

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-082387- -00012-0000

Fecha: 2013-07-24 16:24:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

14

Re.: Expediente No. 09-082.387

Solicitud de Patente de Invención titulada: "INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE AKT"

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Nuestra Ref.: P2009/000140

RESPUESTA AL OFICIO No. 4788, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 011 DE

FECHA 12 DE MARZO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

Yo, 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:

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 presentado el 25 de Noviembre del 2009. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10;
- se limitó el alcance de la Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 4);
- se modificó la dependencia de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 5) y se incluyen las nuevas Reivindicaciones 1 a 5, lo cual encuentra soporte en los Ejemplos 329 a 331 del Capítulo Descriptivo;
- se reenumeró la antigua Reivindicación 7 como nueva Reivindicación 1;
- se limitó el alcance de la Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 9);

2

- las Reivindicaciones 4 y 5 (antiguas Reivindicaciones 11 y 12) son ahora reivindicaciones independientes.

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. Éstas, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 6 no es clara ni concisa porque no cuenta con los elementos necesarios para describir adecuadamente un procedimiento de fabricación de un producto.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 6 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el documento WO2005/095386 (D1) y el artículo de Xiaodong Lin et al¹ (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención y afirma que la diferencia radica en que la materia reivindicada selecciona derivados de la N-(1-alquilamino-2 o 3-fenilalquil)-5-(sustituido)tiofen-2-carboxamida de D1, representados por los Ejemplos 46 y 62, mientras que la anterioridad citada contiene este grupo de compuestos en un extenso grupo de compuestos ejemplificados a través de los Compuestos 371-374.

De otra parte, el Examinador afirma que la diferencia entre D2 y la presente invención es que D2 sólo considera el grupo 2-amino-pirimidil-4-ilo como sustituyente en la posición 5 del anillo de tiofeno, como se ilustra en los compuestos 2aa, 2bb y 2cc de dicha anterioridad, mientras que la materia aquí reivindicada incluye grupos como N-alquilpirazol, haloalquilpirazol, N-alquilimidazol o haloalquilimidazol.

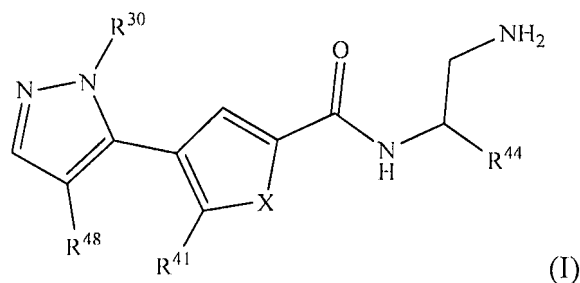
Con base en estas diferencias, el Examinador establece que el problema a resolver es seleccionar adecuadamente derivados de N-2-(feniletíl)-5-(heteroaril de 5 miembros con 1 a 4 nitrógenos)tiofen-2-carboxamida de D1 para obtener compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B (PKB/Akt, PKB o Akt).

¹ Xiaodong Lin, *et al.* "Discovery of 2-pyrimidyl-5-amidothiophenes as potent inhibitors of AKT: Synthesis and SAR studies", *Bioorganica & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, no. 16, pp. 4163-4168.

El Examinador encuentra obvia solución a este problema argumentando que D2 brinda una serie de enseñanzas (de relación estructura-actividad) que permiten a la persona medianamente versada en la materia seleccionar adecuadamente los compuestos de D1. Para el Examinador, D2 enseña claramente que: 1) la distancia óptima entre el grupo fenilo y el grupo amida es de dos átomos de carbono; 2) los derivados *p*-halogenados son beneficiosos para la actividad, siendo el cloro más potente que el bromo y el flúor; 3) la introducción de sustituyentes como metilo, metoxilo y aminosulfonilo reducen la actividad; 4) los sustituyentes en posiciones *orto* y *meta* son menos potentes que los análogos *para*, siendo el sustituyente 2,4-diclorofenilo el más potente; y 5) la sustitución en la cadena de carbonos entre el grupo fenilo y el grupo amida, especialmente con un grupo aminoalquilo (especialmente aminometilo) y configuración (S), permite obtener compuestos inhibidores de la proteína quinasa, especialmente Akt, con un IC₅₀ en el orden nanomolar.

