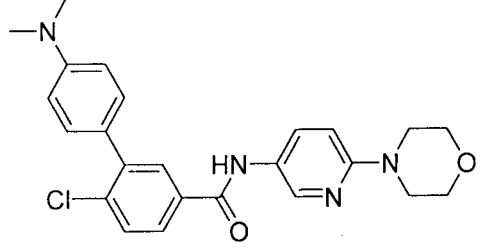
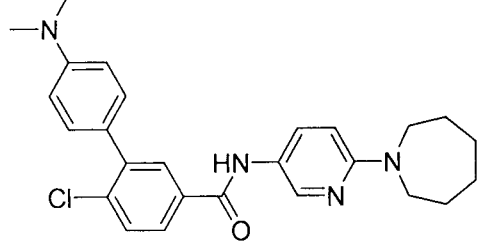
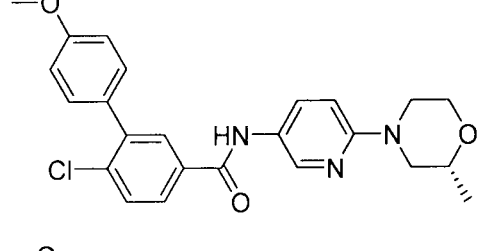
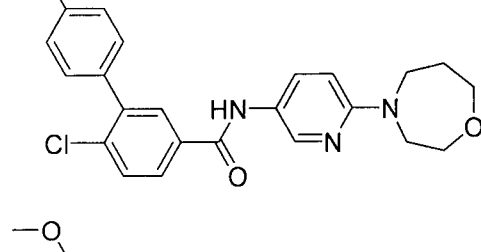
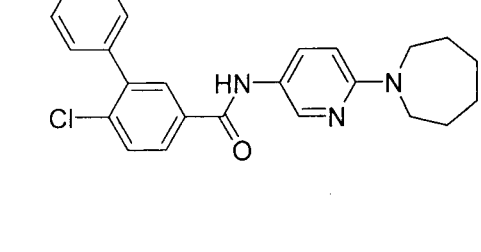
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Tabla 1

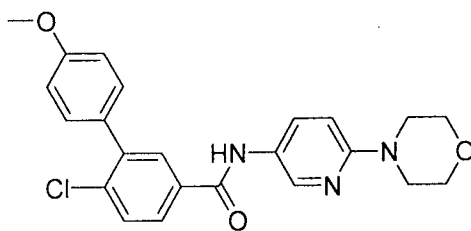
Compuesto Número	Estructura	Datos Físicos	IC50 (nM)
		MS (m/z)	
3		LC-MS <i>m/z</i> 411.2 (M+1).	0.9
4		LC-MS <i>m/z</i> 416.2 (M+1).	0.9
5		LC-MS <i>m/z</i> 400.2 (M+1).	2.8
6		LC-MS <i>m/z</i> 418.2 (M+1).	2.9
7		LC-MS <i>m/z</i> 413.2 (M+1).	3.7
8		LC-MS <i>m/z</i> 416.2 (M+1).	17.1

23

9		LC-MS m/z 451.2 (M+1).	5.4
10		LC-MS m/z 437.2 (M+1).	12.4
11		LC-MS m/z 449.2 (M+1).	12
12		LC-MS m/z 438.2 (M+1).	5.4
13		LC-MS m/z 438.2 (M+1).	9.1
14		LC-MS m/z 436.2 (M+1).	4.7

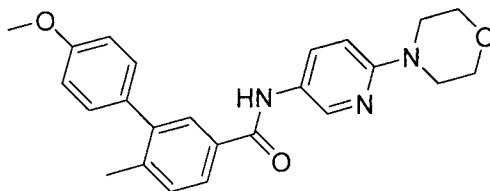
24

15



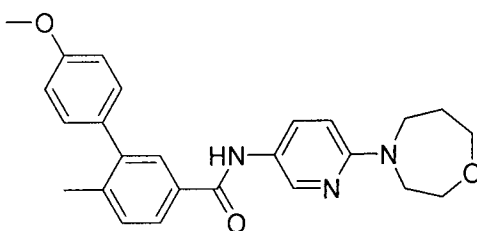
LC-MS m/z 5.1
424.1 (M+1).

16



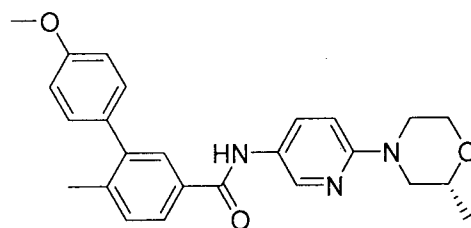
LC-MS m/z 9.5
404.2 (M+1).

17



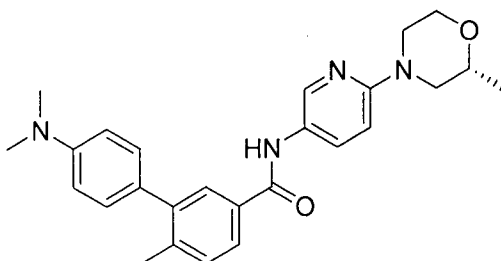
LC-MS m/z 4.9
418.2 (M+1).

18



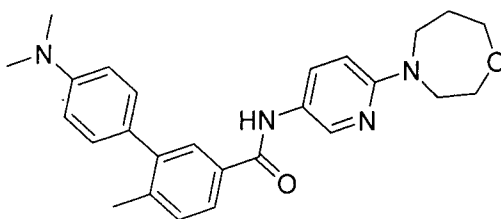
LC-MS m/z 7.2
418.2 (M+1).

19



LC-MS m/z 7.1
431.2 (M+1).

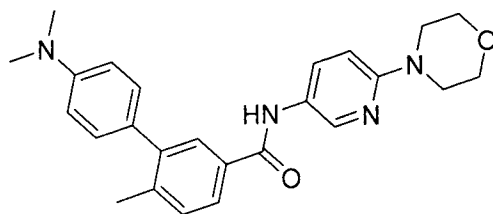
20



LC-MS m/z 8.8
431.2 (M+1).

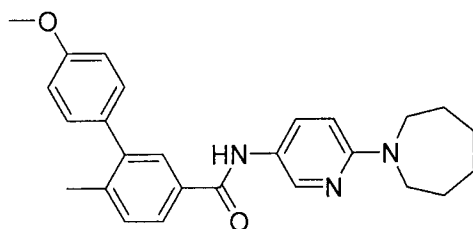
25

21



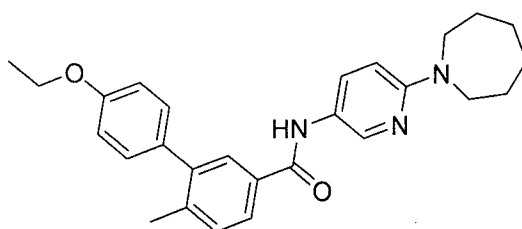
LC-MS m/z 18.6
417.2 (M+1).

22



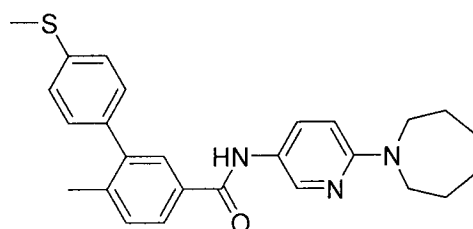
LC-MS m/z 7
416.2 (M+1).

23



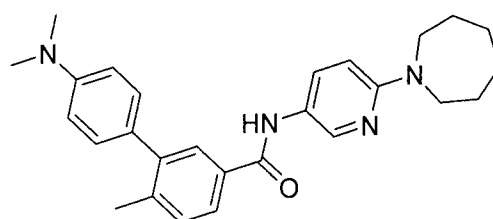
LC-MS m/z 12.9
430.2 (M+1).

24



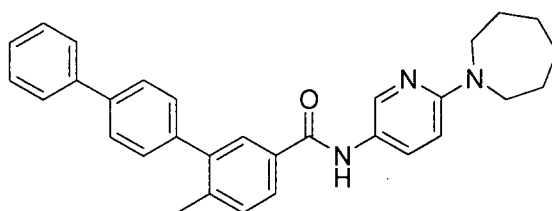
LC-MS m/z 6.4
432.2 (M+1).

25



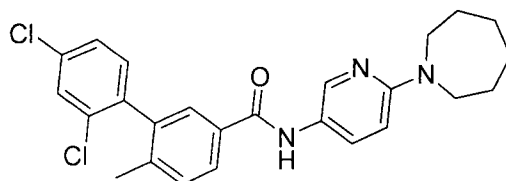
LC-MS m/z 28.4
429.2 (M+1).

