

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117545- -00023-0000

Fecha: 2014-04-01 16:56:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 4/49

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan E. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 9975, notificada por edicto desfijado el 25 de Marzo de 2014.

1. ANTECEDENTES

1.1. Para la presente solicitud, el 03 de septiembre de 2013 la SIC expidió un examen de fondo, correspondiente al Oficio No. 16175. Mediante escrito radicado el 14 de enero de 2014, se respondió oportunamente el requerimiento formulado, en conjunto con datos de actividad asociados al IC₅₀ de los compuestos reivindicados.

1.2. El 21 de febrero de 2014 se expidió la Resolución 9975, por medio de la cual el Despacho resuelve negar la patente para la totalidad de las reivindicaciones presentadas el 27 de septiembre de 2012, por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 27 de septiembre de 2012, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- En general, la SIC insiste en que las patentes WO2006028958 (D1) y WO2006044975 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Despacho argumenta que D1 divulga un compuesto derivado de la Fórmula (I), útil en la inhibición de la señalización de Hedgehog, y establece que la diferencia con la presente invención radica en el anillo fenilo y en la unión del mismo al grupo carbonilo de la carboxamida de la presente invención.

De manera similar, la SIC sostiene que D2 divulga compuestos de la Fórmula (I) para el tratamiento de tumores, y argumenta que la diferencia con la presente invención yace en los sustituyentes R¹-R⁸ que D2 no comprende.

A pesar de tales diferencias, el Despacho encuentra que éstas permiten la obtención de compuestos alternativos a los del arte previo para la inhibición de la señalización de Hedgehog, los cuales se derivan de manera obvia a partir del arte previo, en tanto D2 enseña que el grupo bifenilo puede utilizarse para desarrollar compuestos contra el cáncer, y la definición de los sustituyentes R¹, R⁶ y R⁷ de la presente invención son equivalentes a las definiciones de los sustituyentes R¹², R¹ y R⁴ de D2, respectivamente.

Así, la SIC concluye que la persona medianamente versada en la materia habría aplicado las

enseñanzas de D2 para modificar los compuestos de D1. Adicionalmente, este Despacho argumenta que la persona versada, conociendo las propiedades bioisósteras entre los anillos de piridina y fenilo¹, habría remplazado el anillo piridina de D1 por un anillo fenilo, como en la presente invención.

b- En respuesta a mis argumentos presentados en respuesta al examen de fondo correspondiente al Oficio No. 16175, la SIC argumenta que el efecto bioisostérico de la piridina y el fenilo ha sido ampliamente estudiado, por lo que la persona medianamente versada en la materia, considerando las enseñanzas de D2, habría modificado los compuestos de D1 para obtener los compuestos reclamados en la presente invención, con suficiente expectativa de que mantengan su actividad como compuestos anticancerígenos.

En relación con las diferencias estructurales entre el arte previo y la presente invención, el Despacho sostiene:

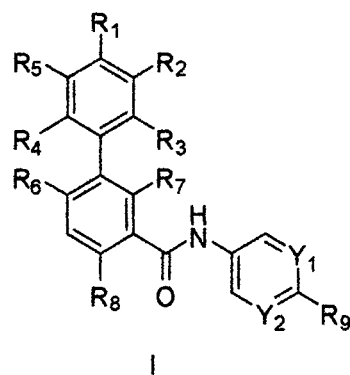
- que los anillos piridinilo y fenilo son intercambiables gracias al bioisosterismo;
- que el grupo metilo en posición 2 del anillo A y la sustitución en posición 6 del mismo se encuentran sugeridos en la definición de R₂ en D1 (página 13, línea 25);
- que el grupo -C(O)NH- se encuentra sugerido en la página 4, líneas 3 y 20, de D1; y
- que el grupo trifluorometoxilo en posición 4 del anillo bifenilo no contempla ningún efecto mejorado.

Además, existirían enseñanzas suficientes en los documentos citados para desarrollar los compuestos de la presente invención.

De otra parte, la SIC argumenta que, a pesar de que D2 divulga compuestos inhibidores de topoisomerasa, este documento sugiere las características estructurales de los compuestos reclamados en la presente invención, guiando a la persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos de D1.

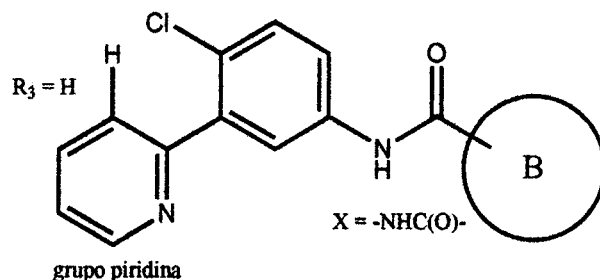
3.2. a- En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención reclama compuestos derivados de N-(fenil/piridin/pirimidin)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de Fórmula (I), útiles como inhibidores de la señalización Hedgehog:

¹ L. Moreira Lima and E.J. Barreiro. "Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design", Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 2349.



b- De otra parte, y como lo he argumentado en anteriores oportunidades, los documentos del arte previo no brindan enseñanzas suficientes respecto a las características estructurales y la actividad biológica de los compuestos reclamados.

Particularmente, D1 divulga compuestos inhibidores de la señalización Hedgehog, en los cuales, al ser estudiados los 368 compuestos ejemplificados, se observa que la estructura central de éstos es el grupo N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)amida, que difiere estructuralmente del grupo central de la presente invención:



Específicamente, los compuestos de D1 comprenden un anillo piridinilo, el cual no es considerado en la presente invención. Asimismo, todos los compuestos de D1 incluyen un sustituyente cloro en la posición 4 del anillo fenilo, lo que sugiere que su presencia es, de una u otra forma, importante para la inhibición de la señalización Hedgehog, contrario a la presente invención, que no requiere la presencia de un grupo cloro. Adicionalmente, en D1 no se favorece la sustitución en el grupo piridinilo, ya que R_3 en D1 es hidrógeno, y m es 0, mientras que R_1 de la presente invención no puede ser hidrógeno.

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia entendería que, a partir de las enseñanzas de D1, los compuestos inhibidores de la señalización Hedgehog necesitan ser derivados de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)amida, preferiblemente sin sustitución sobre el anillo piridinilo, alejándola de la presente invención.

Por su parte, D2 divulga compuestos para el tratamiento de tumores por medio de la inhibición de la

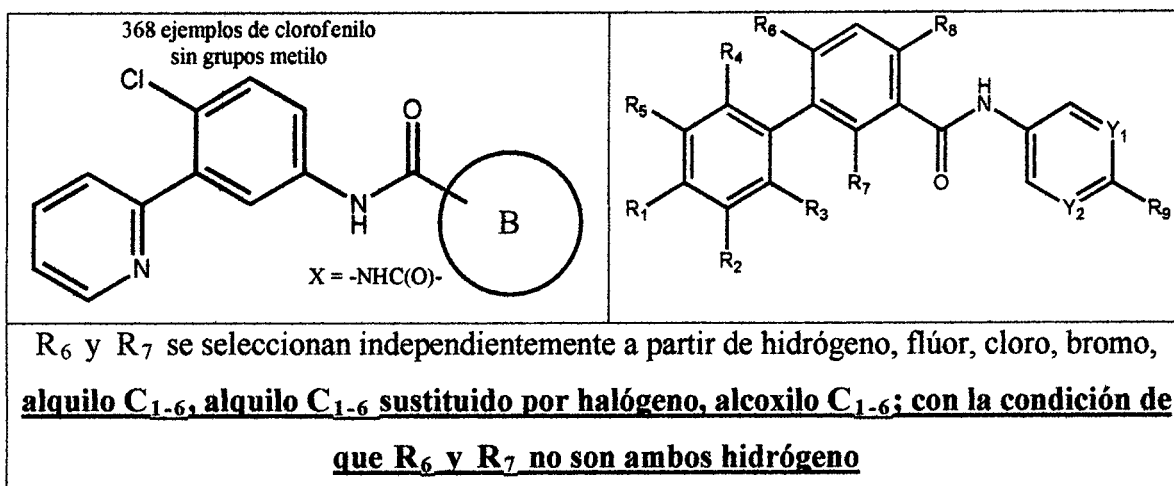
topoisomerasa, los cuales comprenden grupos bifenilo-amida, que si bien son similares a los de la presente invención, sus sustituyentes de los anillos fenilo de ninguna manera se solapan con R_1 de la presente invención.

Adicionalmente, el Ejemplo 2 de D2, que reporta el ensayo del compuesto CP5017808, hace evidente que dichos compuestos sólo proporcionan **actividad inhibidora de la topoisomerasa**, lo cual es absolutamente diferente de la actividad moduladora de los compuestos aquí reclamados (véase D2, página 30, líneas 30-32 y página 31, líneas 17 a 20). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D2 para desarrollar compuestos inhibidores de la señalización Hedgehog a partir de compuestos inhibidores de la topoisomerasa.

c- Adicionalmente, es preciso señalar que la SIC realiza un análisis inadecuado del arte previo, en tanto se limita a encontrar dentro del arte previo sugerencias aisladas de cada característica esencial en secciones generales de los documentos citados, mas no evalúa las anterioridades como un todo, de manera que constituyan enseñanzas que conlleven inequívoca y necesariamente a la presente invención.

En particular, la página 13, línea 25 de D1, citada por el Despacho, enseña que A es un anillo seleccionado entre Λ^1 , Λ^2 , Λ^3 , Λ^4 , Λ^5 , Λ^6 y Λ^7 , donde Λ^2 es un grupo fenilo sustituido por $(R_2)_n$, donde " R_2 es halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo, o alcoxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxilo" (véase D1, de la página 13, línea 24 a la página 14, línea 5). Es decir, la referencia citada por la SIC enseña que **R_2 comprende un sinnúmero de grupos sin ninguna preferencia por la porción alquilo, mucho menos por el sustituyente metilo.** Por el contrario, y de manera más detallada, los 368 compuestos ejemplificados en D1 sugieren que no debe existir un grupo metilo en posición 2 del anillo A, estructuras que se encuentran definidas por la Fórmula Ib de D1 (véase D1, página 21, líneas 11-18).

De manera similar, la página 4, líneas 3 y 20, de D1 enseña que X puede seleccionarse entre "*alquileo, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $NR_4C(O)NH$, $NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO o $NR_4PO(OH)$* " (D1, página 4, líneas 2-3) donde R_4 es H o alquilo (D1, página 4, línea 20). Sin embargo, no existe ninguna preferencia o sugerencia en esta referencia que guie a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar particularmente $X = C(O)NH$ entre un sinnúmero de grupos, considerando las definiciones de R_4 y R_1 . Específicamente, y opuesto a los argumentos de la SIC, D1 enseña que **la definición preferida de X es -NHC(O)-**, tal y como puede observarse en la página 15, líneas 8-14; página 21, línea 27; y la página 22, líneas 7 y 15 de D1, además de todos los 368 compuestos ejemplificados.

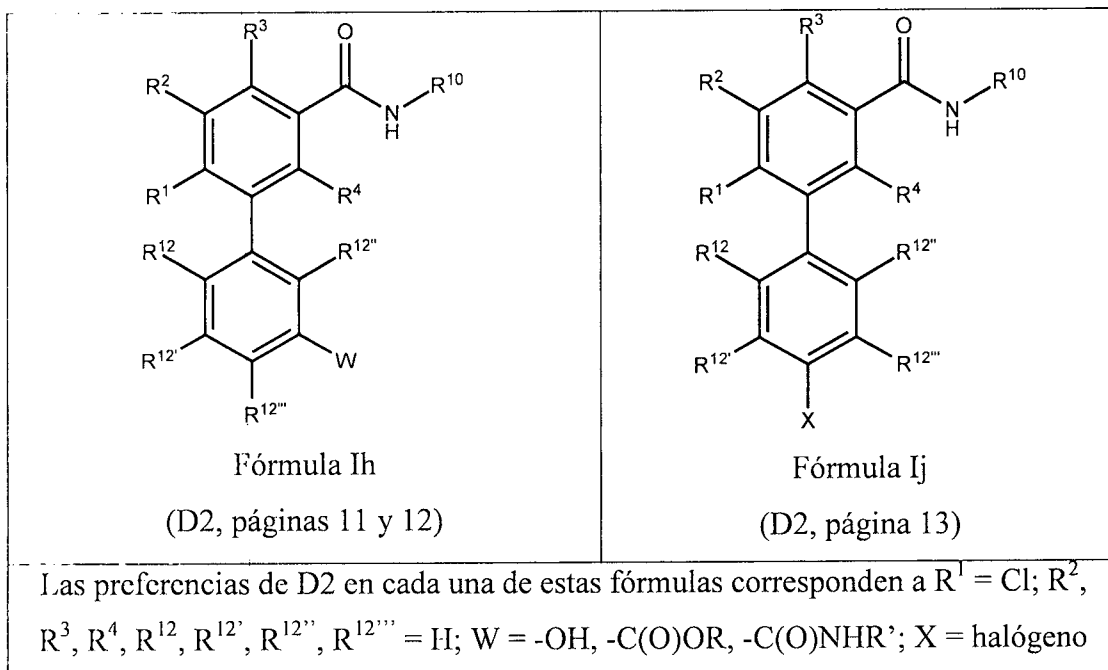


Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de las enseñanzas de D1 se vería necesariamente motivada a elegir la anterior configuración estructural, y entendería que ésta es de mayor importancia en la inhibición de la señalización Hedgehog.

