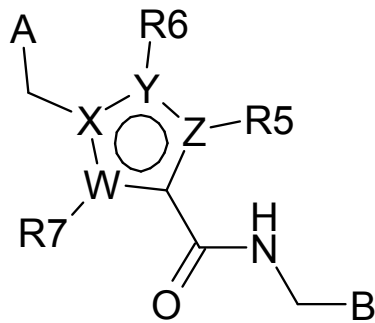


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

en donde

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃, y CF₃;

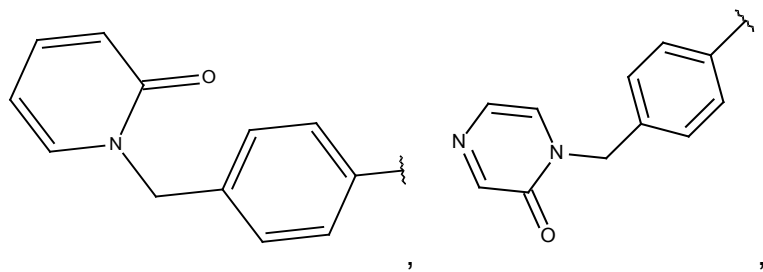
o B se selecciona de entre fenilo, tiofenilo, benzotifenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR8, CONR8R9, OCF₃ y CF₃;

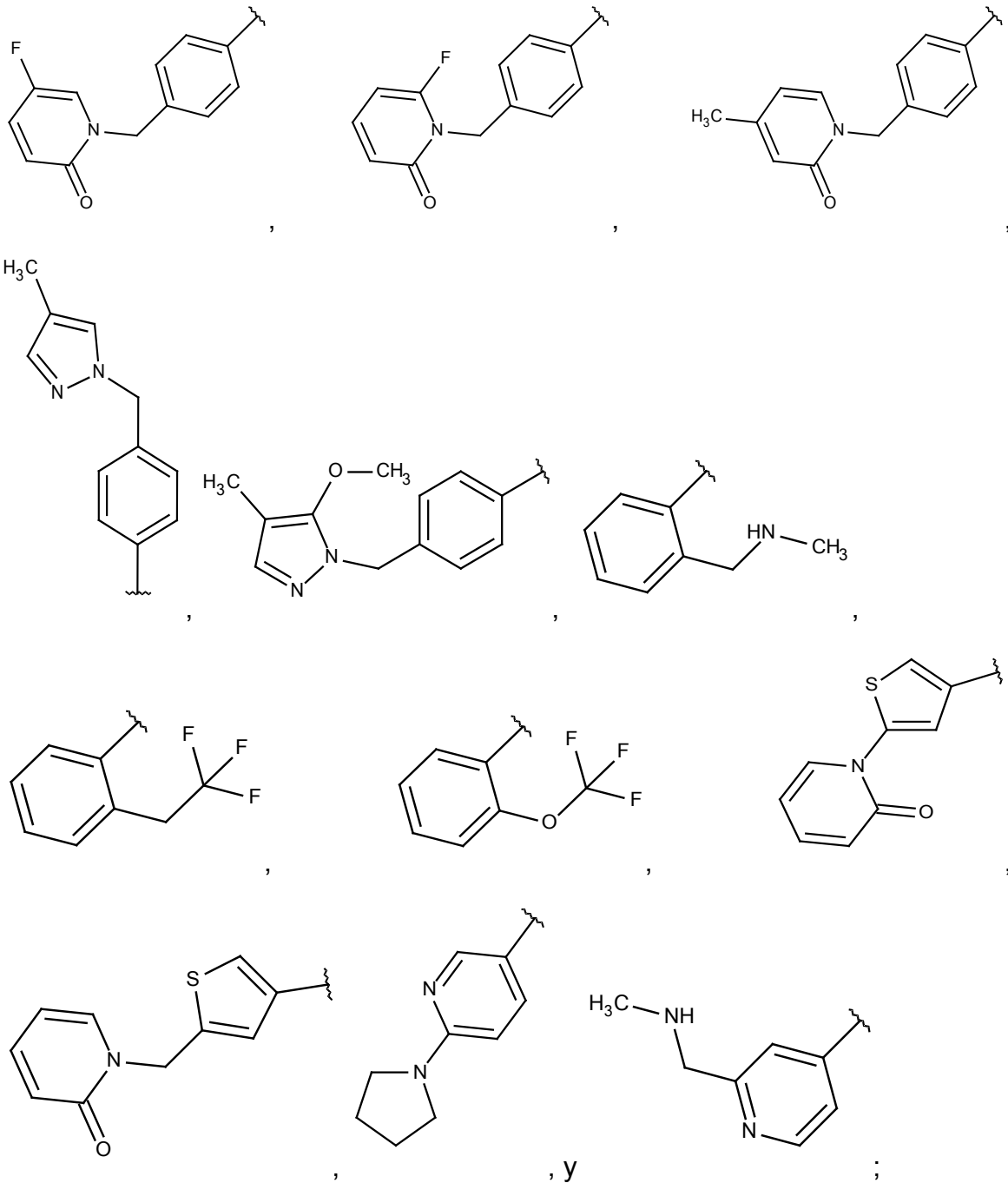
W es C, X es N y Y y Z se seleccionan de entre C y N;