26



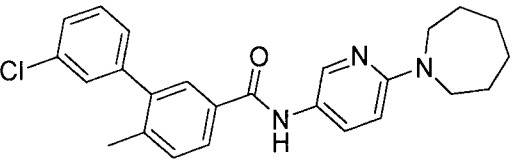
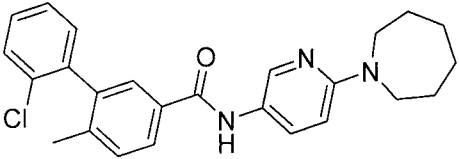
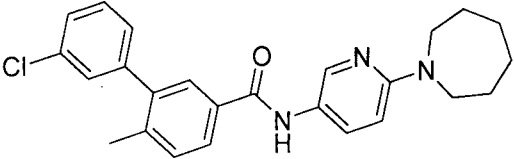
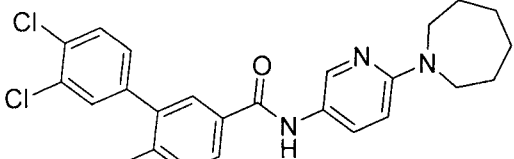
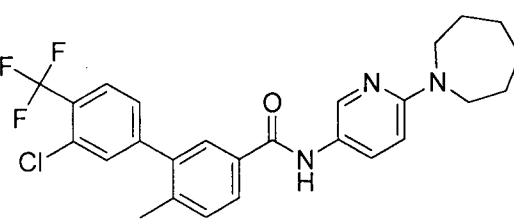
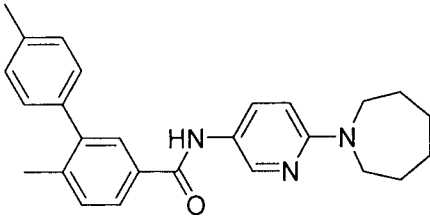
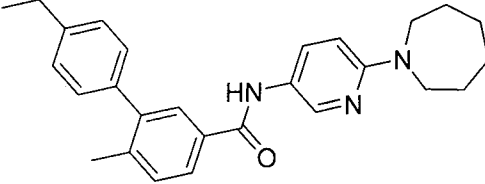
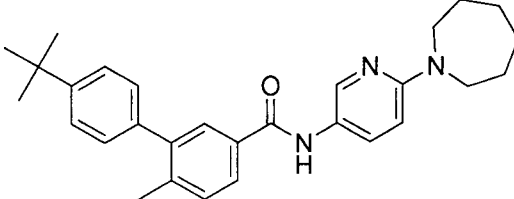
LC-MS m/z 35
462.2 (M+1).

27

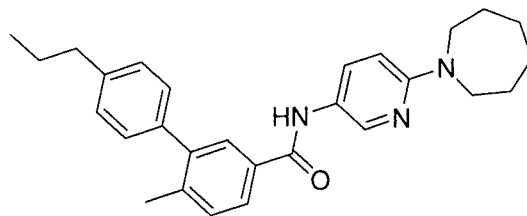


LC-MS m/z 38.1
454.1 (M+1).

76

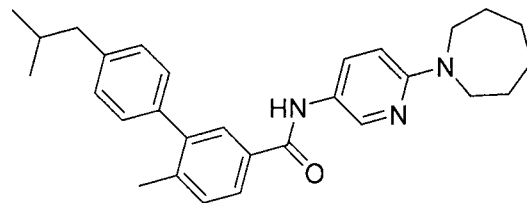
28		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	65.9
29		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	149.9
30		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	48.5
31		LC-MS m/z 454.2 (M+1).	12.4
32		LC-MS m/z 488.1 (M+1).	44.3
33		LC-MS m/z 400.2 (M+1).	19.3
34		LC-MS m/z 414.2 (M+1).	14.5
35		LC-MS m/z 442.2 (M+1).	75.7

36



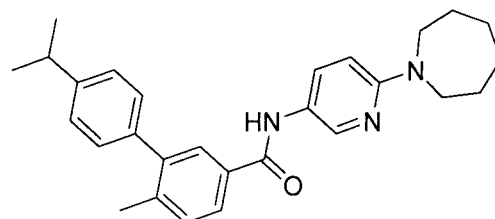
LC-MS m/z 76.5
428.2 (M+1).

37



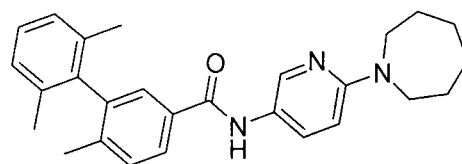
LC-MS m/z 162
442.2 (M+1).

38



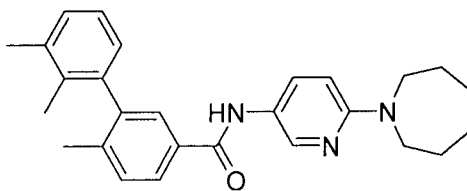
LC-MS m/z 85
428.2 (M+1).

39



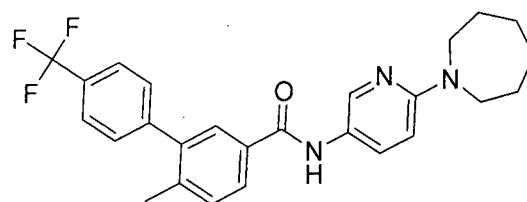
LC-MS m/z 817
414.2 (M+1).

40



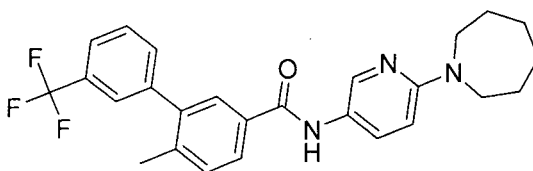
LC-MS m/z 261
414.2 (M+1).

41



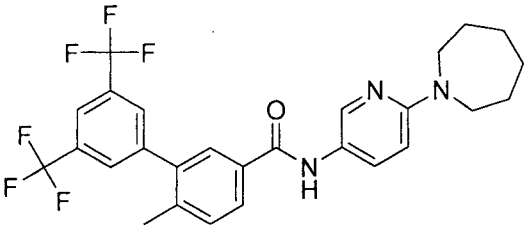
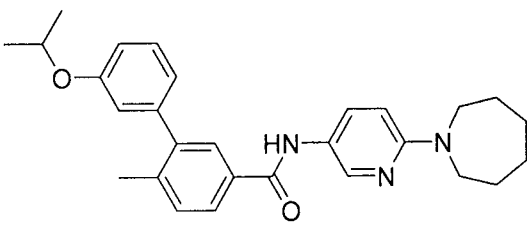
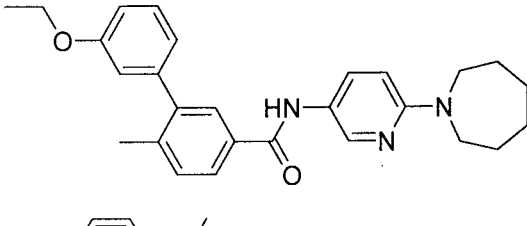
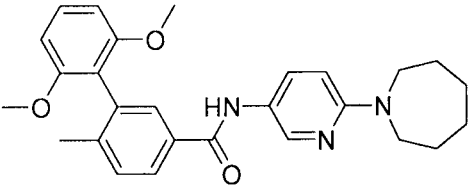
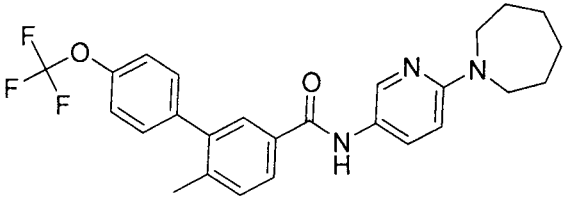
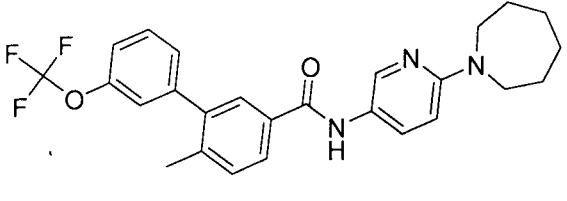
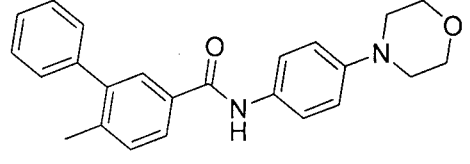
LC-MS m/z 7.6
454.2 (M+1).