En cuanto a la sustitución del grupo piridinilo de D1 por un anillo fenilo según los principios de bioisosterismo que señala la SIC, me permito señalar que el trabajo realizado por Lima y Barreiro enseña que “*el remplazo bioisotérico que ocurre exitosamente en una serie de compuestos que actúan como un tipo de bioreceptores, no necesariamente será exitoso en otra serie terapéutica, que actúa sobre otros receptores*” (Lima y Barreiro, sección 4.1, página 27). En otras palabras, aunque el trabajo de Lima y Barreiro muestra ejemplos en los que un átomo de nitrógeno en un anillo aromático es reemplazado por un grupo -CH- (véase Lima y Barreiro, Esquemas 10 y 15), no se puede considerar que tal sustitución involucre una relación bioisotérica en todos los compuestos inhibidores de la señalización Hedgehog de D1, pues los ejemplos de Lima y Barreiro corresponden a compuestos con diferente función biológica, en comparación con los de la presente invención.

Es más, Lima y Barreiro enseñan específicamente que en el cambio de un átomo de nitrógeno en un anillo aromático por un grupo -CH- puede no resultar en compuestos mejorados, ni siquiera alternativos. Particularmente, en el caso del Esquema 10, se concluyó que el grupo quinolina es de importancia y debe prevalecer en los compuestos CLQ antimalaria (Lima y Barreiro, páginas 29-30), y en el Esquema 15 se desarrollaron compuestos no-esteroides antiinflamatorios, donde se obtuvieron compuestos con reacciones dermatológicas secundarias, obligándolos a ausentarse del mercado (Lima y Barreiro, página 32).

De otra parte, D2 enseña compuestos para el tratamiento de tumores a través de la inhibición de la topoisomerasa, que corresponde a una ruta de actividad biológica totalmente distinta al de la presente invención (señalización Hedgehog). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a utilizar grupos bifenilo ni a utilizar un enlazador -C(O)NH-, posiblemente sugeridos por D2, pues sin duda, esto conduciría a la producción de compuestos inhibidores de la topoisomerasa:



Ahora bien, en gracia de discusión, en el caso que las enseñanzas de Lima y Barreiro en combinación con D1 sugirieran a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos de la presente invención (que no lo sugieren, como se explicó anteriormente), de manera que arbitrariamente se reemplaza el grupo piridinilo por el grupo fenilo y se utilizara el enlazador -C(O)NH- de D1, la única expectativa razonable a la luz de D2 es la obtención de compuestos inhibidores de la topoisomerasa, alejándola drásticamente de los objetivos de la presente invención.

Es decir, D2 evidencia que el remplazo bioisostérico, que según la SIC sugiere Lima y Barreiro, más las sugerencias generales y amplias de D1, conllevarían a la persona medianamente versada en la materia a esperar subjetivamente que se altere la función biológica de los compuestos resultantes (inhibidores de topoisomerasa), para, como por arte de magia y sin indicación alguna en el estado de la técnica, obtener inhibidores de la señalización Hedgehog, como en la presente invención.

d- Una vez más, me permito resaltar los datos de actividad de los compuestos de la presente invención, que aparentemente fueron simplemente desconocidos por la SIC a pesar de

haber sido adjuntados a mi respuesta al primer examen de fondo (ANEXO 1) radicada el 27 de septiembre de 2012, donde se muestra una inhibición de la señalización Hedgehog de hasta $IC_{50}=0.1nM$, resultados que no se encuentran sugeridos en D1 (ya que no hace mención alguna a la capacidad de inhibición de los compuestos allí divulgados), ni en D2 (pues corresponde a compuestos con una actividad biológica distinta). Por consiguiente, estos resultados demuestran que la presente invención es impredecible a partir de las enseñanzas del arte previo.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para 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 documentos.² 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.

De igual forma, vale la pena señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, habría realizado la invención, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. Es decir, **la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, las cuales, como se demostró a lo largo del presente memorial, no existen**. Por consiguiente, aunque en D1 se explique de la forma más amplia y general que los compuestos allí divulgados pueden comprender un enlazador C(O)NH y sustituyentes alquilo sobre el anillo fenilo, esto no es enseñanza suficiente para producir los compuestos reclamados, pues las enseñanzas específicas del arte previo (ejemplos) se dirigen a características distintas, como se explicó anteriormente.

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

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

Así las cosas, no existe motivación alguna en el arte previo para que la persona medianamente versada en la materia pueda desarrollar inequívocamente los compuestos de la presente invención y esperar una actividad biológica como la aquí reclamada. En el mejor de los casos, esta persona se habría visto motivada a desarrollar compuestos derivados de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)amida, como en D1, sin ninguna expectativa de la potencia de inhibición de la señalización Hedgehog. De hecho, si esta persona hubiese aplicado los cambios estructurales asociados al bioisosterismo, argumentado por este Despacho, más la inversión del grupo amida, lo razonable es que habría esperado obtener compuestos inhibidores de la topoisomerasa, como en D2. En conclusión, los compuestos reclamados en la presente invención revisten nivel inventivo.

3.3. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que esta solicitud de patente se encuentra concedida en las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US 8178563), Europa (EP20121328), y **Perú** (6576).

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 similar, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de las solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

Especialmente, en el caso de Perú, las reivindicaciones allí concedidas (ANEXO 2), incluso cubren materia más amplia que la que se reclamar actualmente en Colombia. Adicionalmente, los criterios de evaluación para la concesión de una patente en Perú corresponden a los impuestos por la Decisión 486, que igualmente rige a Colombia en términos de propiedad industrial, lo cual indica que la presente invención, siendo más específica que en Perú, sin duda cumple con los requisitos de patentabilidad.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente Recurso de Reposición sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

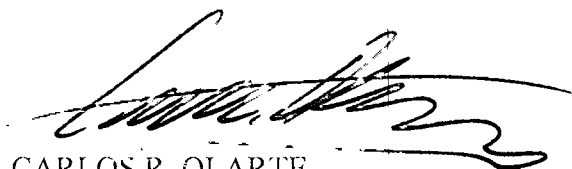
Anexos:

- ANEXO 1: Datos de Actividad.
- ANEXO 2: Reivindicaciones concedidas en Perú.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

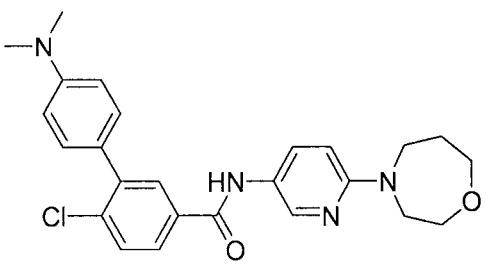
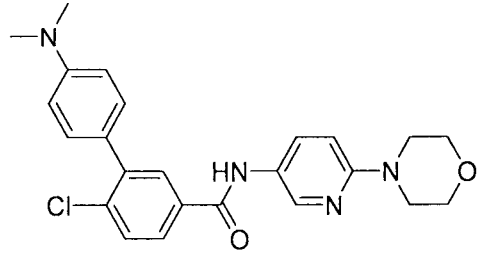
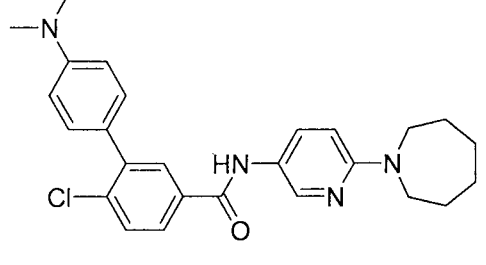
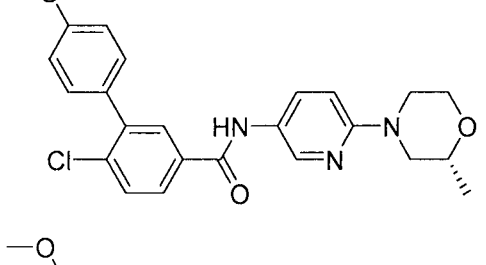
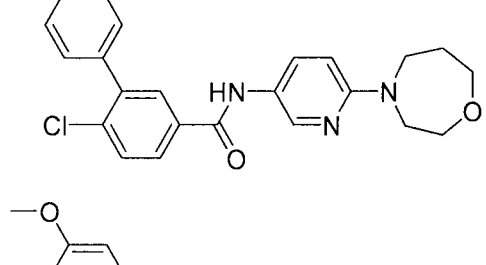
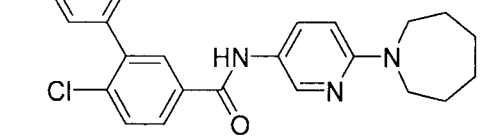
T.P. 74.295

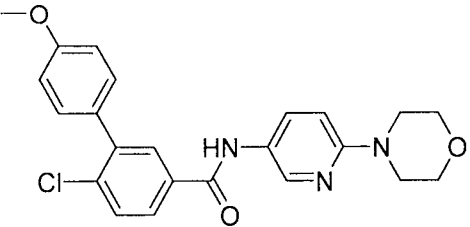
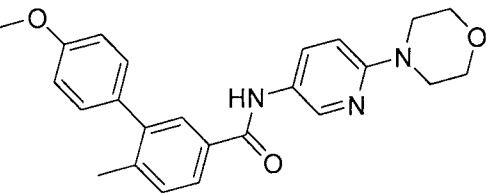
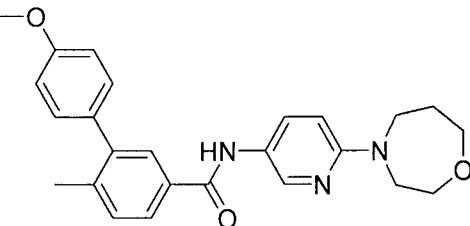
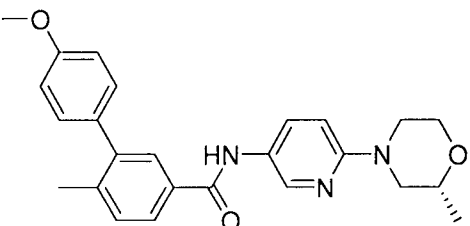
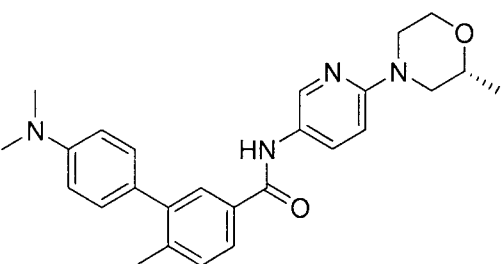
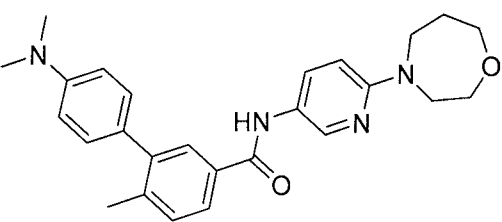
Anexos:

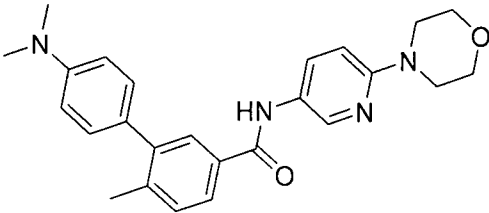
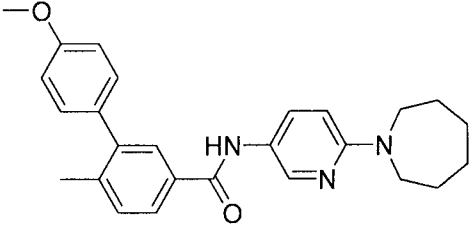
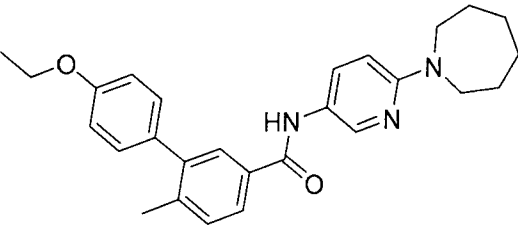
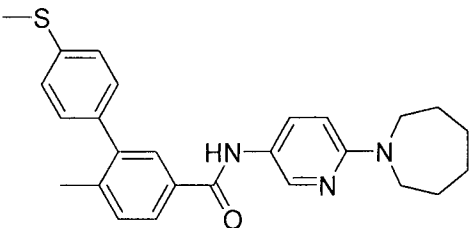
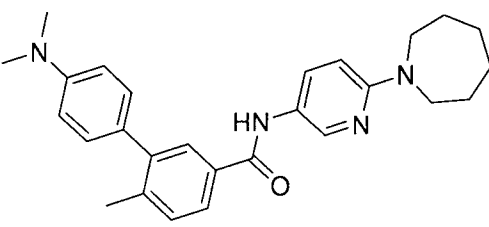
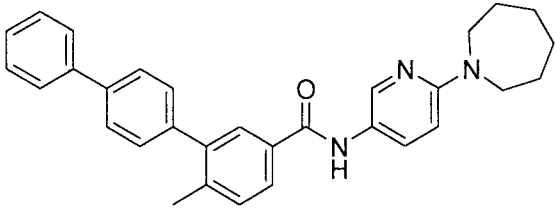
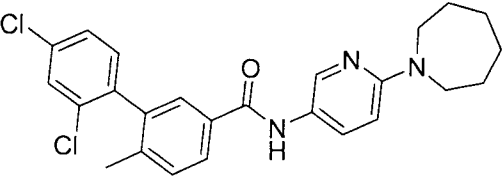
- ANEXO 1: Datos de Actividad.
- ANEXO 2: Reivindicaciones concedidas en Perú.