R5 y R6 están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, -NR8R9, CN, -NR8COR9 y CF₃; en donde al menos uno de R5 y R6 está presente y no es H;

R7 es H;

A se selecciona de entre





R8 y R9 se seleccionan independientemente de entre H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁, flúor y NR₁₀R₁₁;

alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃₋₄); alquilo^b sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente de entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR_{10R11} y flúor;

cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alcoxi está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR_{10R11}, flúor y NR_{10R11};

heteroarilo es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo; heteroarilo sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, -(CH₂)₀₋₃-NR_{10R11}, heteroarilo^b, -COOR₁₀, -CONR_{10R11} y CF₃;

heteroarilo^b es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene carbono de 4, 5, 6 o 7 miembros, que contiene o no contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles y que está no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona de entre fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b,

alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B se seleccionan de entre fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde B se seleccionan de entre fenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, CF₃ y halo; en donde alquilo^b y alcoxi son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de H, CH₂OCH₃, cicloalquilo, -NR₈R₉, -NR₈COR₉, CN y CF₃; en donde el cicloalquilo, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1, y en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H.

6. Un compuesto seleccionado de entre:

Ácido 3-Amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxílico 2-flúor-3-metoxi-benzilamida;

N-[(2-flúor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(4-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[3-cloro-2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-fluor-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

3-ciclopropyl-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(dimetilamino)-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-3-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-acetamido-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-ciano-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[5-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-6-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-5-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-6-fluor-3-metoxifenil]metil]-3-(meioximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-6-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[[3-(difluorometoxi)-2-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[[2-(difluormetoxi)-6-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,5-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-6-metilfenil)metil]-3-(meioximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(6-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(2-fluor-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(3-etil-2-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-(metoximetil)-N-[(3-meioxyfenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)methyl]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluor-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluormetil)imidazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}methyl)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un solvato que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y una cantidad estequiométrica de etanol o agua.

8. Una composición farmacéutica que comprende entre (i) un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o (ii) un solvato de acuerdo con la reivindicación 7, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

P-13553

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0006230**

Solicitud de patente a nombre de **KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**, domiciliada en el Salisbury, Reino Unido, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10044** notificado mediante notificación electrónica el 17 de agosto de 2018, relacionado con el concepto técnico de fondo, me permito manifestar que:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 8 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Como primera medida, se limitó el alcance del compuesto de la reivindicación 1 a los compuestos de fórmula (I) que contienen los sustituyentes definidos en las siguientes secciones de la solicitud como fue presentada inicialmente:

Sustituyente en la Formula (I)	Soporte en la descripción
B	Reivindicaciones 1 y 3
W, X, Y, Z	Reivindicación 6
R5 and R6	Pág. 10, líneas 15 a 17
A	Pág. 12, línea 10 a pág. 11, línea 4
alquilo	Reivindicación 1 y pág. 38, líneas 1 a 8