42

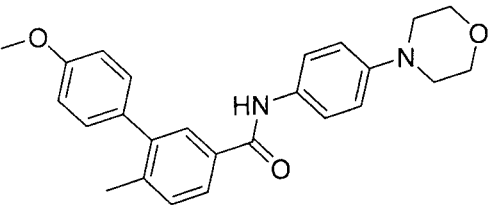
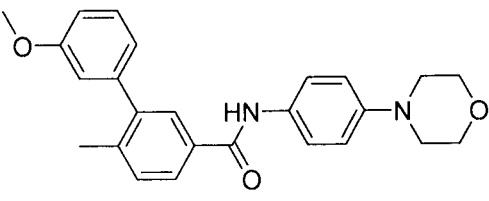
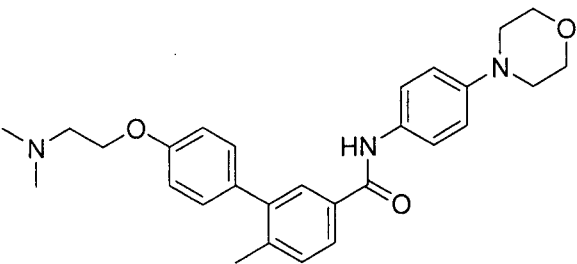
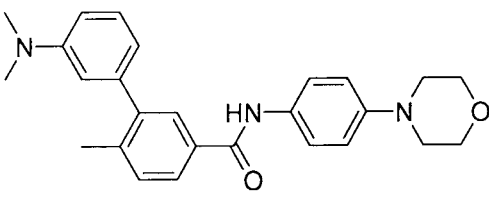
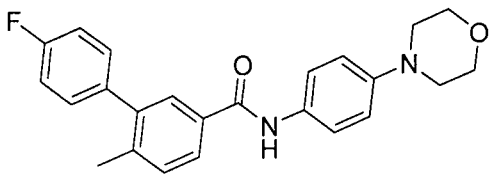
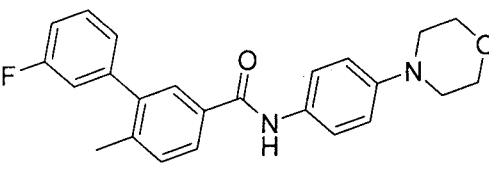
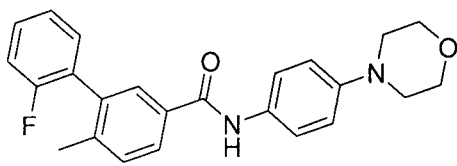


LC-MS m/z 92
454.2 (M+1).

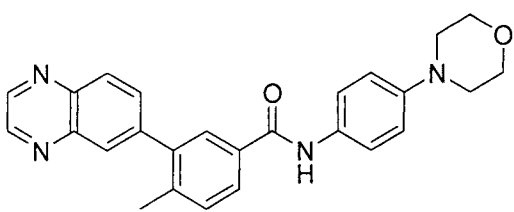
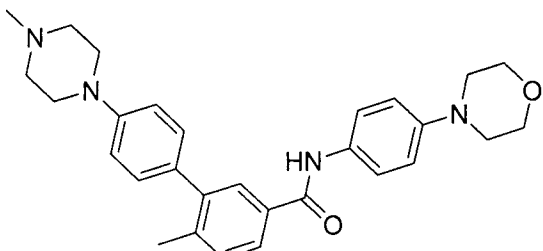
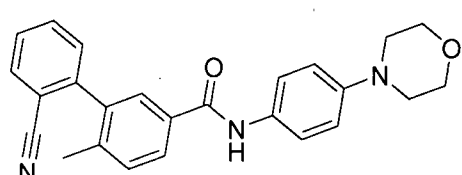
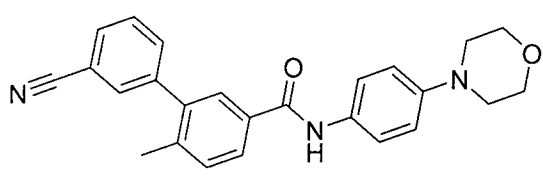
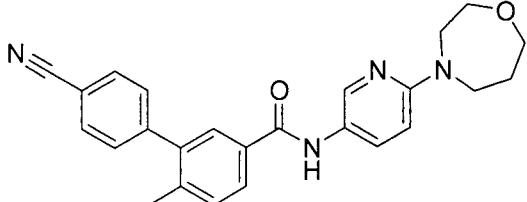
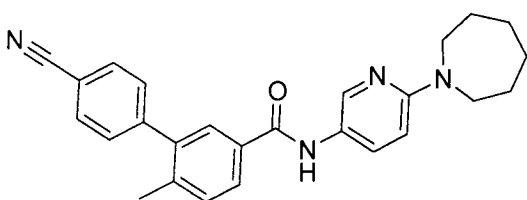
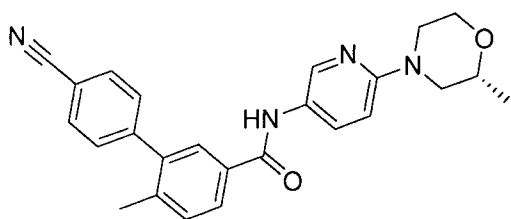
29

43		LC-MS m/z 522.2 (M+1).	1653
44		LC-MS m/z 444.2 (M+1).	2100
45		LC-MS m/z 430.2 (M+1).	564
46		LC-MS m/z 446.2 (M+1).	328
47		LC-MS m/z 470.2 (M+1).	18
48		LC-MS m/z 470.2 (M+1).	327
49		LC-MS m/z 373.2 (M+1).	117

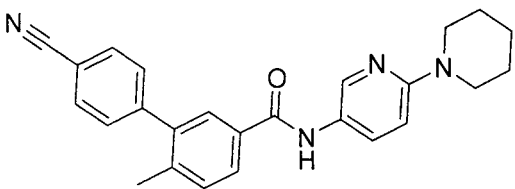
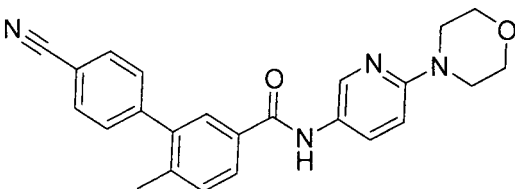
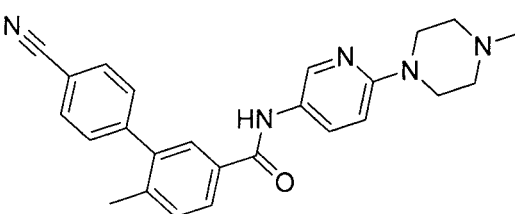
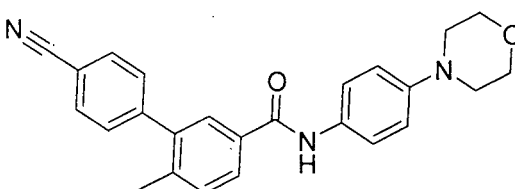
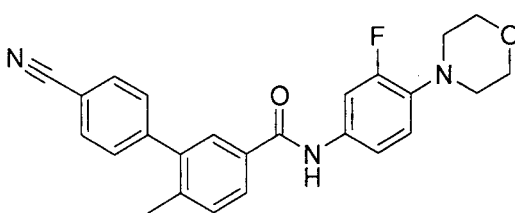
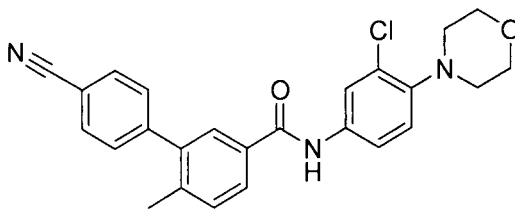
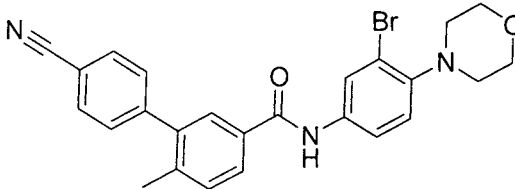
29

50		LC-MS m/z 403.2 (M+).	48
51		LC-MS m/z 403.2 (M+).	187
52		LC-MS m/z 460.2 (M+).	1131
53		LC-MS m/z 416.2 (M+).	22
54		LC-MS m/z 391.2 (M+).	61
55		LC-MS m/z 391.2 (M+).	84
56		LC-MS m/z 391.2 (M+).	132