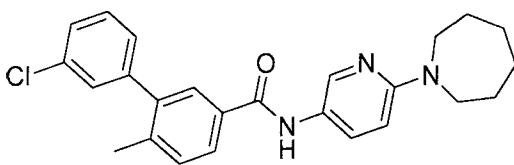
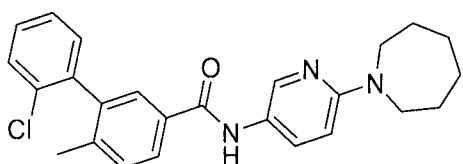
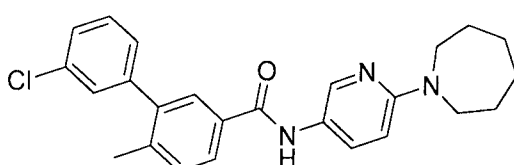
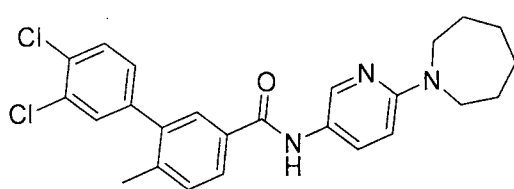
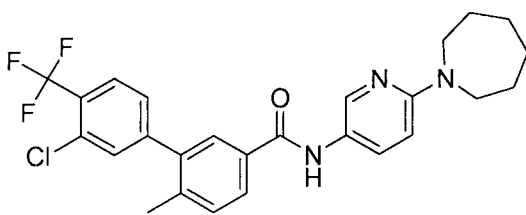
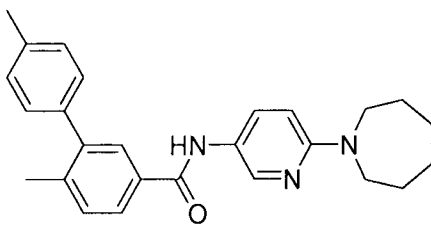
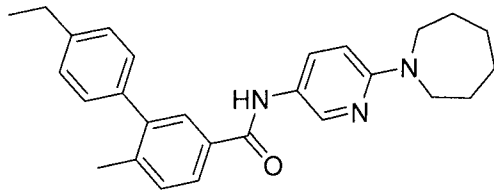
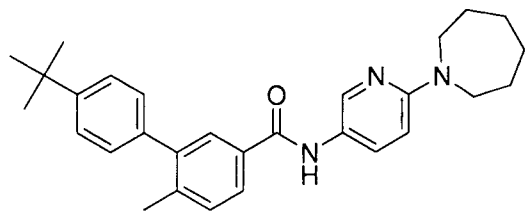
Tabla 1

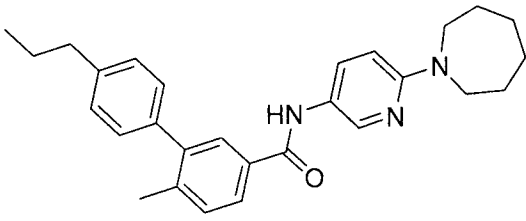
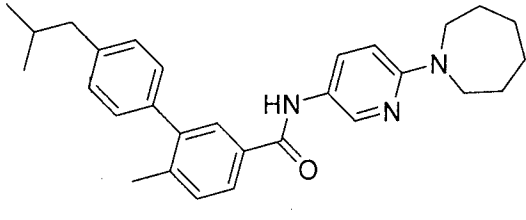
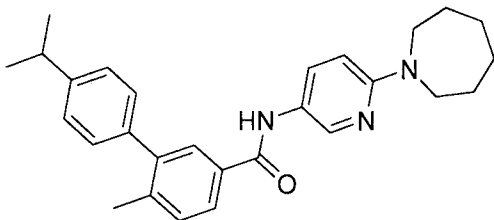
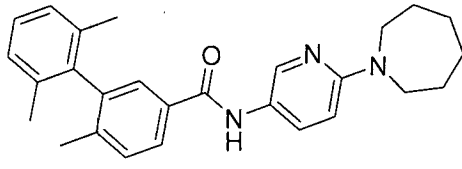
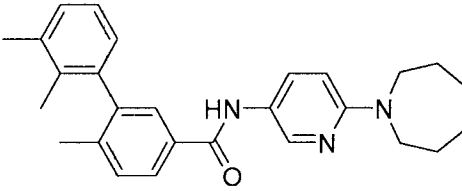
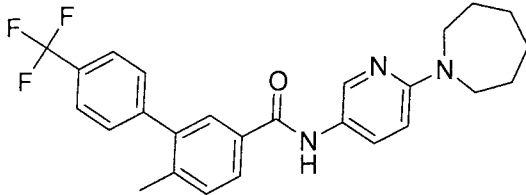
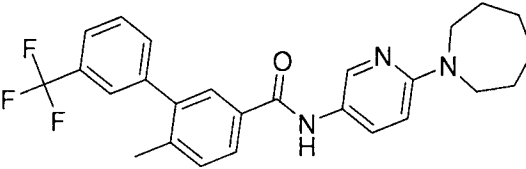
Compuesto Número	Estructura	Datos Físicos	IC50 (nM)
		MS (m/z)	
3		LC-MS <i>m/z</i> 411.2 (M+1).	0.9
4		LC-MS <i>m/z</i> 416.2 (M+1).	0.9
5		LC-MS <i>m/z</i> 400.2 (M+1).	2.8
6		LC-MS <i>m/z</i> 418.2 (M+1).	2.9
7		LC-MS <i>m/z</i> 413.2 (M+1).	3.7
8		LC-MS <i>m/z</i> 416.2 (M+1).	17.1

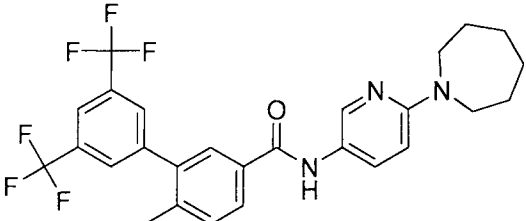
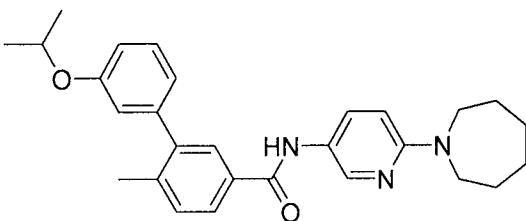
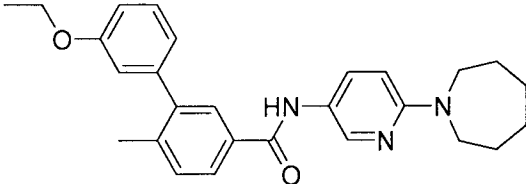
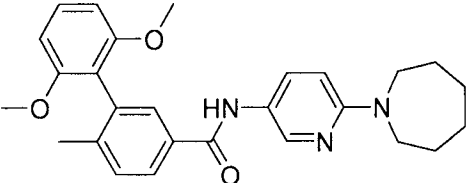
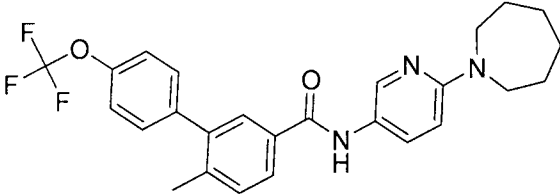
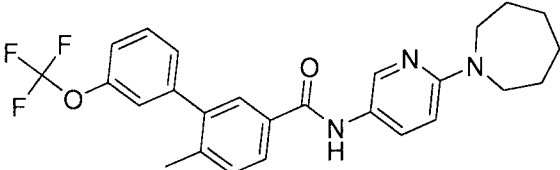
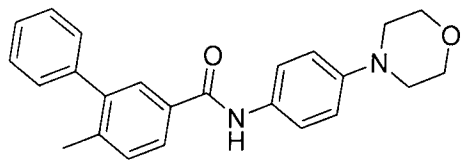
9		LC-MS m/z 451.2 (M+1).	5.4
10		LC-MS m/z 437.2 (M+1).	12.4
11		LC-MS m/z 449.2 (M+1).	12
12		LC-MS m/z 438.2 (M+1).	5.4
13		LC-MS m/z 438.2 (M+1).	9.1
14		LC-MS m/z 436.2 (M+1).	4.7

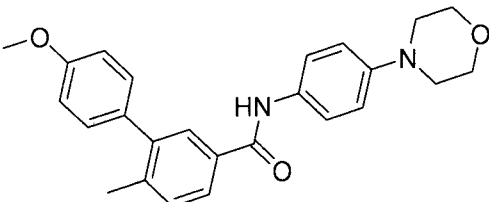
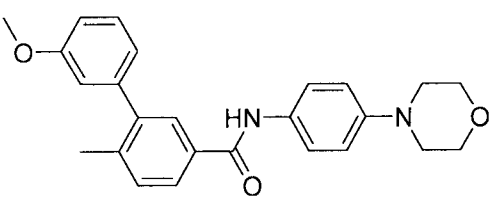
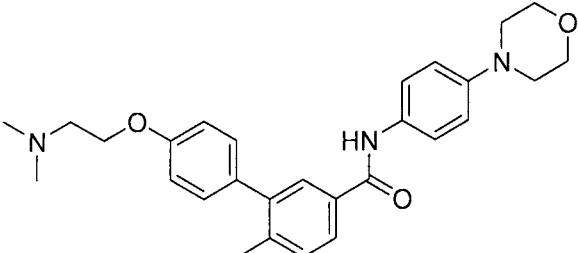
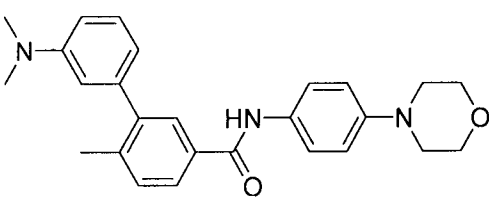
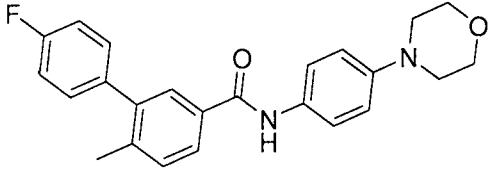
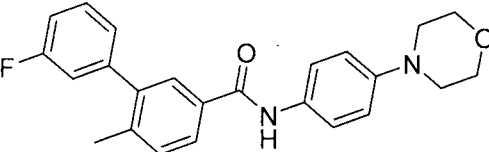
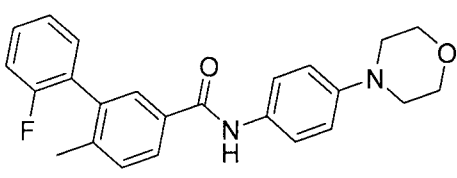
15		LC-MS m/z 424.1 (M+1).	5.1
16		LC-MS m/z 404.2 (M+1).	9.5
17		LC-MS m/z 418.2 (M+1).	4.9
18		LC-MS m/z 418.2 (M+1).	7.2
19		LC-MS m/z 431.2 (M+1).	7.1
20		LC-MS m/z 431.2 (M+1).	8.8