alcoxi	Reivindicación 1 y pág. 38, líneas 19 a 26
--------	--

- 1.2 Asimismo, las definiciones de "heteroarilo" y "heteroarilob" de la reivindicación han sido limitadas. El soporte para las definiciones del actual pliego reivindicatorio puede encontrarse en la solicitud como fue presentada originalmente (véase la página 39, líneas 4 a 9).
- 1.3 Adicionalmente, en la reivindicación 1 se eliminaron los sustituyentes "arilo" y "-(CH₂)₁₋₃-arilo" de los sustituyentes opcionales de "heteroarilo" y R10 y R11 para restringir aún más el alcance del pliego reivindicatorio.
- 1.4 Además, la nueva reivindicación 1 no hace referencia a los solvatos de los compuestos reclamados.
- 1.5 Por otra parte, la antigua reivindicación 10, que corresponde a la nueva reivindicación 6, es ahora es una reivindicación independiente.
- 1.6 Igualmente, se agregó una nueva reivindicación 7 en donde se hace referencia a los solvatos de los compuestos de la invención que fueron obtenidos mediante la formación de complejos con una cantidad estequiométrica de etanol o agua. El soporte para la nueva reivindicación 7 puede encontrarse en la solicitud como fue presentada originalmente (véase página 40, líneas 3 a 7).
- 1.7 La nueva reivindicación 2 no contiene la definición alternativa del sustituyente "B", puesto que dicha definición también fue eliminada de la reivindicación.
- 1.8 Como consecuencia de los cambios aquí descritos, el nuevo pliego reivindicatorio no requiere de las definiciones de "arilo" y arilob".
- 1.9 Las antiguas reivindicaciones 5, 6, 8 y 9 no se presentan en esta oportunidad.
- 1.10 Finalmente, las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración y para ajustar la dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, consición, sustento en la descripción y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad, concisión y sustento en la descripción de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, la cual se encuentra debidamente sustentada por la descripción, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

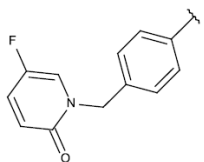
No obstante, a continuación se desea dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2.1 La reivindicación 1 no contiene el termino solvatos

El examinador objeta que la reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo, ya que reclama los solvatos de los compuestos reclamados. Al respecto, el solicitante hace notar que el nuevo pliego reivindicatorio no hace referencia a los “solvatos” del compuesto reivindicado, con lo cual no da lugar a la objeción.

2.2 Las reivindicaciones 1 a 9 son concisas

El examinador objeta que las reivindicaciones 1 a 9 no son concisas porque las definiciones de los radicales A, B, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 abarcan una amplia variabilidad estructural carente de sustento descriptivo. En particular, el examinador señala una lista de sustituyentes preferidos para la materia ejemplificada en la presente solicitud. Al respecto, el solicitante considera que la nueva reivindicación 1, tal como ha sido modificada en esa oportunidad, corresponde a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la solicitud. En particular, se desea señalar que el sustituyente “A” ha sido limitado sustancialmente a algunos de los *"sustituyentes preferidos"* señalados por el examinador en su concepto técnico. Además, se hace notar que los ejemplos y los datos experimentales de la solicitud también soportan el



sustituyente (véase el ejemplo 108, los datos de caracterización de la página 119 y los datos biológicos de la página 128). Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí realizadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio que incluye 8 reivindicaciones se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número igual de cláusulas que el presentado inicialmente.

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

4. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 11 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2014/108679 (D1) y WO2013/111108 (D2).

El examinador considera que la diferencia entre los compuestos de la fórmula (I) de la antigua reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, definido como el estado de la técnica más cercano a la invención, consiste en que la presente solicitud propone para el grupo B el radical fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que carecen de sustituyentes alquilamino, lo cual permite obtener compuestos con actividad inhibitoria de calicreínas plasmáticas. Sin embargo, considera el examinador que la incorporación de radicales fenilo o anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que carecen de sustituyentes alquilamino ya se encuentra divulgada en el documento D2, por lo que considera que la invención de la presente solicitud resultaría obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia y que por lo tanto carece de nivel inventivo. Adicionalmente, considera el examinador que D2 enseña compuestos específicos con radicales fenilo o anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros similares a los propuestos por el solicitante para el grupo B.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación se proceden a destacar las diferencias que existen entre los compuestos de la presente invención y los compuesto del arte previo citado por el examinador, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado, que no podría haber sido derivado de manera obvia simplemente a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo, ya sea tomándolas de manera independiente o en combinación, para así evidenciar que la invención reclamada en realidad no resultaría obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

4.1 D1 no corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención

Como primera medida, consideramos que D1 no representa el estado de la técnica más cercana a la invención porque los compuestos en D1 se unen a la calicreína plasmática a través de un mecanismo diferente al de los compuestos reivindicados. Tal como se menciona en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes emitido por este despacho, “El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o **presenta leves modificaciones de estructura** e indica la misma función, propósito” (el subrayado es nuestro), lo cual no se cumple en el caso de los compuestos divulgados en D1 debido a que dichos compuestos requieren de la presencia de un grupo de alquilamina polar para unirse a la calicreína plasmática. Como se discutió en los antecedentes de la invención, la gran mayoría de los inhibidores de la calicreína plasmática conocidos en arte previo a la presente solicitud también requerían de una funcionalidad polar y/o ionizable, por ejemplo, guanidina o grupos amidina (véase pág. 3, líneas 7 a 8) para formar una interacción de unión.