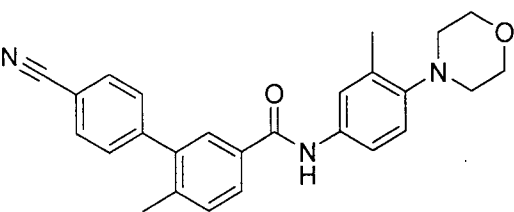
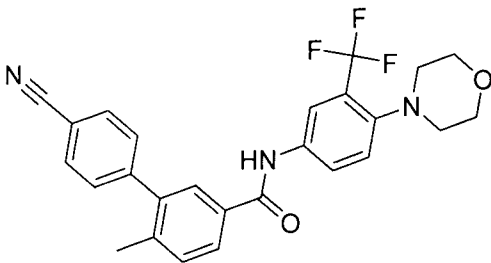
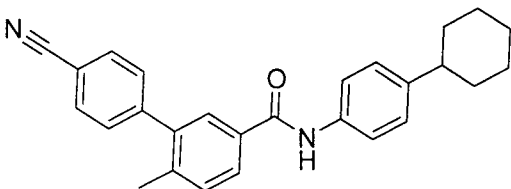
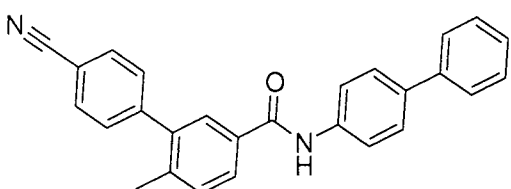
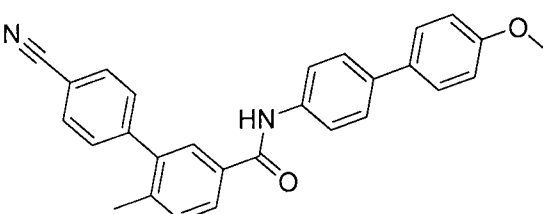
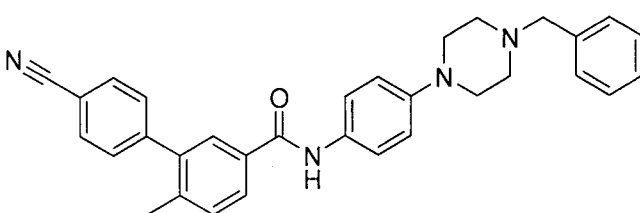
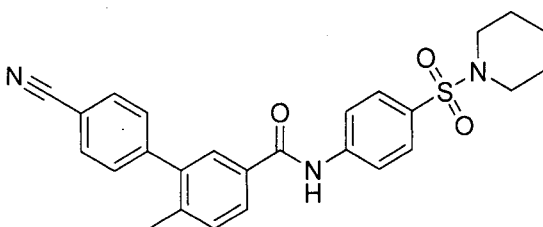
26

57		LC-MS m/z 425.2 (M+1).	127
58		LC-MS m/z 471.2 (M+1).	575
59		LC-MS m/z 398.2 (M+1).	72
60		LC-MS m/z 398.2 (M+1).	256
61		LC-MS m/z 413.2 (M+1).	4.7
62		LC-MS m/z 411.2 (M+1).	14
63		LC-MS m/z 413.2 (M+1).	11

31

64		LC-MS m/z 397.2 (M+1).	14
65		LC-MS m/z 399.2 (M+1).	14
66		LC-MS m/z 412.2 (M+1).	250
67		LC-MS m/z 398.2 (M+1).	43
68		LC-MS m/z 416.2 (M+1).	17
69		LC-MS m/z 432.1 (M+1).	10
70		LC-MS m/z 476.1 (M+1).	15



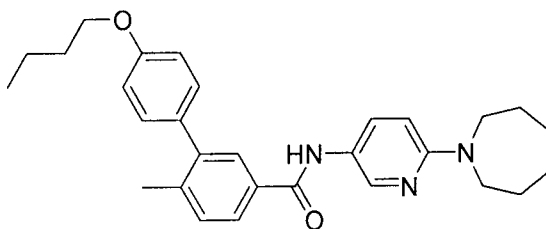
71		LC-MS m/z 412.2 (M+1).	16
72		LC-MS m/z 466.2 (M+1).	22
73		LC-MS m/z 385.2 (M+1).	6.8
74		LC-MS m/z 389.1 (M+1).	134
75		LC-MS m/z 419.2 (M+1).	36
76		LC-MS m/z 487.2 (M+1).	18
77		LC-MS m/z 460.2 (M+1).	15



78		LC-MS m/z 446.1 (M+1).	61
79		LC-MS m/z 427.2 (M+1).	274
80		LC-MS m/z 427.2 (M+1)	184
81		LC-MS m/z 411.2 (M+1)	0.9
82		LC-MS m/z 434.2 (M+1)	8
83		LC-MS m/z 444.3 (M+1)	41

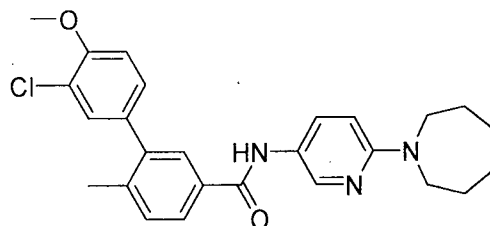
3A

84



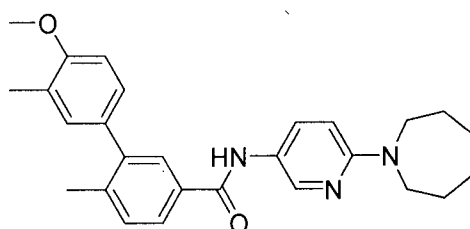
LC-MS m/z 38
458.3 (M+1)

85



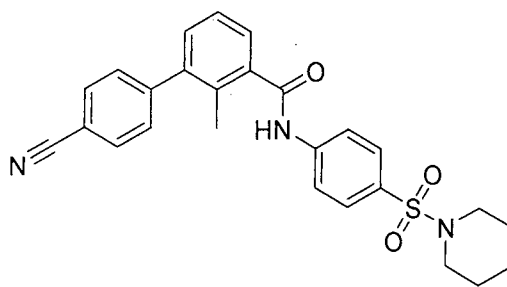
LC-MS m/z 10
450.2 (M+1)

86



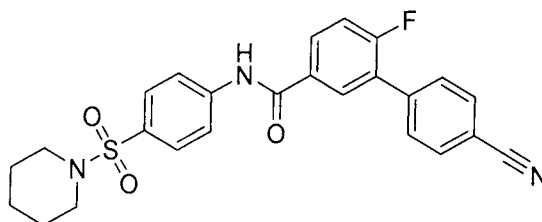
LC-MS m/z 23
430.2 (M+1)

87



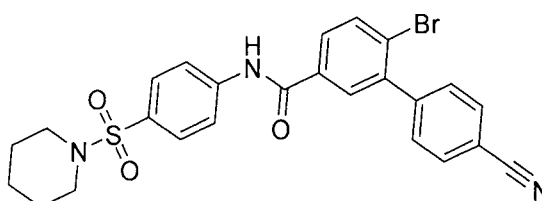
LC-MS m/z 11
460.2 (M+1)

88



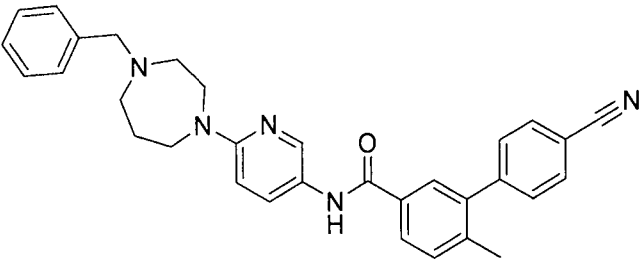
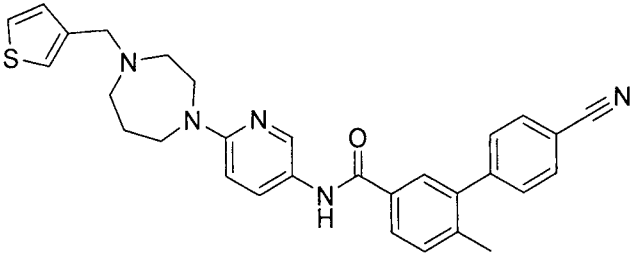
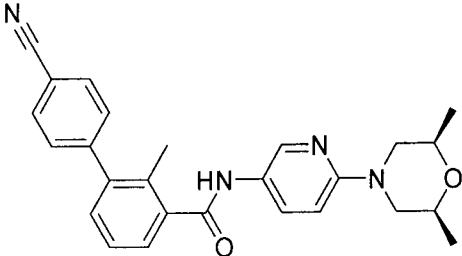
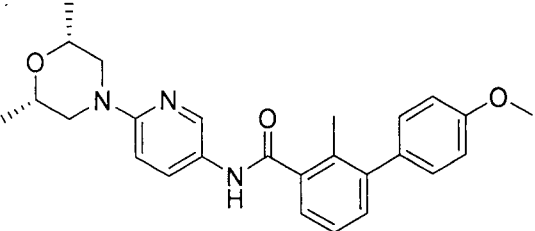
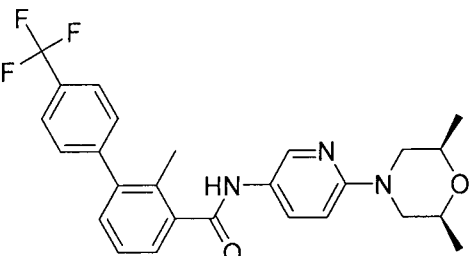
LC-MS m/z 132
464.1 (M+1)