De esta manera, para el Examinador, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado motivación para seleccionar compuestos derivados de N-(2-feniletil)-5-((1H-pirazol-5-il) o 4H-imidazolil o pirimidil-4-il o pirimidin-2-il)tiofen-2-carboxamida para así obtener compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B, como sugiere la combinación de D1 y D2.

b- i) Inicialmente, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se reclaman específicamente compuestos derivados de 4-(1-metil/etil-1H-pirazol-5-il)-furan/tiofencarboxamidas de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas de los mismos:



donde

X se selecciona entre O y S;

R³⁰ se selecciona entre metilo y etilo;

R⁴¹ se selecciona entre cloro, metilo, etilo y metoxilo;

R⁴⁴ es un grupo bencilo que se encuentra opcionalmente sustituido sobre el anillo aromático por uno o dos grupos seleccionados entre flúor y trifluorometilo; y

R⁴⁸ se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo.

ii) Ahora bien, aunque D1 divulga compuestos de estructura similar a la materia reclamada en la presente solicitud, éstos resultan estructuralmente diferentes a los compuestos de la

✓

presente invención. De los compuestos revelados en D1, sólo dos compuestos, los Compuestos 370 y 371, de un total de 374 compuestos, contienen un anillo pirazol como sustituyente sobre el grupo tiofeno. Sin embargo, para el Compuesto 370, el anillo de pirazol se encuentra enlazado al tiofeno a través de su posición 3, y para el Compuesto 371, por medio de la posición 4, mientras que para la presente invención el anillo pirazol se encuentra enlazado por su posición 5 al anillo de tiofeno. Adicionalmente, dicho pirazol no está sustituido y se encuentra sobre la posición 5 del anillo de tiofeno, a diferencia de la presente invención, donde el pirazol se encuentra hasta doblemente sustituido y ubicado sobre la posición 4 del tiofeno. De otra parte, ninguno de los 374 compuestos ejemplificados en D1 sugiere compuestos con un centro de tiofeno multisustituido, y mucho menos de furano multisustituido. Por lo tanto, tales diferencias estructurales respecto a D1 implican que la presente invención no corresponde a una selección del arte previo, como lo interpretó el Examinador. Cabe resaltar además que la limitación en el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ya no cubre varios ejemplos de la misma, entre éstos los Ejemplos 46 y 62 mencionados por el Examinador, por lo que las objeciones relacionadas con los ejemplos 371 a 374 se consideran superadas.

Respecto a D2, esta anterioridad divulga compuestos con el sustituyente 2-amino-pirimidin-4-ilo sobre la posición 5 del anillo de tiofeno. No obstante, y de manera similar a D1, esta anterioridad no divulga compuestos que contengan el anillo pirazol hasta doblemente sustituido en la posición 4 del tiofeno, además de sustituciones sobre el anillo de tiofeno, y mucho menos compuestos con un centro de furano.

En resumen, el arte previo citado no sugiere o guía a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos con estructuras derivadas de 4-(1- metil/etil-1H-pirazol-5-il)-furan/tiofencarboxamidas. Por el contrario, el arte previo guiaría a la persona medianamente versada en la materia a continuar la exploración de la actividad biológica de compuestos, a lo sumo, derivados de 5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamidas.

En cuanto a los resultados de inhibición de Akt3, la presente invención revela resultados de inhibición de compuestos específicos de hasta un IC₅₀ de 1.58nM (páginas 71 y 72 del Capítulo Descriptivo), que son resultados sorprendentes e inesperados a la luz de D1.