La Figura 1 de los datos de estructura cristalina anexos al presente memorial muestra una estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 3 del documento D1 unida a la calicreína plasmática. En la Figura 1 del documento anexo, el Ejemplo 3 de D1 se encuentra superpuesto con la estructura cristalina de otro compuesto que se une a la calicreína plasmática que tiene un grupo benzamidina. Como se puede ver, el grupo amino de la bencilamina también exhibe una interacción de unión con el residuo Asp¹⁸⁹. Además, la

posición del resto de la molécula está completamente conservada tanto en la bencilamina como en la benzamidina.

Sin embargo, a diferencia de los compuestos divulgados en D1, la actividad de los compuestos de la presente invención no requiere de la interacción de un grupo básico (es decir, la alquilamina) con Asp¹⁸⁹. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se unen a la calicreína plasmática de una manera que es diferente de la unión mostrada por los compuestos de D1.

Este modo de unión diferente se ilustra claramente en las Figuras 2 a 5 de los datos de estructura cristalina anexos. La estructura representada en negra en cada una de las Figuras 2 a 5 corresponde a una estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 3 de D1 unida a la calicreína plasmática. Los residuos Asp¹⁸⁹ y Tyr²²⁸ se muestran en blanco. En cada una de las Figuras 2 a 5 se muestra sobrepuesta en gris la estructura cristalina de cuatro compuestos diferentes de la presente solicitud (Ejemplos 41, 66, 77 y 53) unidos a la calicreína plasmática. Las Figuras 6 y 7 han sido incluidas para resaltar la diferencia en la interacción con el bolsillo P1 de la calicreína plasmática entre el Ejemplo 3 de D1 y los compuestos de la presente invención (usando el Ejemplo 77 para ilustrar este aspecto).

Como puede verse en las Figuras 2 a 5, el anillo de fenilo (que no es básico) de los compuestos de la presente invención no se une al residuo Asp¹⁸⁹ y, por lo tanto, se encuentra orientado de manera diferente a la bencilamina en el Ejemplo 3 de D1. En los ejemplos mostrados, el grupo metoxi en el sustituyente fenilo interactúa con un residuo diferente, Tyr²²⁸. Como resultado de este modo de unión diferente, la amida está orientada de manera diferente en los compuestos de la presente solicitud en comparación con el Ejemplo 3 de D1. Además, el núcleo de 5 miembros se encuentra significativamente desplazado espacialmente en los compuestos de la presente solicitud, en comparación con el Ejemplo 3 de D1. Esto significa que los sustituyentes R5 y R6 en los compuestos de la presente invención interactúan con una parte diferente de la calicreína plasmática en comparación con los compuestos de D1.

Por lo tanto, las estructuras cristalinas incluidas proporcionan evidencia adicional de que el mecanismo de unión de los compuestos reivindicados es diferente al de los compuestos divulgados en D1, puesto que los compuestos reivindicados no tienen el motivo estructural clave de D1, la alquilamina. **Como resultado, la persona del oficio normalmente versada en la materia se habría dado cuenta de que cualquier información sobre la relación estructura-actividad derivada de D1 no podría ser extrapolada o aplicarse a una clase de compuestos que no comparten los mismos**

motivos claves de alquilamina porque sus mecanismos de unión serían diferentes.

La persona del oficio normalmente versada en la materia por lo tanto no habría partido de D1 en su intento por desarrollar compuestos que carecen de la alquilamina.

4.2 D2 sería más adecuado como estado de la técnica más cercana a la invención

De manera similar a los compuestos reivindicados, los compuestos en D2 no requieren que haya grupos alquilamina polares en su equivalente anillo B. La persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo tanto, tendría una expectativa razonable de que los compuestos en D2 se unieran de una manera más similar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, en comparación a los compuestos divulgados en D1. Por lo tanto, persona del oficio normalmente versada en la materia habría considerado que D2 es un mejor punto de partida.