89

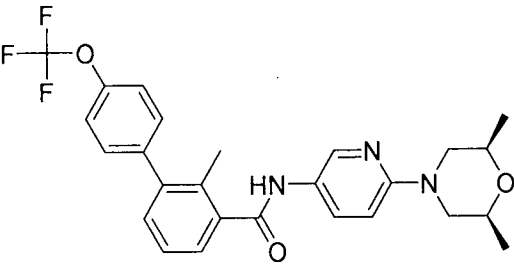
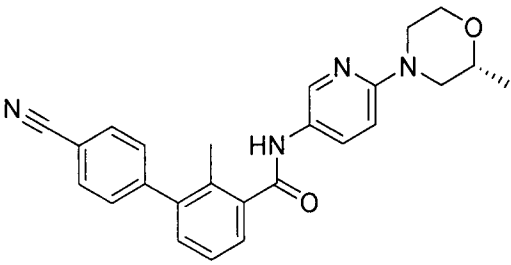
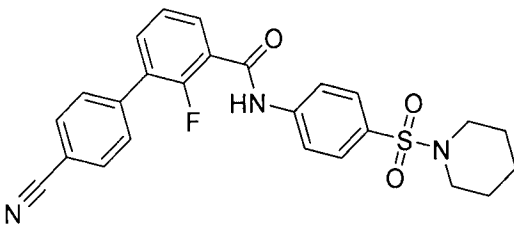
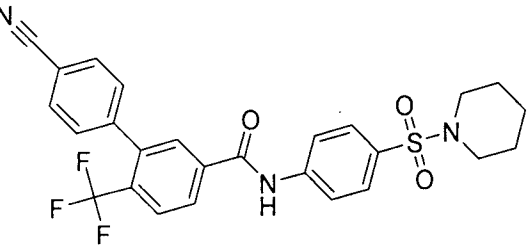
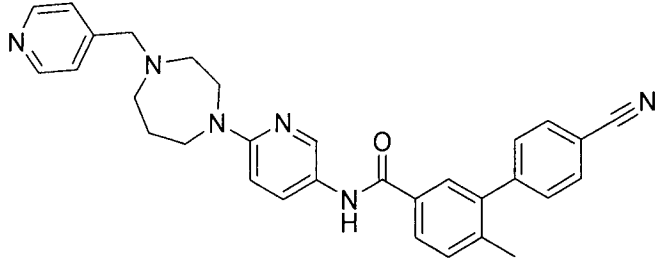
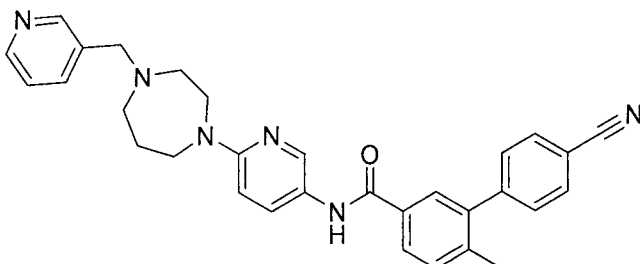


LC-MS m/z 117
524.1 (M+1)

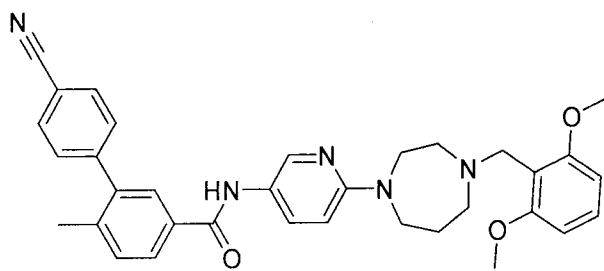
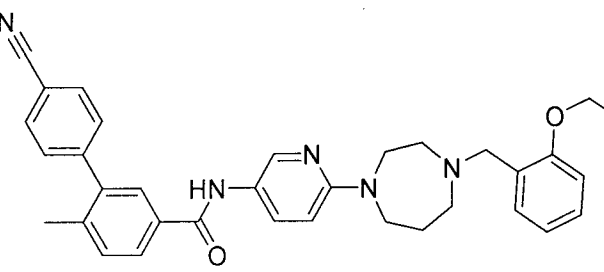
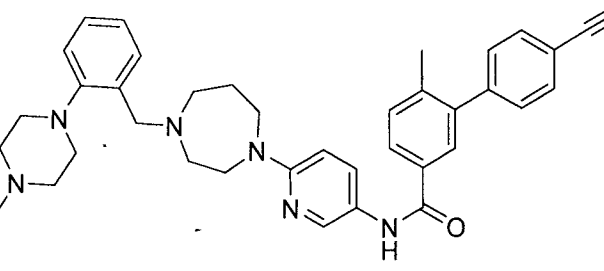
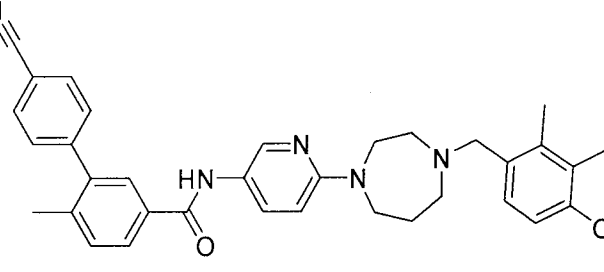
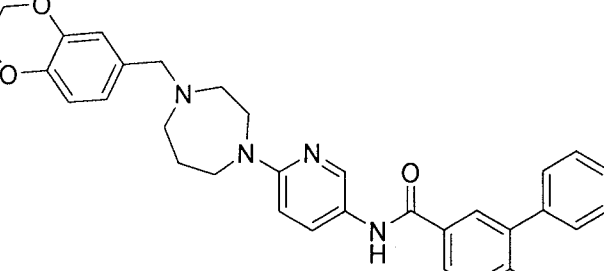
MS

90		LC-MS m/z 502.3 (M+1)	24
91		LC-MS m/z 508.2 (M+1)	35
92		LC-MS m/z 427.2 (M+1)	0.1
93		LC-MS m/z 432.2 (M+1)	0.1
94		LC-MS m/z 470.2 (M+1)	0.1

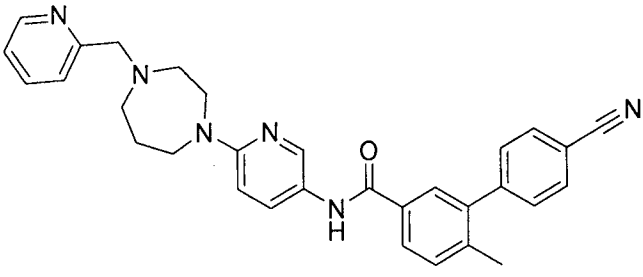
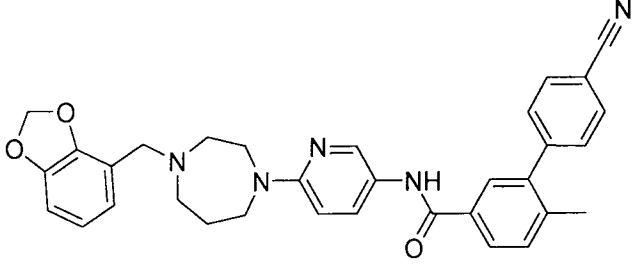
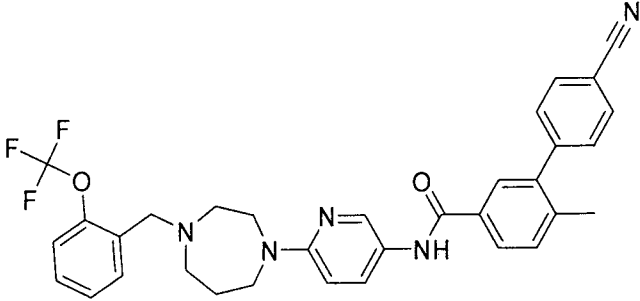
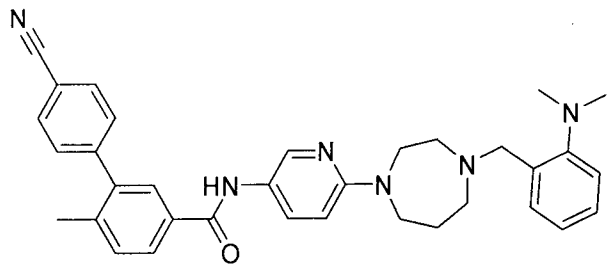
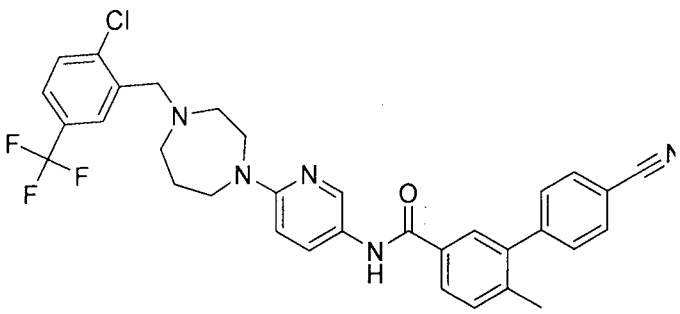
26