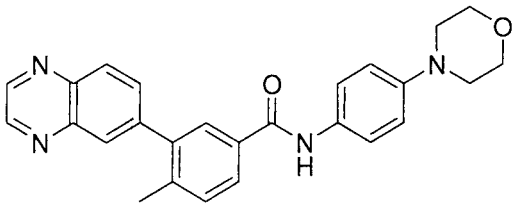
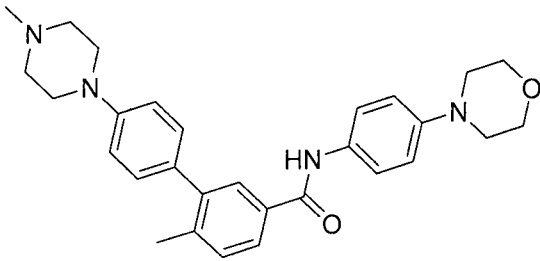
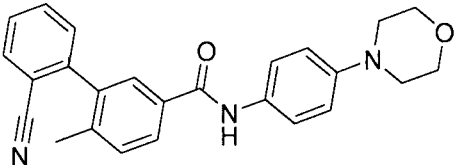
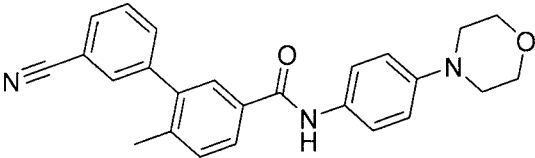
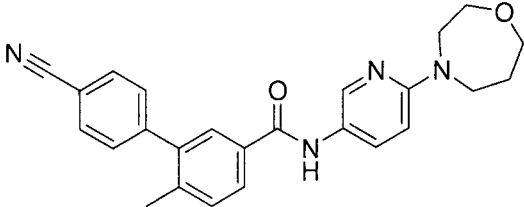
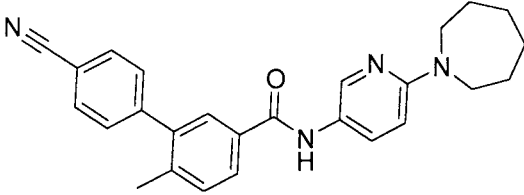
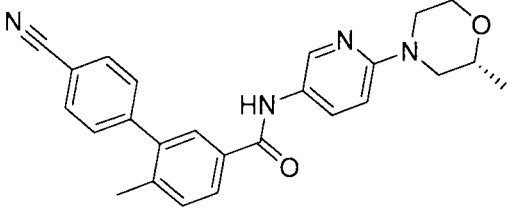
21		LC-MS m/z 417.2 (M+1).	18.6
22		LC-MS m/z 416.2 (M+1).	7
23		LC-MS m/z 430.2 (M+1).	12.9
24		LC-MS m/z 432.2 (M+1).	6.4
25		LC-MS m/z 429.2 (M+1).	28.4
26		LC-MS m/z 462.2 (M+1).	35
27		LC-MS m/z 454.1 (M+1).	38.1

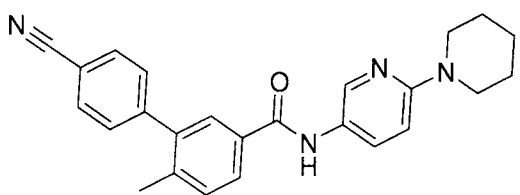
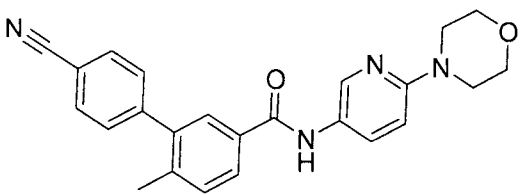
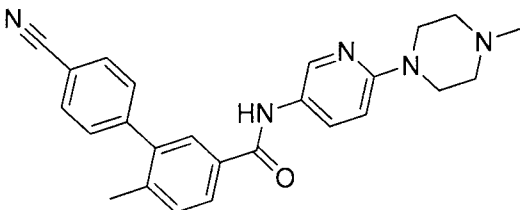
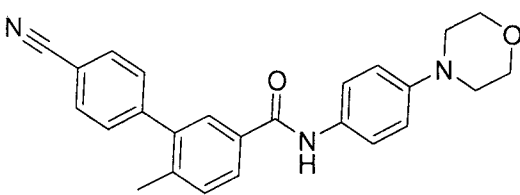
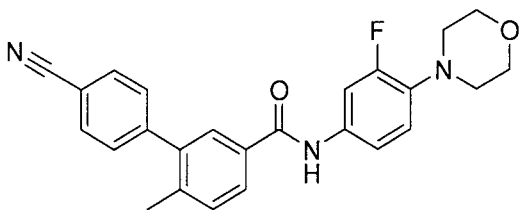
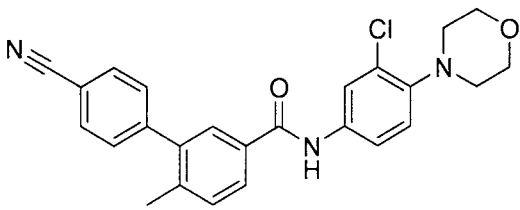
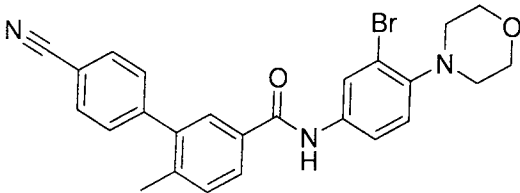
28		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	65.9
29		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	149.9
30		LC-MS m/z 420.2 (M+1).	48.5
31		LC-MS m/z 454.2 (M+1).	12.4
32		LC-MS m/z 488.1 (M+1).	44.3
33		LC-MS m/z 400.2 (M+1).	19.3
34		LC-MS m/z 414.2 (M+1).	14.5
35		LC-MS m/z 442.2 (M+1).	75.7

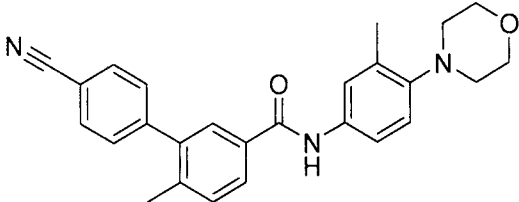
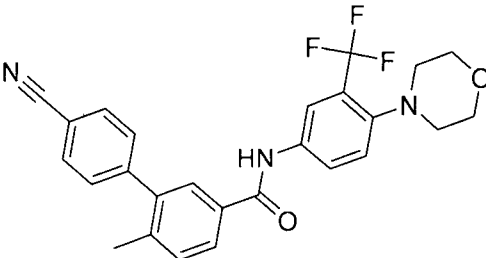
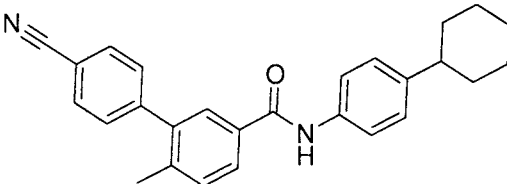
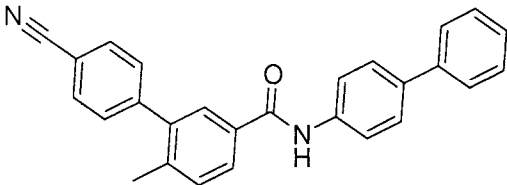
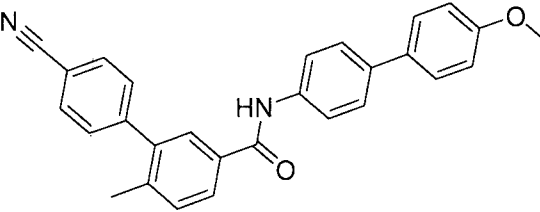
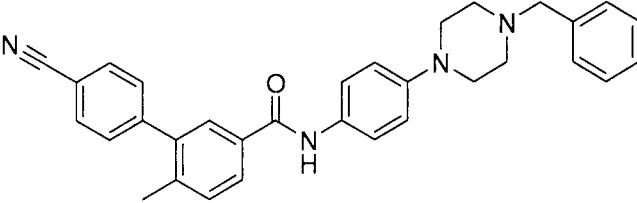
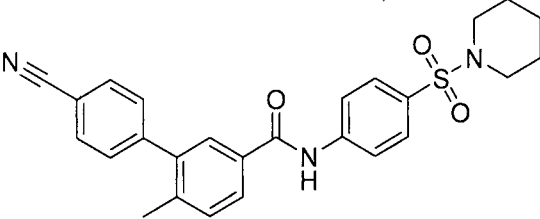
36		LC-MS m/z 428.2 (M+1).	76.5
37		LC-MS m/z 442.2 (M+1).	162
38		LC-MS m/z 428.2 (M+1).	85
39		LC-MS m/z 414.2 (M+1).	817
40		LC-MS m/z 414.2 (M+1).	261
41		LC-MS m/z 454.2 (M+1).	7.6
42		LC-MS m/z 454.2 (M+1).	92

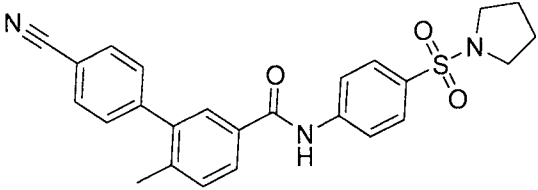
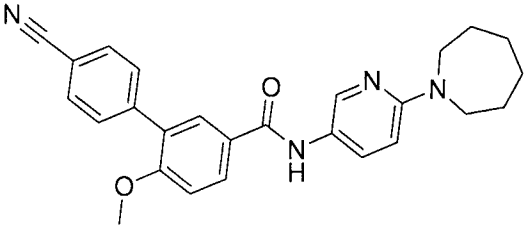
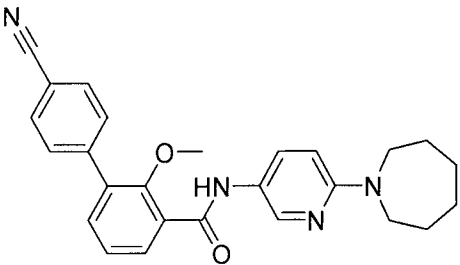
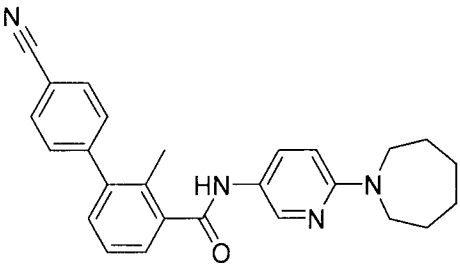
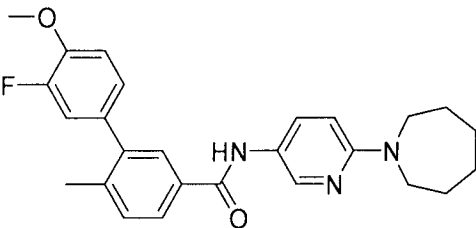
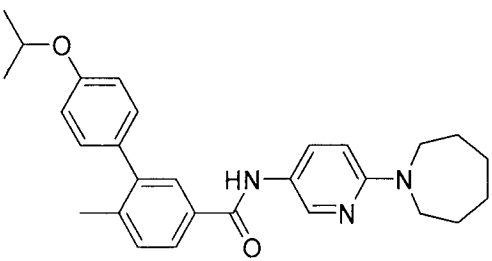
43		LC-MS m/z 522.2 (M+1).	1653
44		LC-MS m/z 444.2 (M+1).	2100
45		LC-MS m/z 430.2 (M+1).	564
46		LC-MS m/z 446.2 (M+1).	328
47		LC-MS m/z 470.2 (M+1).	18
48		LC-MS m/z 470.2 (M+1).	327
49		LC-MS m/z 373.2 (M+1).	117