4.3 Los compuestos reivindicados son inventivos con respecto a D2

4.3.1 Diferencias con el estado de la técnica y definición del problema técnico

Tomando a D2 como el estado de la técnica más cercano a la invención, una diferencia entre los compuestos de la nueva reivindicación 1 y los compuestos de D2 es que el anillo de 5 miembros del núcleo en los compuestos de D2 no se encuentra sustituido, mientras que, en la nueva reivindicación 1, el anillo de 5 miembros se encuentra sustituido (es decir, al menos uno de entre R5 y R6 está presente y es seleccionado de entre alquilo, cicloalquilo, -NR8R9, CN, -NR8COR9 y CF₃).

Como se analiza más en detalle a continuación, el efecto técnico conferido por esta diferencia es que la sustitución del anillo de 5 miembros da como resultado una mejora inesperada en la permeabilidad *in vitro*. La buena permeabilidad de un compuesto a través del intestino es importante para que el compuesto se absorba fácilmente cuando es administrado por vía oral. La Tabla 15 de la solicitud proporciona datos que muestran que los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas orales, y esto se señala como un objeto de la invención en la página 1, líneas 7 a 9 de la solicitud tal como fue presentada.

Para mostrar el efecto de dicha diferencia entre los compuestos de la reivindicación 1 y los compuestos de D2 con núcleos de 5 miembros no sustituidos, el solicitante ha preparado 14 nuevos compuestos de referencia con núcleos de 5 miembros no sustituidos. Estos compuestos se muestran en el documento anexo titulado “Datos Complementarios”, y los números de ejemplo de estos compuestos de referencia van seguidos de la letra "a", por ejemplo: Ejemplo 29a.

El solicitante también ha preparado tres nuevos compuestos que se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1; los Ejemplos 41b, 41c y 41d. Las estructuras de estos compuestos se muestran en la página 4 del documento adjunto.

La permeabilidad *in vitro* de una selección de ejemplos de la presente invención (que están marcados con los mismos números de ejemplo usados en descripción de la presente solicitud), y los Ejemplos 41b, 41c y 41d fue medida y comparada con los datos de permeabilidad *in vitro* de compuestos equivalentes sin sustitución en el anillo de 5 miembros. Como se muestra en la tabla en la página 12 del documento adjunto, los compuestos de la invención con núcleos de 5 miembros sustituidos (columna de la izquierda) muestran todos una permeabilidad *in vitro* mejorada, en comparación con los compuestos de referencia (columna de la derecha), siendo la única diferencia que el núcleo de 5 miembros no está sustituido.

Estos datos de permeabilidad muestran claramente que la sustitución del anillo de 5 miembros con los grupos R5 y/o R6 enumerados en la nueva reivindicación 1 mejora la permeabilidad *in vitro* del compuesto. Como se mencionó anteriormente, la permeabilidad mejorada es útil para un producto farmacéutico, ya que permite que el compuesto se absorba más rápidamente desde el intestino hacia el torrente sanguíneo.

Por lo tanto, el problema técnico visto desde el punto de vista del documento D2 consiste en proporcionar inhibidores de la calicreína plasmática mejorados con una mejor permeabilidad intestinal.

Los compuestos de la reivindicación 1 resuelven este problema técnico porque, como se muestra en la Tabla 14 de la presente solicitud, los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la calicreína plasmática y, como se discutió anteriormente, los compuestos de la invención tienen una permeabilidad intestinal mejorada con respecto a los compuestos de D2.

4.3.2 La reivindicación 1 es inventiva sobre D2

Al tratar de resolver el problema técnico anterior, la persona del oficio no versada en la materia no habría llegado a los compuestos de la reivindicación 1 a partir de los compuestos divulgados en D2 porque D2 no enseña ni sugiere que agregar un sustituyente al anillo central de 5 miembros mejora la permeabilidad de los compuestos. D2 no discute la permeabilidad de los compuestos en absoluto. La persona del oficio no versada en la materia, por lo tanto, no se habría visto motivada a sustituir el anillo central de 5 miembros de D2 al enfrentarse al problema técnico.