95		LC-MS m/z 486.2 (M+1)	0.1
96		LC-MS m/z 413.2 (M+1)	0.3
97		LC-MS m/z 464.1 (M+1)	62
98		LC-MS m/z 514.1 (M+1)	138
99		LC-MS m/z 503.3 (M+1)	3.2
100		LC-MS m/z 503.3 (M+1)	4

27

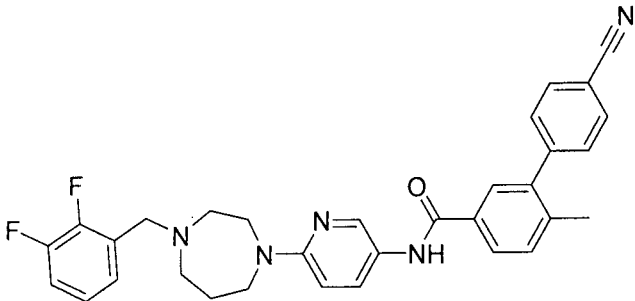
101		LC-MS m/z 562.3 (M+1)	2.7
102		LC-MS m/z 546.3 (M+1)	21
103		LC-MS m/z 600.3 (M+1)	548
104		LC-MS m/z 560.3 (M+1)	99
105		LC-MS m/z 560.3 (M+1)	24

30

106		LC-MS m/z 503.3 (M+1)	4.5
107		LC-MS m/z 546.2 (M+1)	13
108		LC-MS m/z 586.2 (M+1)	24
109		LC-MS m/z 545.3 (M+1)	32
110		LC-MS m/z 604.2 (M+1)	16

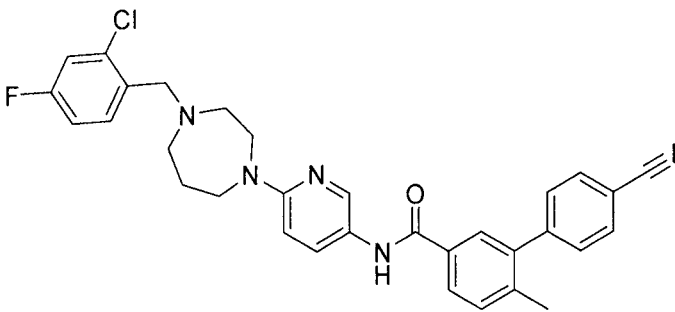
39

111



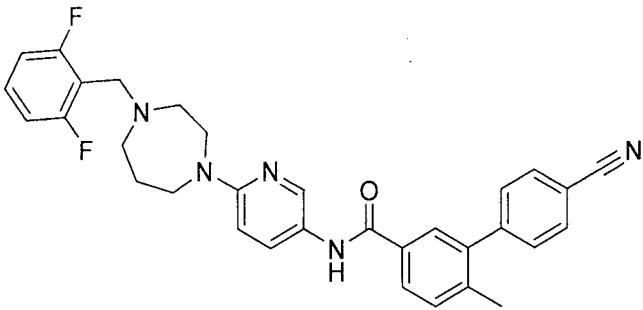
LC-MS m/z 30
538.2 (M+1)

112



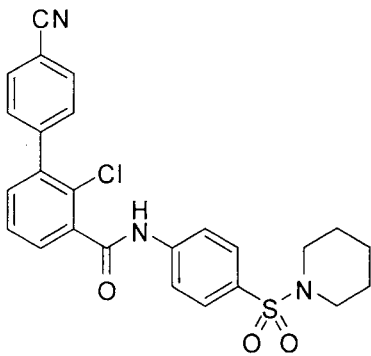
LC-MS m/z 30
554.2 (M+1)

113



LC-MS m/z 23
538.2 (M+1)

114

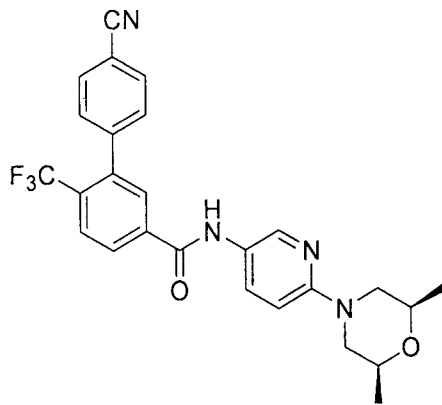


LC-MS m/z 55
480.1 (M+1)



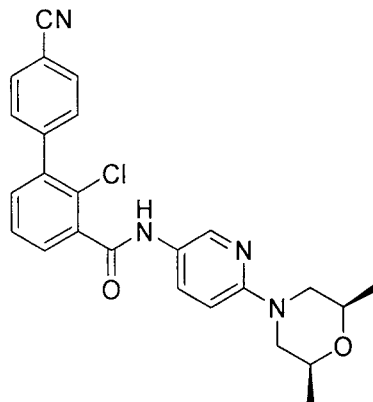
LC-MS m/z 2.4
481.2 (M+1)

115



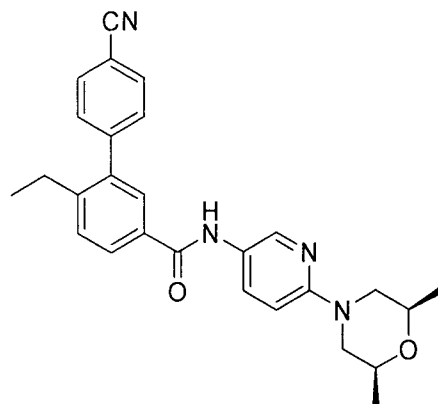
LC-MS m/z 0.7
447.2 (M+1)

116



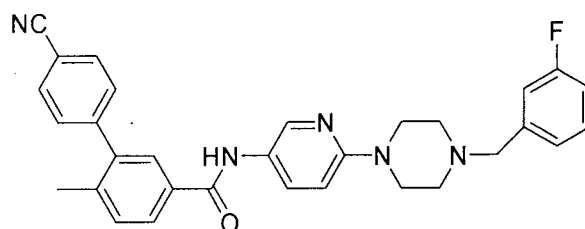
LC-MS m/z 71
441.2 (M+1)

117

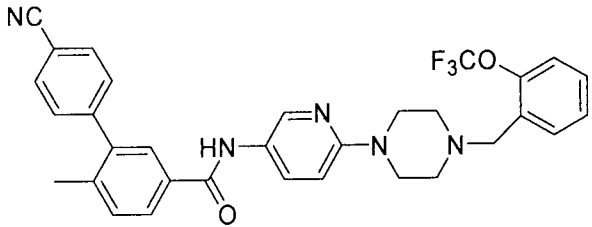
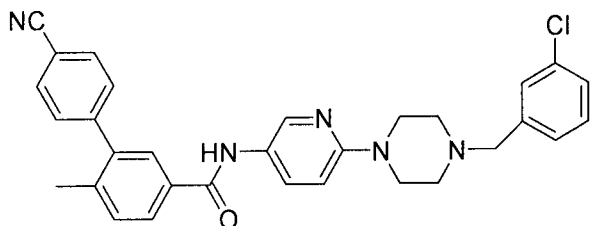
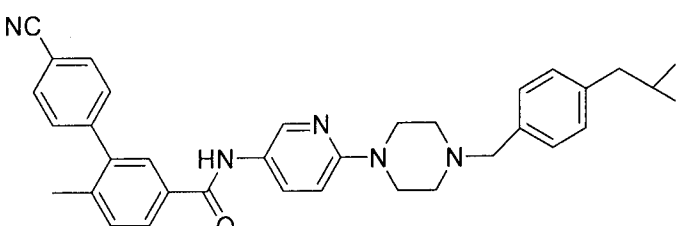
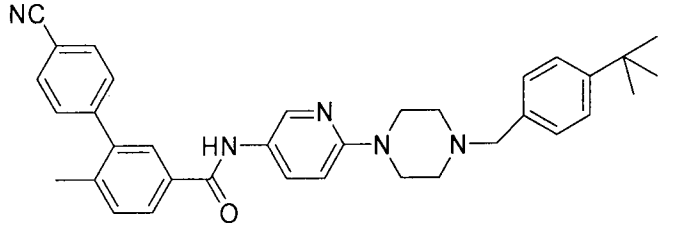
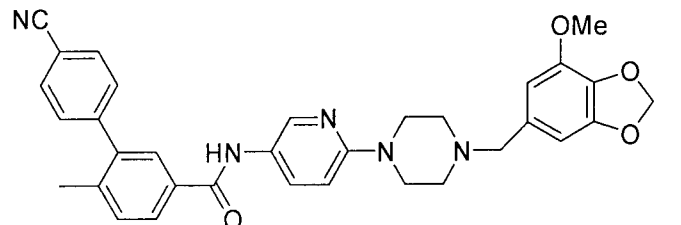
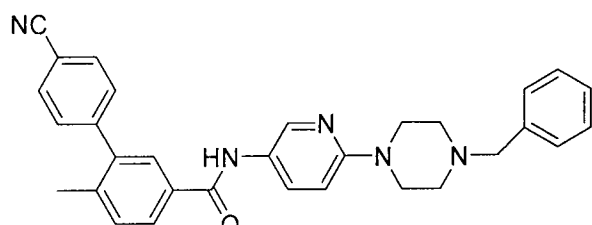