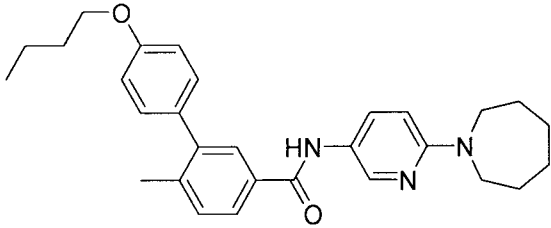
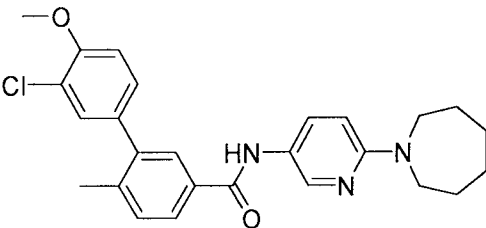
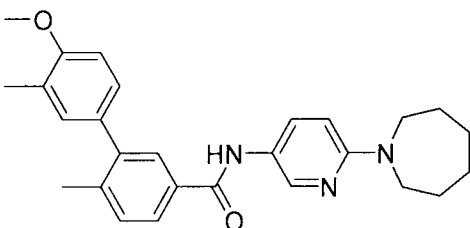
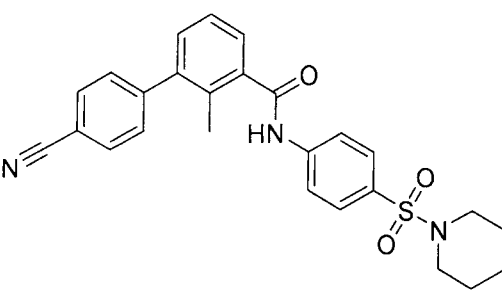
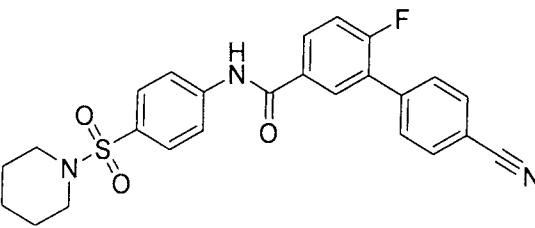
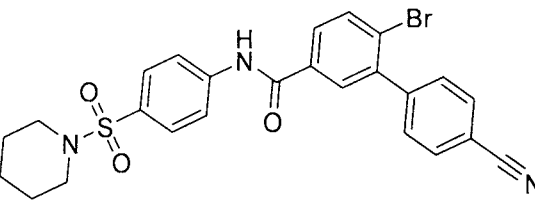
50		LC-MS m/z 403.2 (M+1).	48
51		LC-MS m/z 403.2 (M+1).	187
52		LC-MS m/z 460.2 (M+1).	1131
53		LC-MS m/z 416.2 (M+1).	22
54		LC-MS m/z 391.2 (M+1).	61
55		LC-MS m/z 391.2 (M+1).	84
56		LC-MS m/z 391.2 (M+1).	132

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

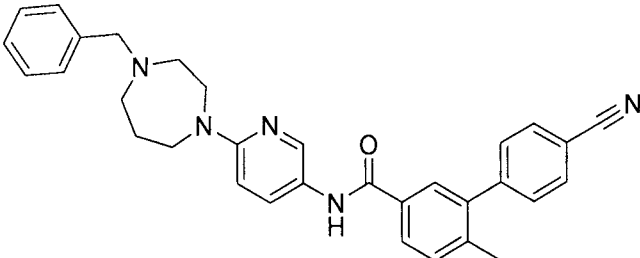
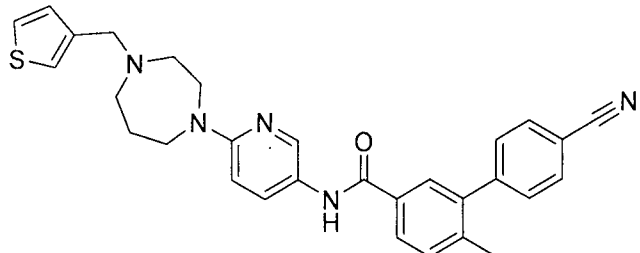
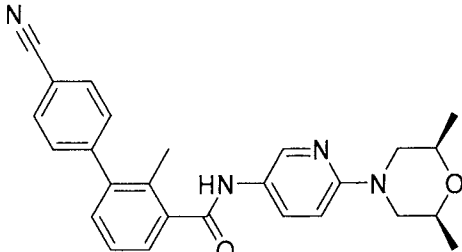
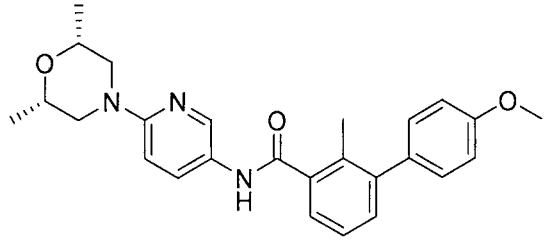
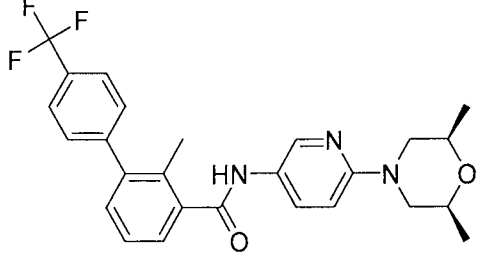
64		LC-MS m/z 397.2 (M+1).	14
65		LC-MS m/z 399.2 (M+1).	14
66		LC-MS m/z 412.2 (M+1).	250
67		LC-MS m/z 398.2 (M+1).	43
68		LC-MS m/z 416.2 (M+1).	17
69		LC-MS m/z 432.1 (M+1).	10
70		LC-MS m/z 476.1 (M+1).	15

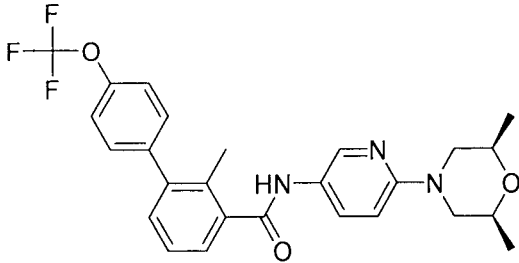
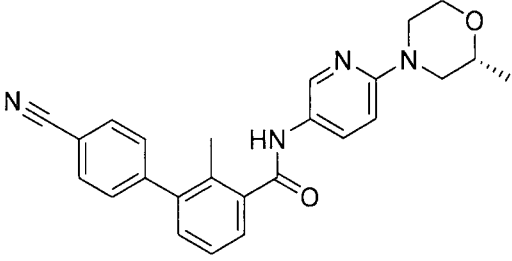
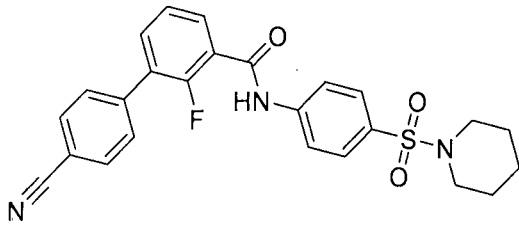
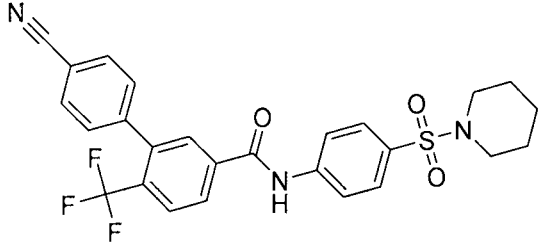
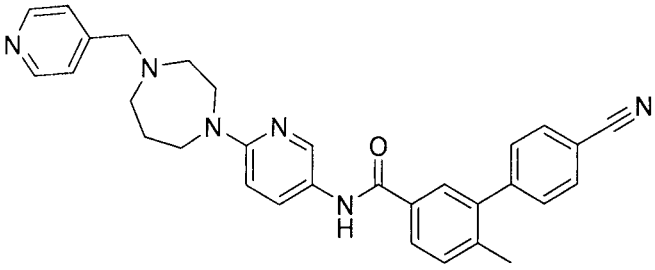
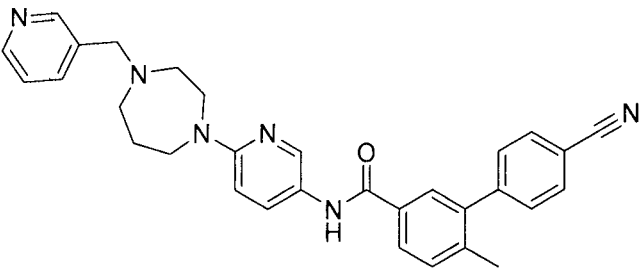
71		LC-MS m/z 412.2 (M+1).	16
72		LC-MS m/z 466.2 (M+1).	22
73		LC-MS m/z 385.2 (M+1).	6.8
74		LC-MS m/z 389.1 (M+1).	134
75		LC-MS m/z 419.2 (M+1).	36
76		LC-MS m/z 487.2 (M+1).	18
77		LC-MS m/z 460.2 (M+1).	15

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

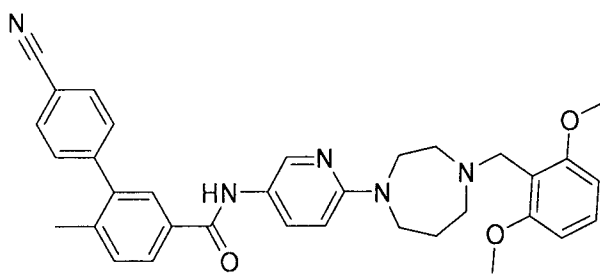
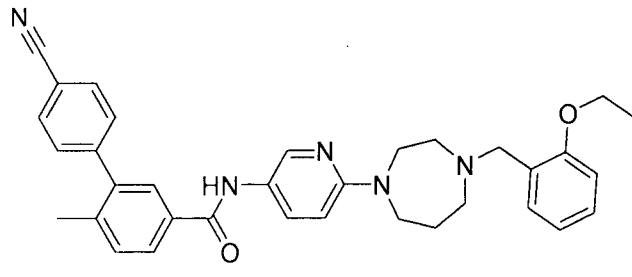
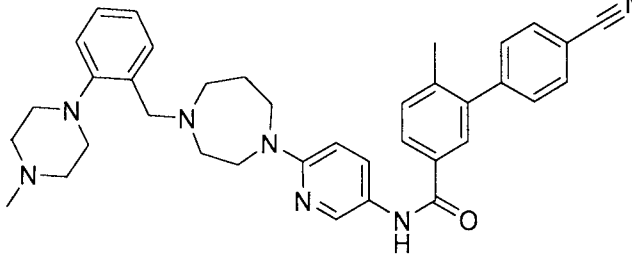
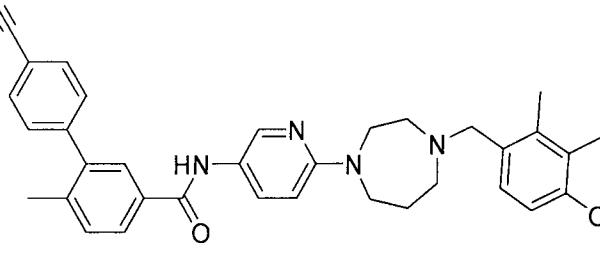
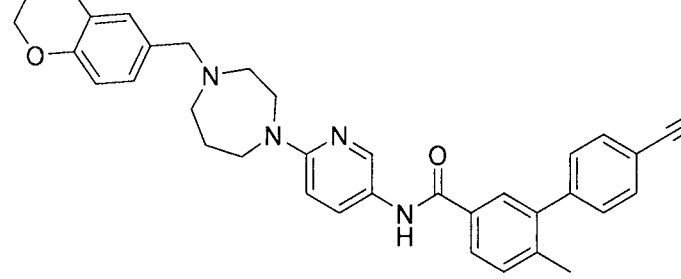
84		LC-MS m/z 458.3 (M+1)	38
85		LC-MS m/z 450.2 (M+1)	10
86		LC-MS m/z 430.2 (M+1)	23
87		LC-MS m/z 460.2 (M+1)	11
88		LC-MS m/z 464.1 (M+1)	132
89		LC-MS m/z 524.1 (M+1)	117