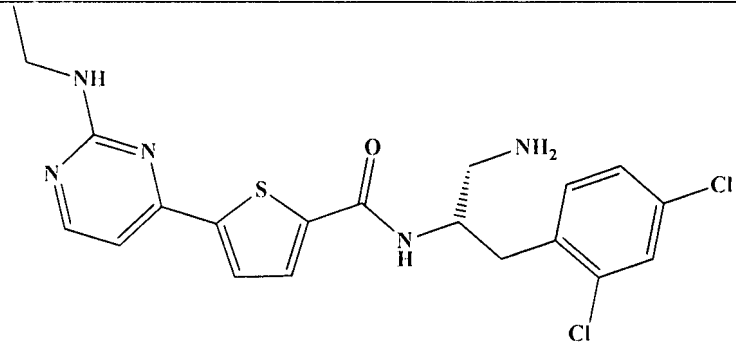
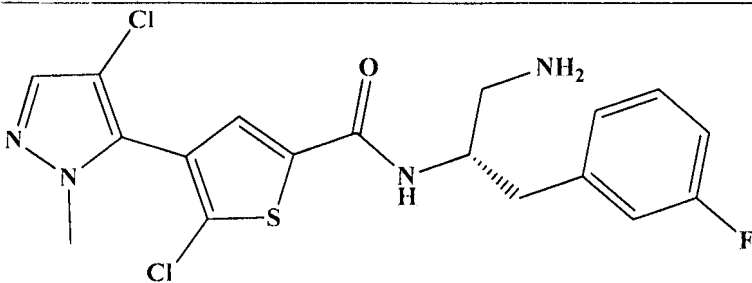
De otra parte, a pesar de que los resultados de D2 sugieran que los compuestos con mayor inhibición sobre la proteína quinasa B son aquellos con estructura similar a los compuestos 2aa, 2bb y 2cc, especialmente el compuesto 2aa, dicha anterioridad no brinda enseñanza alguna sobre los efectos que se obtendrían debidos a la sustitución sobre el anillo de tiofeno, y mucho menos de un anillo de

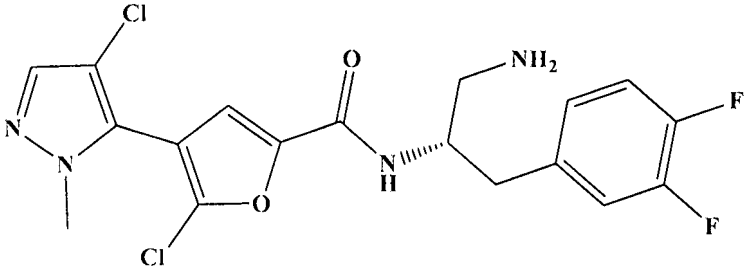
13

furano, ni debidos al uso de un anillo de pirazol, en particular sustituido. Adicionalmente, aunque D2 revela IC₅₀ de Akt1,2 y 3 de 6, 23 y 3nM respectivamente, llamo la atención sobre los resultados obtenidos en la presente invención, páginas 71 y 72 del Capítulo Descriptivo, donde se revelan resultados de inhibición de Akt1,2 y 3 con un IC₅₀ de hasta 1, 10 y 1.58nM respectivamente.

En conclusión las enseñanzas de D1 no permiten a la persona medianamente versada en la materia desarrollar compuestos con la estructura y el patrón de sustitución aquí reivindicado, ni brinda enseñanzas que sugieran la actividad biológica que proporcionarían tales compuestos. Asimismo, las enseñanzas de D2, solas o en combinación con D1, no brindan sugerencia o guía alguna a la persona medianamente versada en la materia para cambiar el grupo 2-amino-pirimidin-4-ilo por un grupo pirazol hasta doblemente sustituido en posición 4 del anillo de tiofeno, ni utilizar un centro de furano, ni agregar sustituyentes al centro de tiofeno o furano, y mucho menos esperar los sorprendentes resultados de inhibición de Akt1,2 y 3 como se describe en la presente invención.

iii) Me permito resaltar adicionalmente que en la presente invención se reclaman los compuestos particulares de los Ejemplos 96 y 224, con actividad inhibitoria superior a la divulgada por D2 y con estructuras no derivables de las enseñanzas tanto de D1 como de D2:

Documento	Compuesto	IC ₅₀ (nM)		
		Akt1	Akt2	Akt3
D2	 2aa	6	23	3
Invención	 Ejemplo 96	1	10	1.58