De hecho, una de las únicas características estructurales fijas en los compuestos descritos en D2 es que el anillo de 5 miembros del núcleo no está sustituido. Por lo tanto, la persona del oficio no versada en la materia no habría hecho ningún cambio que estuviera en contra de esta enseñanza, tal como lo sería el sustituir el anillo central, a menos que tuviera una motivación para hacerlo (la cual no se encuentra presente en D2).

En consecuencia, la reivindicación 1 es inventiva sobre D2.

4.3.3 La reivindicación 1 es también inventiva sobre D2 en combinación con D1

D1 no enseña ni sugiere que agregar un sustituyente al anillo de 5 miembros del núcleo mejoraría la permeabilidad de los compuestos, por lo que no habría ayudado a la persona del oficio no versada en la materia a compensar la enseñanza faltante en D2.

Además, de manera similar a los compuestos reivindicados, los compuestos en D2 no tienen un grupo alquilamina, que como se discutió anteriormente, es crucial para que los compuestos en D1 se unan a la calicreína plasmática. Por lo tanto, la persona del oficio no versada en la materia entendería que los compuestos en D2 se unen a la calicreína plasmática *a través* de un mecanismo diferente y de manera diferente a los compuestos divulgados en D1. Como se discutió anteriormente, esto significa que la persona del oficio no versada en la materia no habría considerado la combinación de ninguna información con respecto a la relación estructura-actividad derivable de D1 para combinarla con los compuestos de D2 que carecen del motivo clave de alquilamina. En otras palabras, la persona del oficio no versada en la materia se habría dado cuenta de que los compuestos divulgados en D1 funcionan de una manera diferente a los compuestos divulgados en D2, lo que significa que no habría considerado combinar ningún motivo estructural de D1 a D2, porque el hacerlo no se habría basado en ningún sugerencia o enseñanza del arte previo.

En consecuencia, la reivindicación 1 es inventiva sobre D1.

Por todo lo anterior, queda de manifiesto que existen diferencias determinantes entre la materia inventiva de la presente solicitud y los compuestos de los documentos D1 y D2, así como entre la materia inventiva de la presente solicitud y la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2, las cuales resultan en un efecto técnico inesperado y que no habrían sido obvias para la persona del oficio normalmente versada en la materia, con lo cual es posible afirmar que los compuestos de la presente solicitud no podrían haber sido derivados por la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir del arte previo, a menos que conociera las enseñanzas de la presente solicitud.

5. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 8 cumple con los requisitos de claridad, consición, sustento en la descripción y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto a la Superintendencia de Industria y Comercio, si así fuera el caso, conceder el privilegio de patente para la invención titulada “*COMPUESTOS DE N-((HET)ARILMETIL)-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA*” a nombre de KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED.

Asimismo, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”* (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- 6.1 Datos de estructura cristalina
- 6.2 Datos complementarios
- 6.3 Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.
- 6.4 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye **8** reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