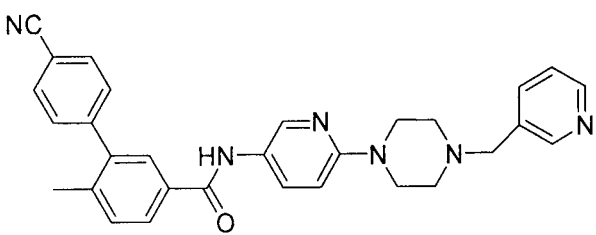
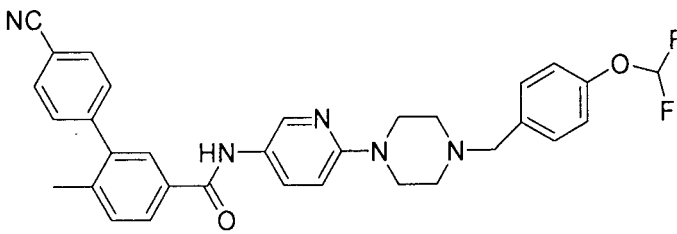
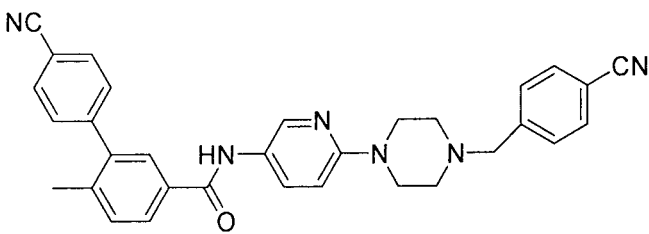
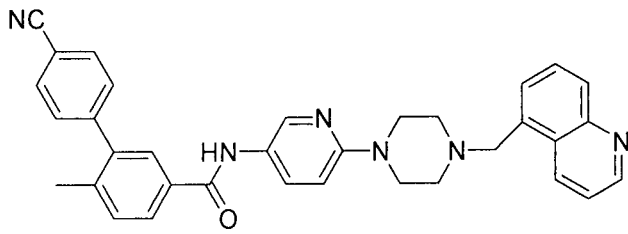
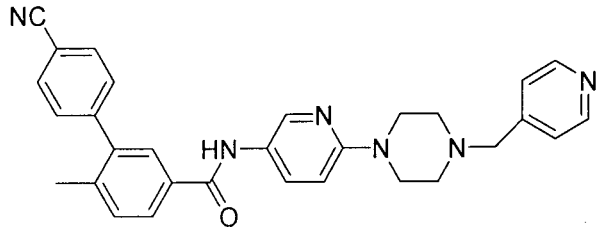
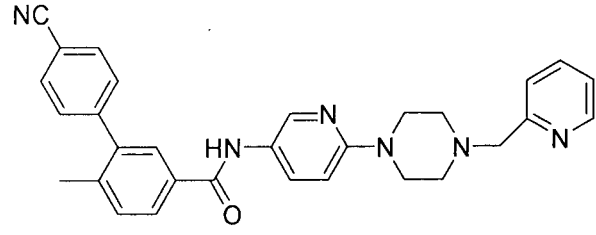
LC-MS m/z 200
506.2 (M+1)

118

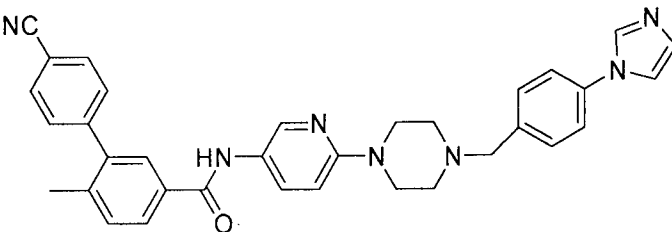
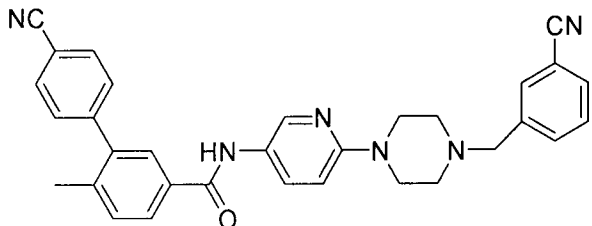
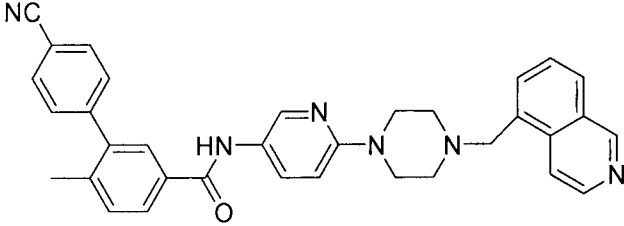
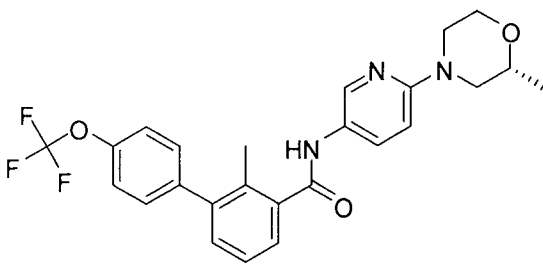
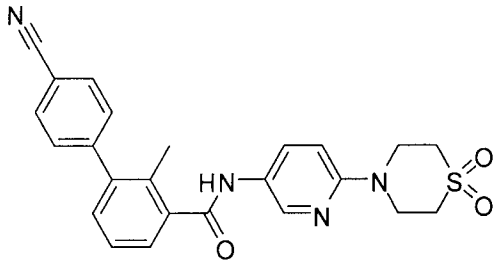
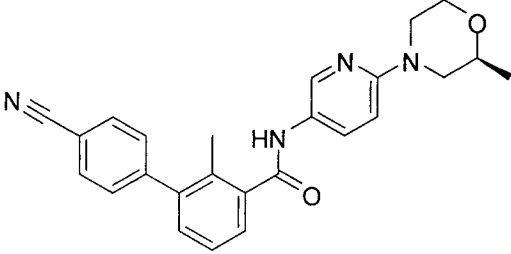


41

119		LC-MS m/z 572.2 (M+1)	470
120		LC-MS m/z 522.2 (M+1)	41
121		LC-MS m/z 544.3 (M+1)	876
122		LC-MS m/z 544.3 (M+1)	741
123		LC-MS m/z 562.2 (M+1)	38
124		LC-MS m/z 488.2 (M+1)	84

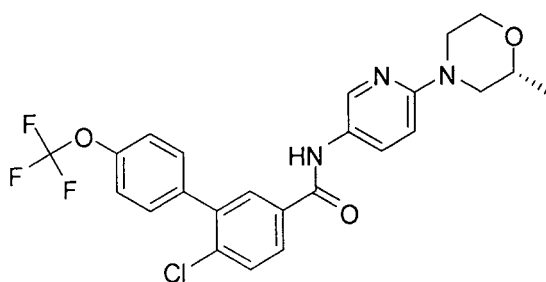
125		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	71
126		LC-MS m/z 554.2 (M+1)	102
127		LC-MS m/z 513.2 (M+1)	13
128		LC-MS m/z 539.3 (M+1)	1.8
129		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	30
130		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	9

43

131		LC-MS m/z 554.3 (M+1)	5.7
132		LC-MS m/z 513.2 (M+1)	37
133		LC-MS m/z 539.3 (M+1)	8.5
134		LC-MS m/z 472.1 (M+1)	1
135		LC-MS m/z 447.1 (M+1)	0.6
136		LC-MS m/z 413.1 (M+1)	2.4