25

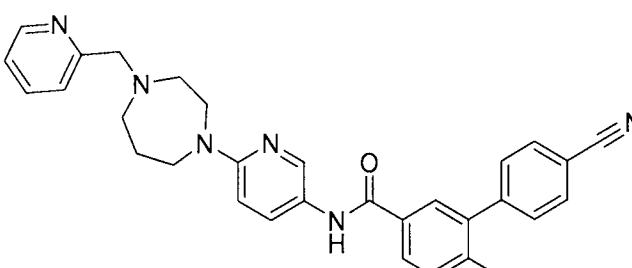
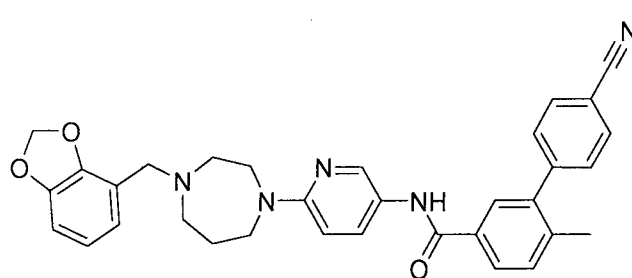
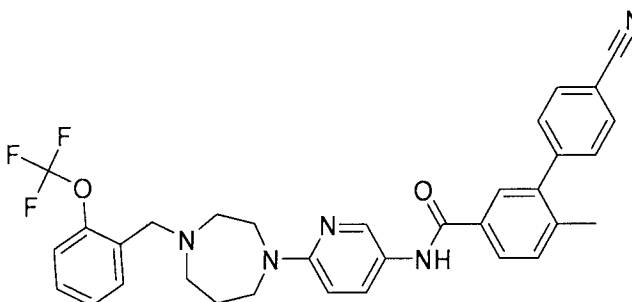
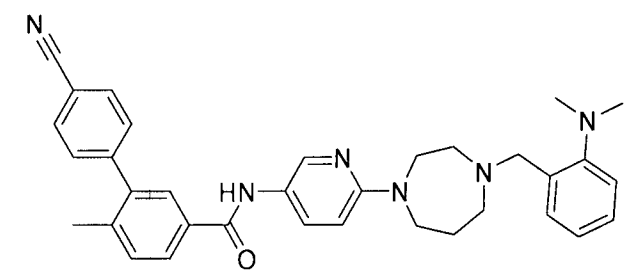
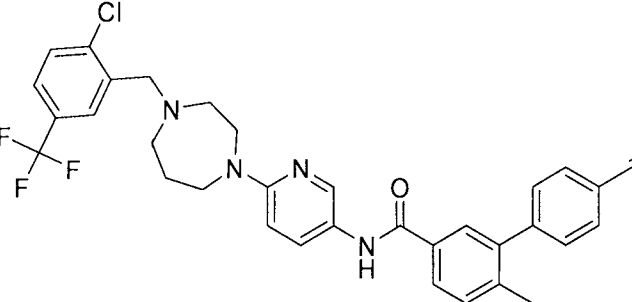
90		LC-MS m/z 502.3 (M+1)	24
91		LC-MS m/z 508.2 (M+1)	35
92		LC-MS m/z 427.2 (M+1)	0.1
93		LC-MS m/z 432.2 (M+1)	0.1
94		LC-MS m/z 470.2 (M+1)	0.1

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

76
27

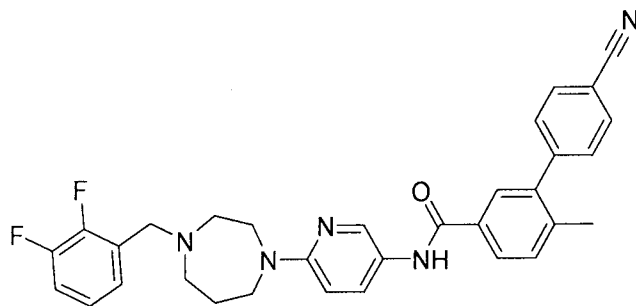
101		LC-MS m/z 562.3 (M+1)	2.7
102		LC-MS m/z 546.3 (M+1)	21
103		LC-MS m/z 600.3 (M+1)	548
104		LC-MS m/z 560.3 (M+1)	99
105		LC-MS m/z 560.3 (M+1)	24

27
20

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

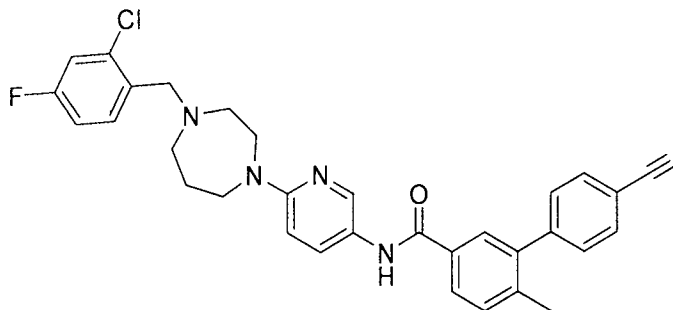
28
29

111



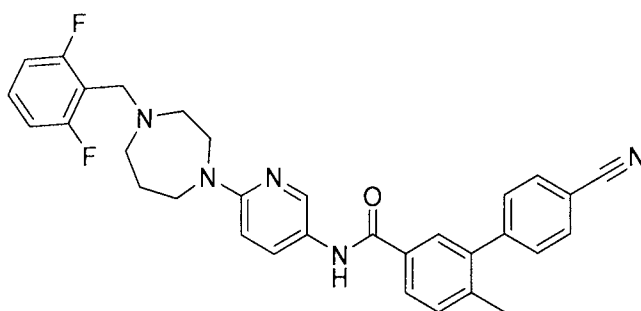
LC-MS m/z 30
538.2 (M+1)

112



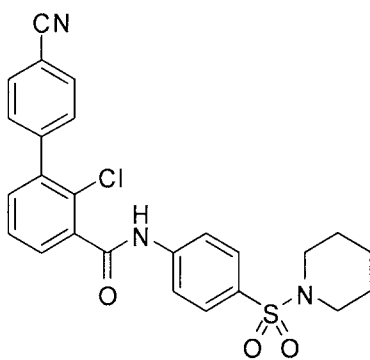
LC-MS m/z 30
554.2 (M+1)

113



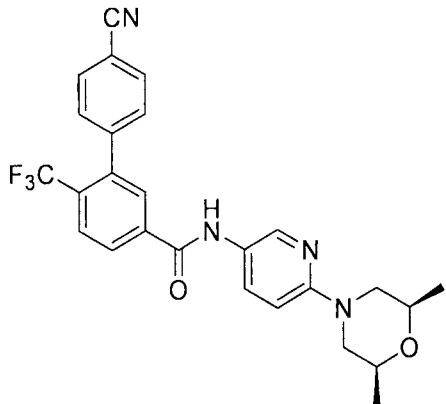
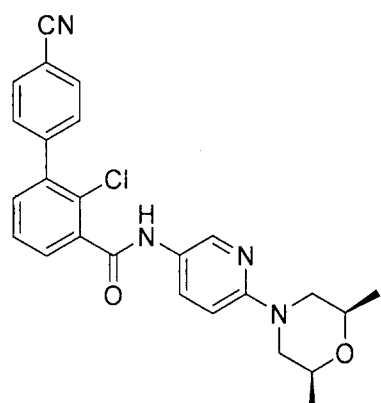
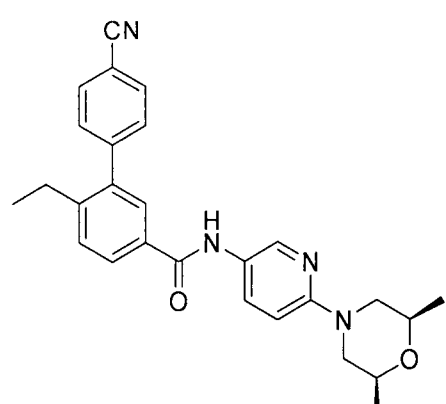
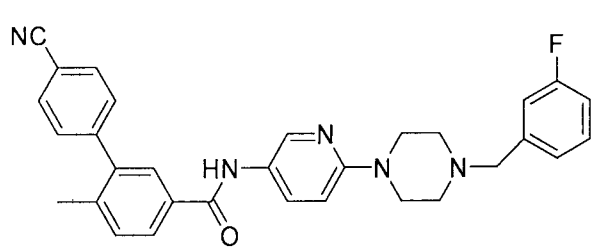
LC-MS m/z 23
538.2 (M+1)

114

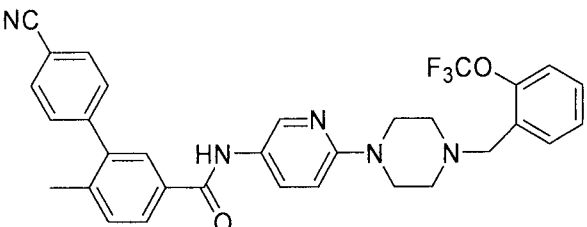
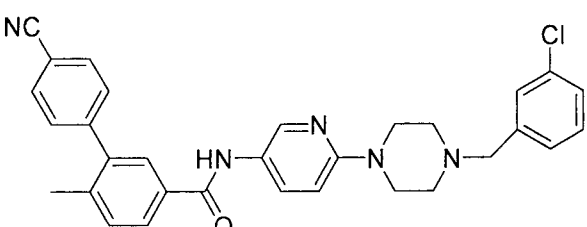
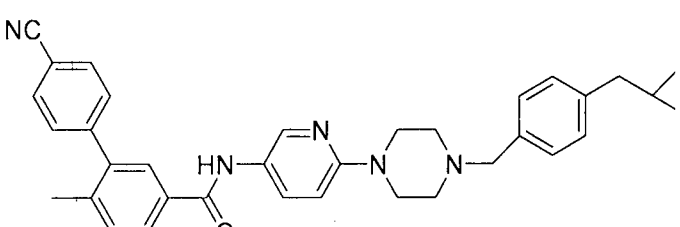
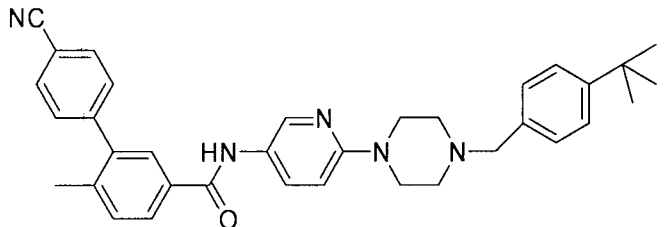
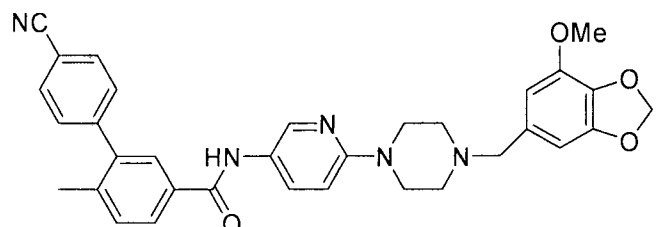
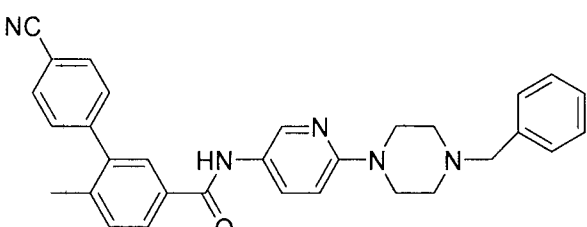


LC-MS m/z 55
480.1 (M+1)

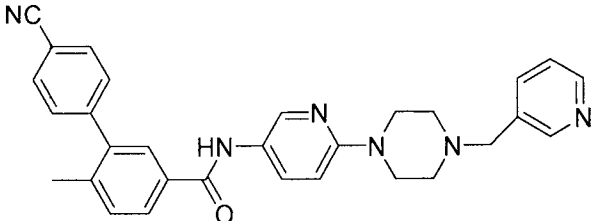
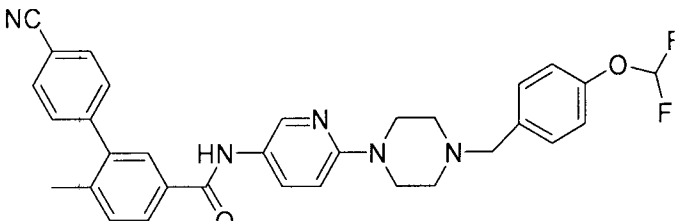
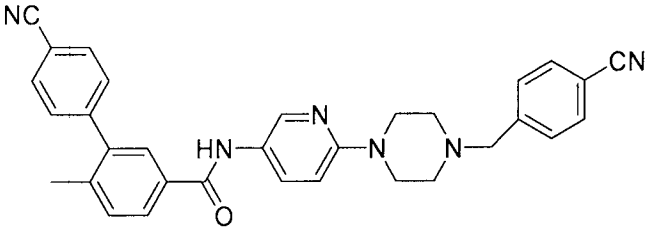
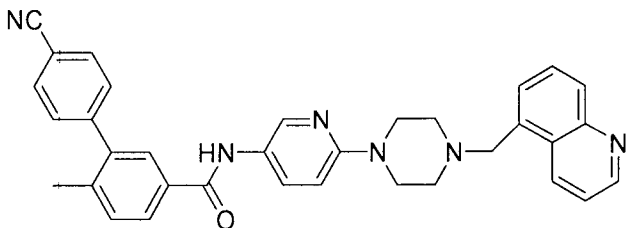
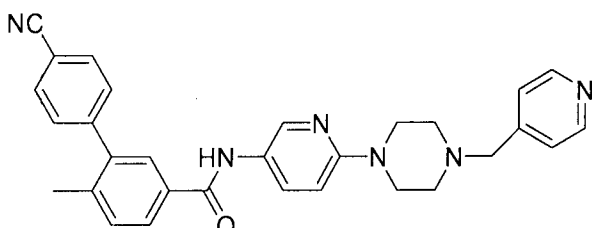
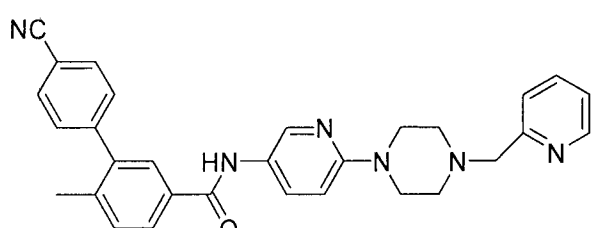
28
30