Invención	 Ejemplo 224	2	15.85	-
-----------	---	---	-------	---

Estos ejemplos no pudieron ser derivados de las enseñanzas del arte previo, pues ni D1 ni D2 divulgan el uso de un anillo pirazol doblemente sustituido en posición 4 del centro de tiofeno o furano, ni tampoco que tal grupo central estuviera sustituido. Asimismo, estos ejemplos van en contra de las enseñanzas de D2, pues esta anterioridad muestra que, tal como, menciona el Examinador, los derivados *p*-halogenados son beneficiosos para la actividad, siendo el cloro más potente que el bromo y el flúor, y los sustituyentes en posiciones *orto* y *meta* son menos potentes que los análogos *para*, siendo el sustituyente 2,4-diclorofenilo el más potente; por el contrario, los anteriores ejemplos de la presente invención tienen sustituyentes de flúor sobre el grupo fenilo en posiciones *orto* y *meta* y presentan propiedades inhibitorias superiores e inesperadas a las divulgadas en el estado de la técnica.

Por lo tanto, dados estos resultados, una persona medianamente versada en la material no habría esperado ni estaría en la posición de predecir la actividad biológica alcanzada con estos compuestos, con base en las enseñanzas de D1 y D2. Estos resultados son inesperados y, con base en los principios del MAP² y el Manual Instructivo de la SIC³, resulta inventiva sobre el arte previo citado.

En este sentido, vale la pena señalar también que el MAP 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 a partir del arte previo) y cuando presentan un **efecto técnico inesperado** o mejorado impredecible.⁴

En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, **nada** en el arte previo (D1 y D2) habría guiado inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos aquí reivindicados y mucho menos la misma persona podría esperar con alguna expectativa de éxito que dichos compuestos presentaran actividad inhibitoria de Akt sorprendente, por lo que su nivel inventivo debería ser reconocido.

² Manual Andino de Patentes (2004). Sección 10.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y comercio de Colombia, 2012. Sección 2.13.7.1

⁴ Manual Andino de Patentes (2004). Sección 10.8. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora 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,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

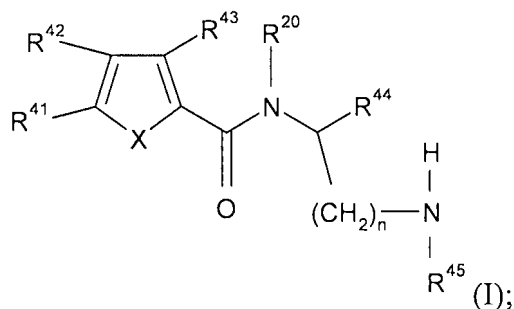
– Capítulo Reivindicatorio Modificado.



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

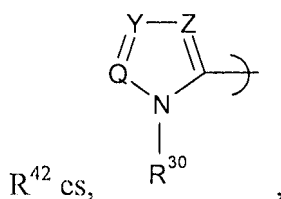
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (I):



donde:

R^{41} es seleccionado entre: cloro, metilo, etilo y metoxi;



R^{42} es,

donde Q es nitrógeno, Y es $-\text{CH}-$, y Z es $-\text{C}(\text{R}^{48})-$, y R^{30} es seleccionado entre: metilo y etilo, donde R^{48} se selecciona entre: hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

R^{43} es hidrógeno;

R^{44} es $-\text{CH}_2-$ fenilo donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor y trifluorometilo;

R^{45} es hidrógeno;

R^{20} es hidrógeno;

X se selecciona entre O y S; y

n es 1;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, seleccionado entre:

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

9

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

10

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida; y

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, seleccionado entre:

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida;

14

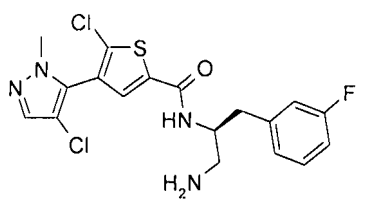
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida; y

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

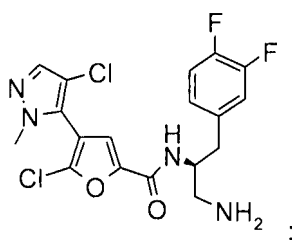
y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida:



y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5. El compuesto *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida:



y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