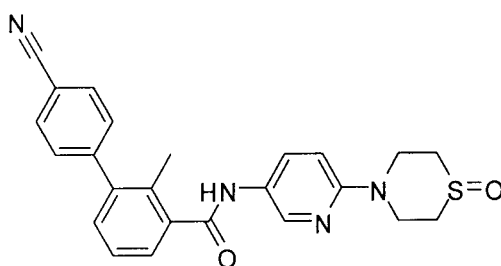
49

137



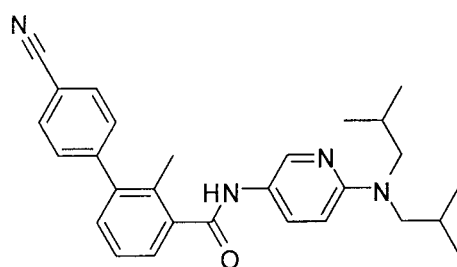
LC-MS m/z 18
492.1 (M+1)

138



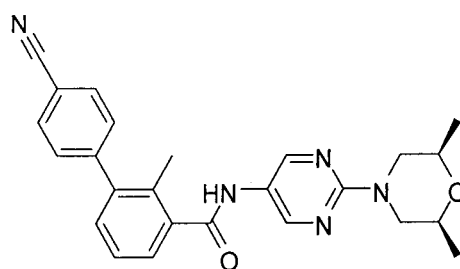
LC-MS m/z 3.1
431.1 (M+1)

139



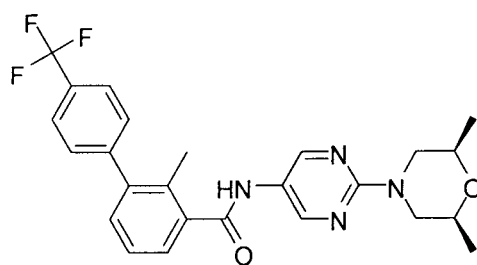
LC-MS m/z 0.9
441.1 (M+1)

140



LC-MS m/z 1.3
428.2 (M+1)

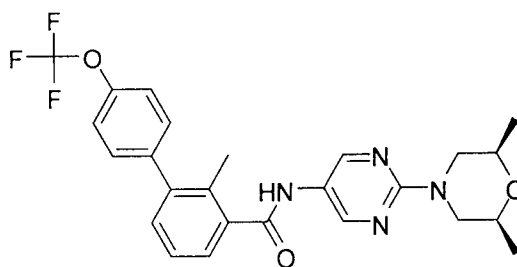
141



LC-MS m/z 1.1
471.2 (M+1)

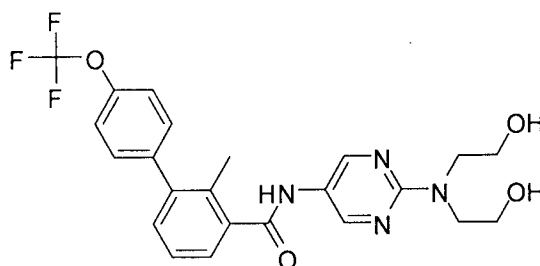
45

142



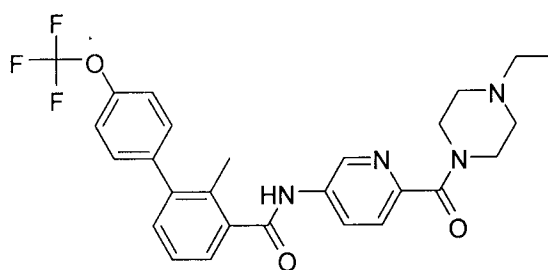
LC-MS m/z 487.2 (M+1) 1.7

143



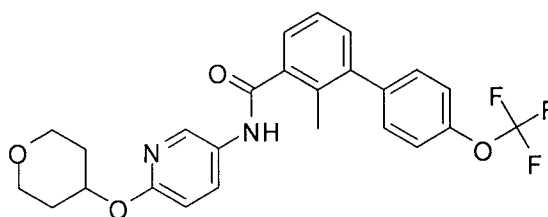
LC-MS m/z 477.2 (M+1) 2.3

144



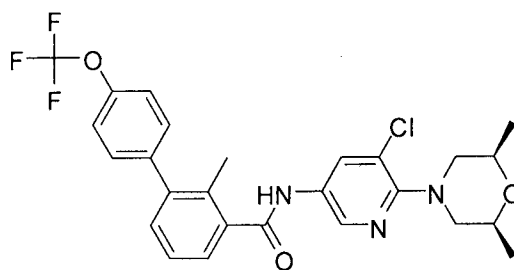
LC-MS m/z 513.2 (M+1) 189

145



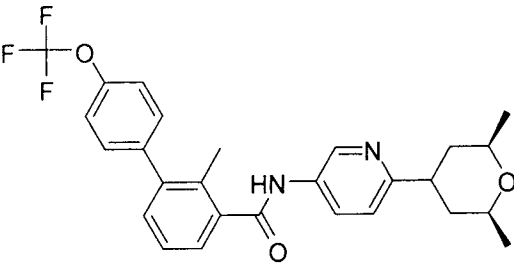
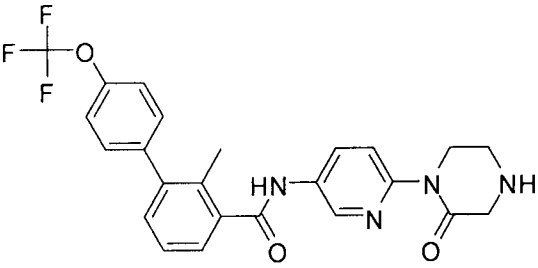
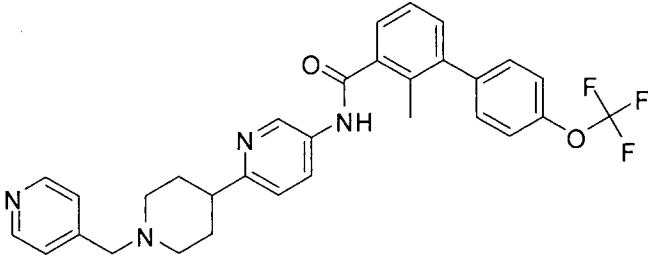
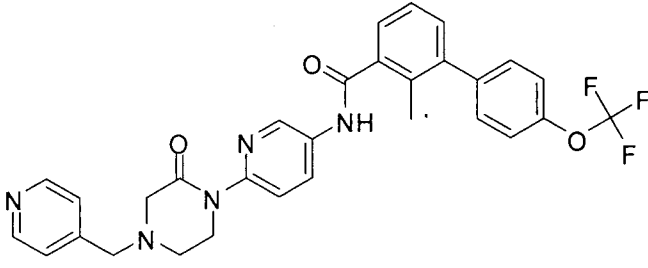
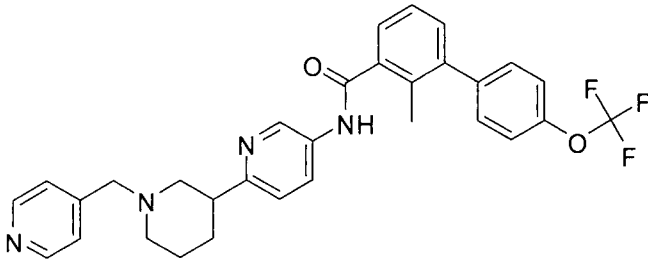
LC-MS m/z 473.2 (M+1) 0.1

146



LC-MS m/z 520.2 (M+1) 1

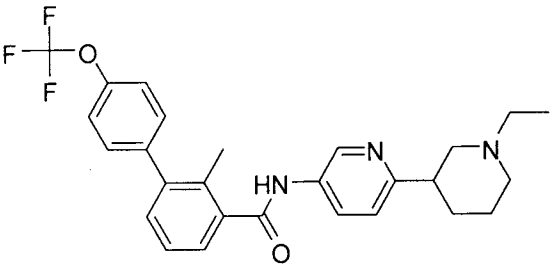
46

147		LC-MS m/z 445.2 (M+1)	17
148		LC-MS m/z 471.2 (M+1)	13
149		LC-MS m/z 547.2 (M+1)	105
150		LC-MS m/z 562.2 (M+1)	30
151		LC-MS m/z 547.2 (M+1)	12

47

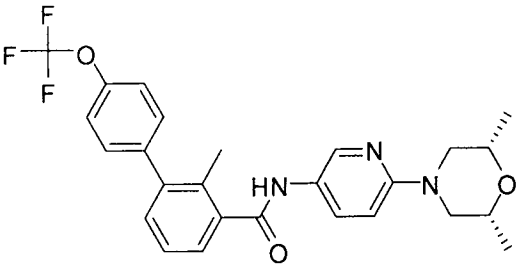
LC-MS *m/z* 111
484.2 (M+1)

152



1

153



LC-MS *m/z*
486.2 (M+1)