115		LC-MS m/z 481.2 (M+1)	2.4
116		LC-MS m/z 447.2 (M+1)	0.7
117		LC-MS m/z 441.2 (M+1)	71
118		LC-MS m/z 506.2 (M+1)	200

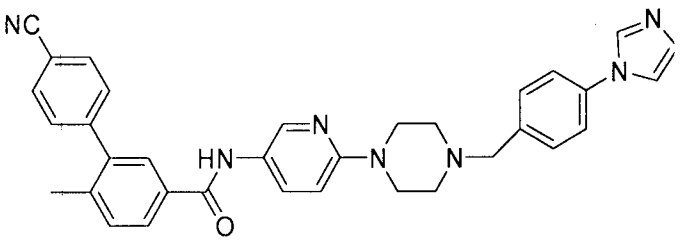
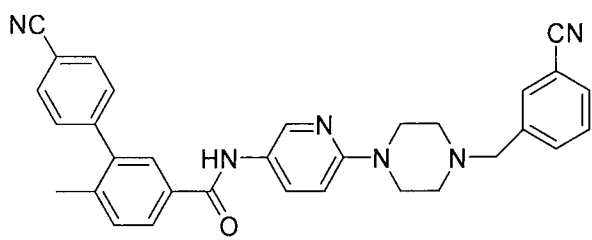
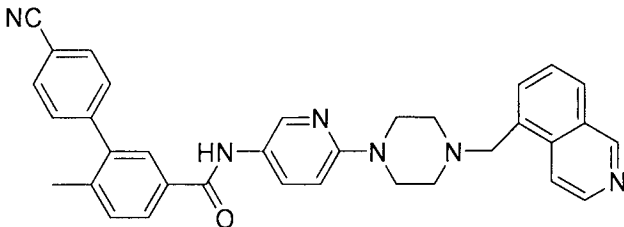
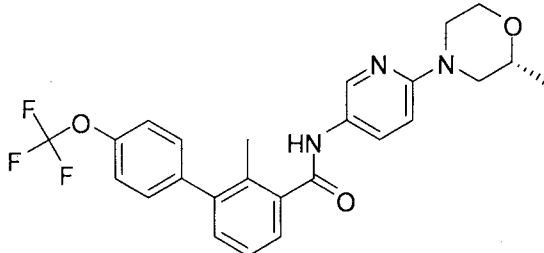
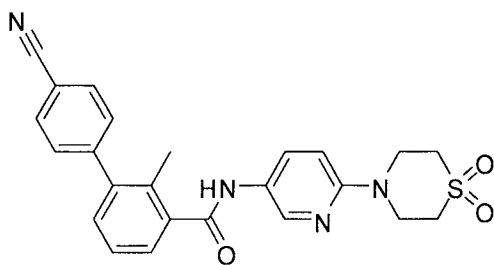
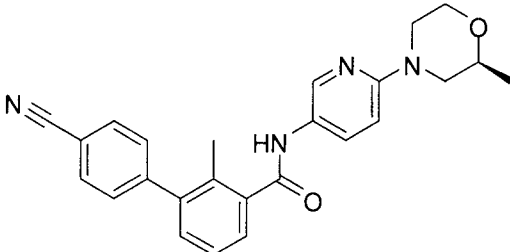
30
31

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

37
32

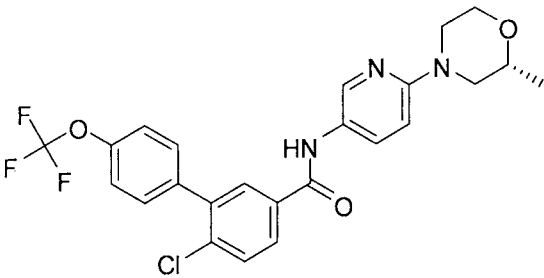
125		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	71
126		LC-MS m/z 554.2 (M+1)	102
127		LC-MS m/z 513.2 (M+1)	13
128		LC-MS m/z 539.3 (M+1)	1.8
129		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	30
130		LC-MS m/z 489.2 (M+1)	9

32
33

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

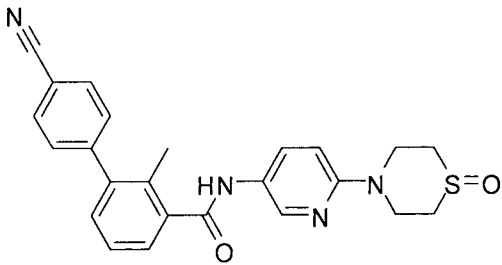
~~33~~
34

137



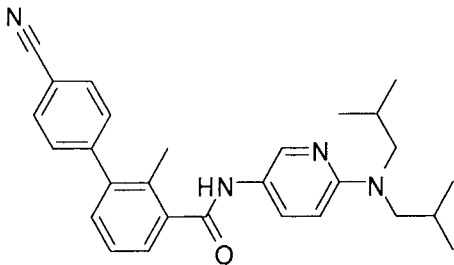
LC-MS m/z 18
492.1 (M+1)

138



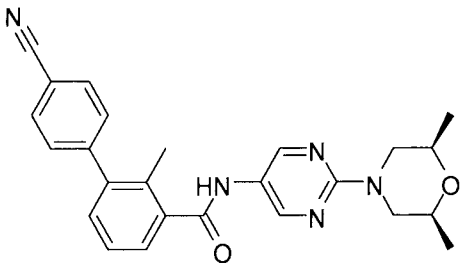
LC-MS m/z 3.1
431.1 (M+1)

139



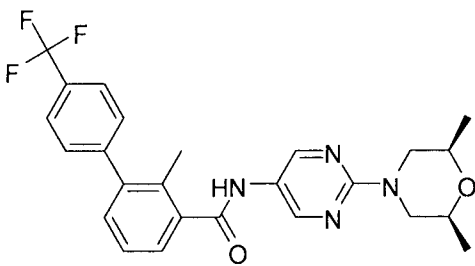
LC-MS m/z 0.9
441.1 (M+1)

140



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

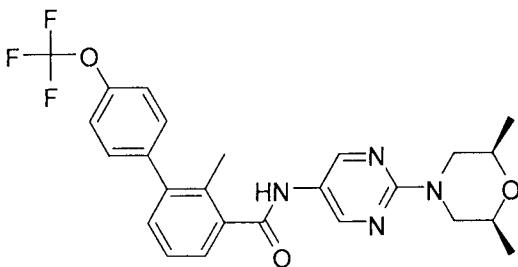
141



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

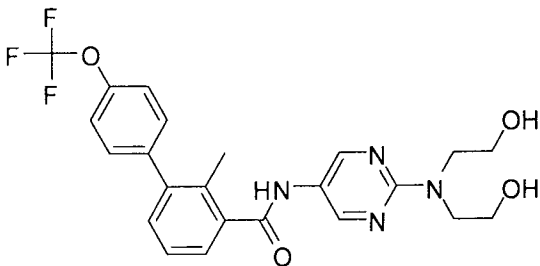
34
35

142



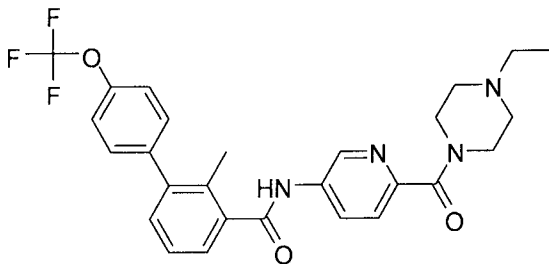
LC-MS m/z 487.2 (M+1) 1.7

143



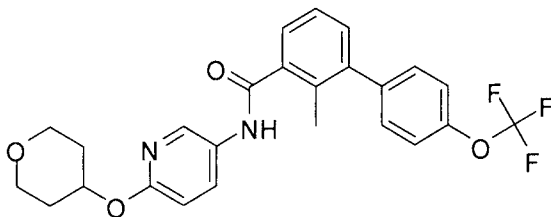
LC-MS m/z 477.2 (M+1) 2.3

144



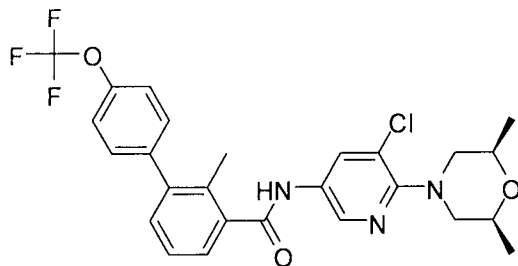
LC-MS m/z 513.2 (M+1) 189

145



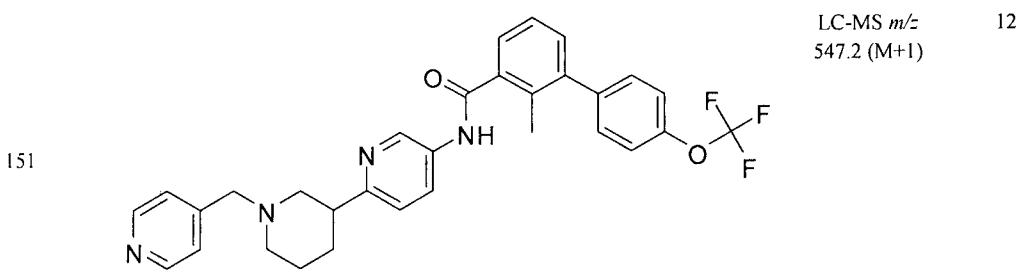
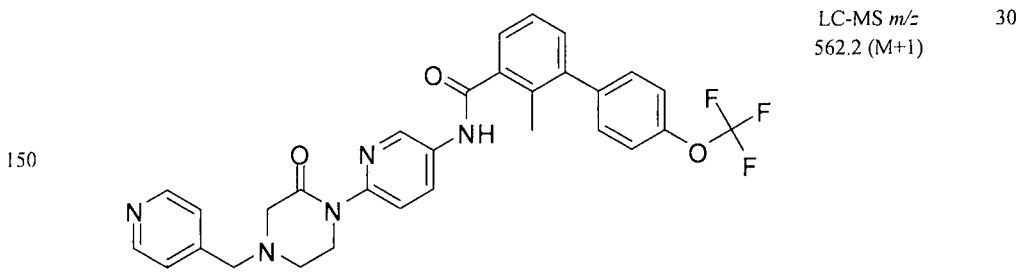
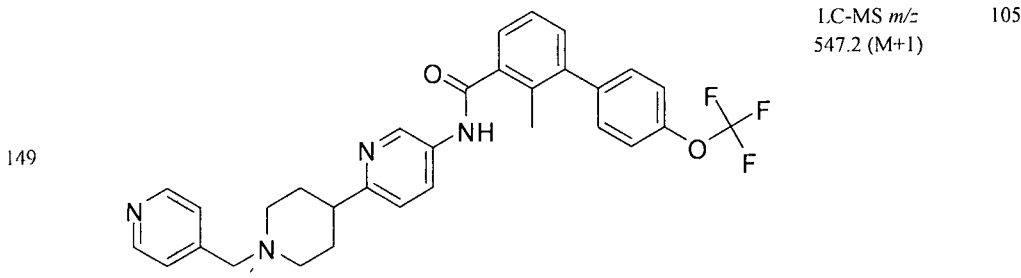
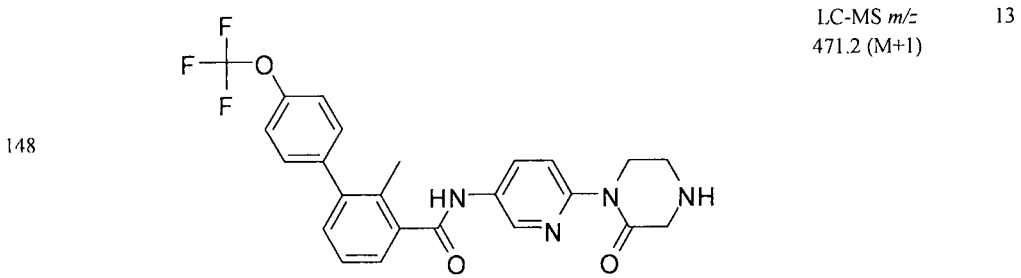
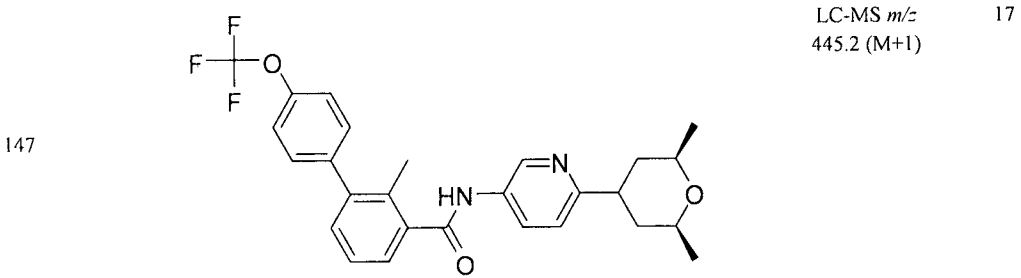
LC-MS m/z 473.2 (M+1) 0.1

146



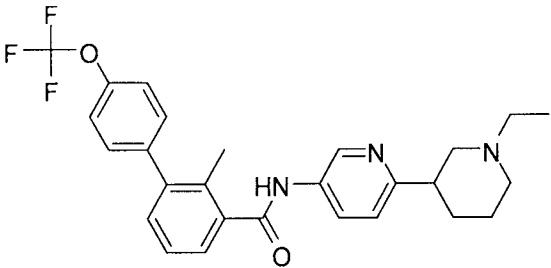
LC-MS m/z 520.2 (M+1) 1

JS
36



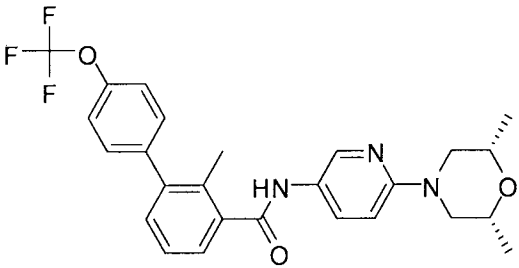
LC-MS *m/z* 111
484.2 (M+1)

152



1

153



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

ANEXO 2

87
32

SINDECOPI

CARGO

2011 JUN 13 PM 4 19

22 fojas

RECIBO
UNIDAD DE
DOCUMENTOS
2-11160
Exp. 000547-2007/OIN
Téngase Presente

A LA DIRECCIÓN DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGIAS

S.D.

LUIS GUILLERMO GAYOSO FRAYSSINET, en representación de "IRM LLC.", en el expediente N° 000547-2007/OIN, seguido para obtener Patente de Invención, a Ud. en debida forma decimos que:

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 34¹ de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el cual establece que el solicitante de una invención puede modificar su solicitud de patente en cualquier momento del trámite; indicamos que procedemos a presentar adjunto un pliego modificado de 06 reivindicaciones en reemplazo del pliego de reivindicaciones que fuera presentado en fecha de 21 de Enero de 2011,

Asimismo, hacemos notar que el set adjunto de reivindicaciones se encuentra basado totalmente en el pliego de reivindicaciones presentado en fecha 21.01.2011 y ha sido enmendado en atención a las sugerencias formuladas por el examinador de patentes, en el informe Técnico AB 12-2010. En este sentido, indicamos que se ha procedido a retirar la expresión "estéreo isómeros" de las cuestionadas reivindicaciones 01 y 05 (modificaciones en las páginas 02 y 10), la cual constituyó la única objeción formulada en contra de la solicitud de patente.

¹ "(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial
Del mismo modo, se podrá pedir corrección de error material (...)"

34

Por ende se entiende que al haber absuelto la única objeción presentada sobre la solicitud de patente, esta cumple ahora con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por ley.

Por tanto

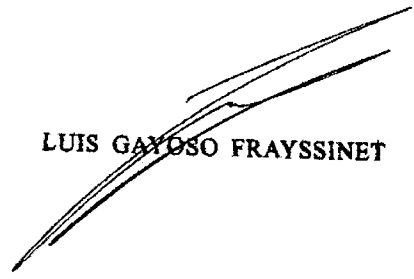
Solicitamos a Ud. S.D. tener en consideración el nuevo pliego de reivindicaciones, en reemplazo del pliego que fuera presentado el 21 de Enero de 2011.

OTROSI DECIMOS.- Que adjuntamos los siguientes documentos:

- Pliego enmendado de reivindicaciones
- Pago por examen adicional, y por modificación de 02 páginas (las cuales se encuentran en el set de reivindicaciones de diez páginas que adjuntamos), según el Texto Único de Procedimientos Administrativos del INDECOPI.

Lima, 13 de Junio de 2011

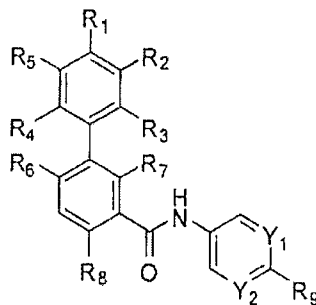
LLR/vu


LUIS GAYOSO FRAYSSINET

39
40

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I.

en la que

Y₁ y Y₂ se seleccionan independientemente de N y CR₁₀; en donde R₁₀ es hidrógeno;

R₁ es seleccionado a partir de hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, dimetilamino, alquilo C₁₋₆-sulfanilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales de alquilo C₁₋₆;

R₂ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido y dimetilamino;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro, fluor, bromo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido; con la condición de que R₆ y R₇ no sean ambos hidrógeno;

R₈ se selecciona de hidrogeno, C₁₋₆ alquilo, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido;

8/10
41

R_9 se selecciona a partir de $-S(O)_2R_{11}$, $-OR_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ y $-R_{11}$; en donde R_{11} se selecciona de tiomorfolino, sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-il, 2-oxopiperazin-1-il, 4-oxazepan-4-il, piperidin-1-il, tetrahydro-2H-piran-4-il, piperidin-3-il, piperazinil, pirrolidinil y 1,4-diazepan-1-il; R_{12a} y R_{12b} son independientemente seleccionados a partir de isobutilo e hidroxietilo.

en donde dicho tiomorfolino, sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-il, 2-oxopiperazin-1-il, 4-oxazepan-4-il, piperidin-1-il, tetrahydro-2H-piran-4-il, piperidin-3-il, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-il de R_9 pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metilo, etilo, metoxi, bencilo, tienil-metil, piridinil-metil, benzo[d][1,3]dioxol-6-il y 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-7-il.

En donde dicho sustituyente fenilo o bencilo de R_9 está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metoxi, etoxi, metil-piperazinil, metil, trifluorometoxi, cloro, fluor y trifluorometilo;

Las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

Y_1 e Y_2 se seleccionan de N y CR_{10} ; en donde R_{10} es hidrógeno;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno metilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo y metoxi; con la condición de que R_6 y R_7 no son hidrógeno; y

R_8 se selecciona de hidrogeno, metilo y trifluorometilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que: R_1 se selecciona de ciano, cloro, fluor, metilo, etilo, t-butilo, propilo, isobutilo, isopropilo, isopropiloxi, butoxi, metoxi, dimetil-amino, etoxi, metil-sulfanilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y piperazinilo opcionalmente sustituidos con hasta 2 radicales de metilo;

41
42

R₂ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro, fluro, ciano, metilo, trifluorometilo, isopropiloxi, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y dimetilamino; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro, metilo, metoxi y ciano.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:

N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin)piridi-3-nil)-2-metil-4'(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,

[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-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-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-[1,4]oxazepa-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,

(6-morfoli-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,

[6-(2-metil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,

(6-[1,4]oxazepa-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,

(6-morfoli-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,

(6-morfoli-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-[1,4]oxazepa-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(2-metil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(2-metil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-[1,4]oxazepa-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-morfoli-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Etoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metilo-4'-metilosulfanil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-[1,1';4',1'']terfenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Cloro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 2',4'-Dicloro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 2'-Cloro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Cloro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3',4'-Dicloro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Cloro-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6,4'-Dimetil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Etil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-terc-Butil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-4'-propil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Isobutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Isopropil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6,2',6'-Trimetil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6,2',3'-Trimetil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-3'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,

42
44

(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-3', 5'-bistrifluorometil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Etoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 2',6'-Dimetoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 6-Metil-3'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 6-Metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 3'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 3'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 4'-Fluoro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 3'-Fluoro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 2'-Fluoro-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 6-Metil-4'-(4-metil-piperazi-1-nil)-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 2'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 3'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-[1,4]oxazepa-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2-metil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridini-5'-lil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-morfoli-4-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-metil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-morfoli-4-nil-fenil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
bifeni-4-lilamida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(4'-metoxi-bifeni-4-lil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

45
45

[4-(4-bencil-piperazi-1-nil)-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-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metoxi-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-2-metoxi-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Fluoro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 4'-Butoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-amida del ácido 3'-Cloro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
(6-azepa-1-nil-piridi-3-nil)-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]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-tiofe-3-nilmetil-[1,4]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 2-Metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico,
[6-(2-metil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

44
46

[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-2-fluoro-bifenil-3-carboxílico,
[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-piridi-4-nilmetil-[1,4]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-piridi-3-nilmetil-[1,4]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2,6-dimetoxi-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2-etoxi-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-[2-(4-metil-piperazi-1-nil)-bencil]-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxi-6-nilmetil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-piridi-2-nilmetil-[1,4]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
[6-(4-benzo[1,3]dioxo-4-ilmetil-[1,4]diazepa-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2-dimetilamino-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2,3-difluoro-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
{6-[4-(2,6-difluoro-bencil)-[1,4]diazepa-1-nil]-piridi-3-nil}-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,

45
47

[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 2-Cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico,

[6-(2,6-dimetil-morfoli-4-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-etil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(4-isobutil-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(4-terc-butil-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxo-5-ilmetil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(4-bencil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(4-piridi-3-nilmetil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(4-difluorometoxi-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(4-ciano-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(4-quinoli-5-nilmetil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(4-piridi-4-nilmetil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

[6-(4-piridi-2-nilmetil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(4-imidazo-1-il-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

{6-[4-(3-ciano-bencil)-piperazi-1-nil]-piridi-3-nil}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

46
47

[6-(4-isoquinoli-5-nilmetil-piperazi-1-nil)-piridi-3-nil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (R)-2-metil-N-(6-(2-metilmorfolin)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 4'-ciano-2-metil-N-(6-sulfonilmorfolinpiridi-3-nil)bifenil-3-carboxamida,
 (S)-4'-ciano-2-metil-N-(6-(2-metilmorfolin)piridi-3-nil)bifenil-3-carboxamida,
 (R)-6-cloro-N-(6-(2-metilmorfolin)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 4'-ciano-2-metil-N-(6-sulfonilmorfolinpiridi-3-nil)bifenil-3-carboxamida,
 4'-ciano-N-(6-(diisobutilamino)piridi-3-nil)-2-metilbifenil-3-carboxamida,
 4'-ciano-N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin)pirimidi-5-nil)-2-metilbifenil-3-carboxamida,
 N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin)pirimidi-5-nil)-2-metil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxamida,
 N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin)pirimidi-5-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 N-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)pirimidi-5-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 2-metil-N-(6-(tetrahydro-2H-pira-4-niloxi)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-pira-4-nil)piridi-3-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 N-(6-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridi-3-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 2-metil-N-(6-(2-oxopiperazi-1-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 2-metil-N-(6-(1-(piridi-4-nilmetil)piperidi-4-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridi-4-nilmetil)piperazi-1-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,
 2-metil-N-(6-(1-(piridi-4-nilmetil)piperidi-3-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida y
 N-(6-(1-etilpiperidi-3-nil)piridi-3-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida; o

Las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo.

49

2-metil-N-(6-(1-(piridi-4-nilmetil)piperidi-4-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,

2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridi-4-nilmetil)piperazi-1-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,

2-metil-N-(6-(1-(piridi-4-nilmetil)piperidi-3-nil)piridi-3-nil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida y

N-(6-(1-etilpiperidi-3-nil)piridi-3-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida; o

Las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo.

5. El compuesto, N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin)piridi-3-nil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto seleccionado a partir de:

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-(2-dimetilamino-etoxi)-6-metil-bifenil-3-carboxílico.

4-metil-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-quinoxalin-6-il-benzamida.

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

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

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

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

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

N-(5-cloro-6-((2S, 6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida; o

Una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

LUIS GAYOSO PRAYSSINET