www.clarkemodet.com

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

Datos de estructura cristalina

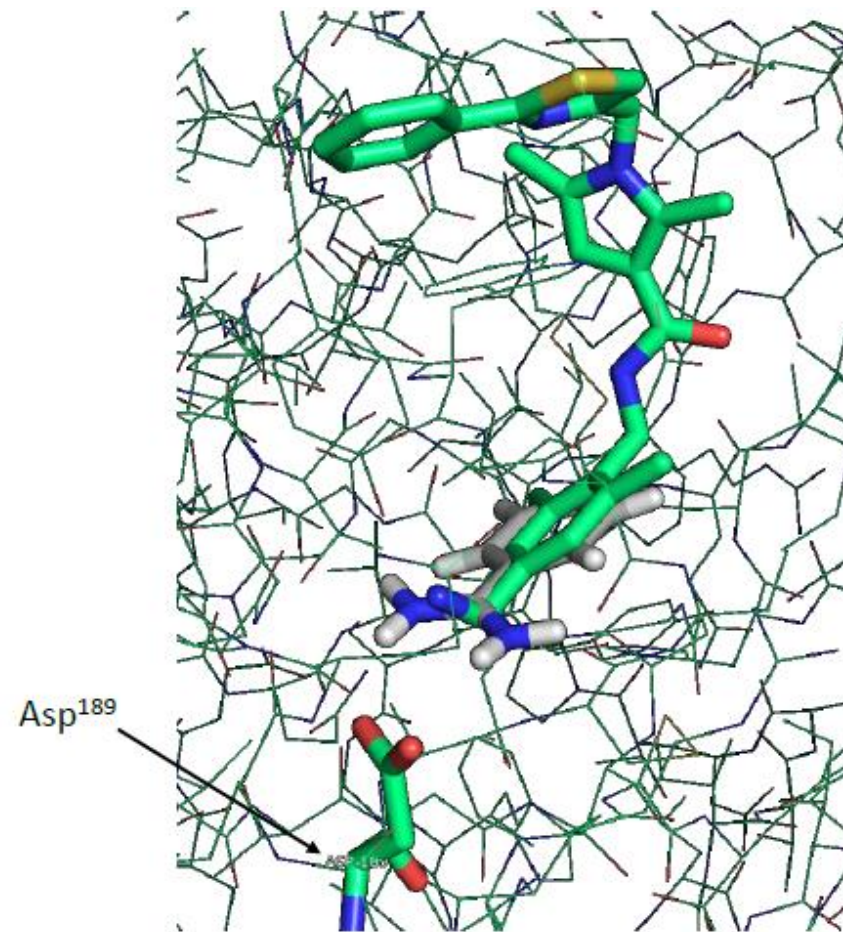


Figura 1. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 3 del documento D1 superpuesta con una benzamida similar.

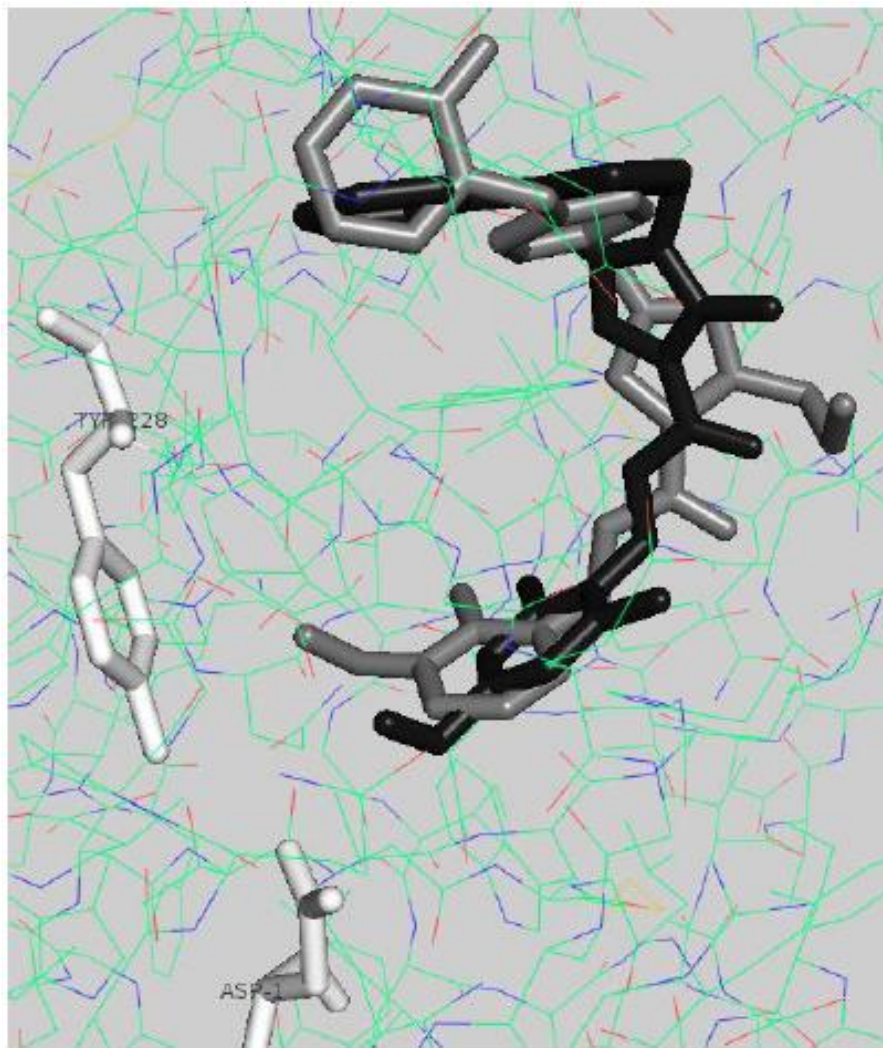


Figura 2. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 41 de la presente solicitud (en gris).

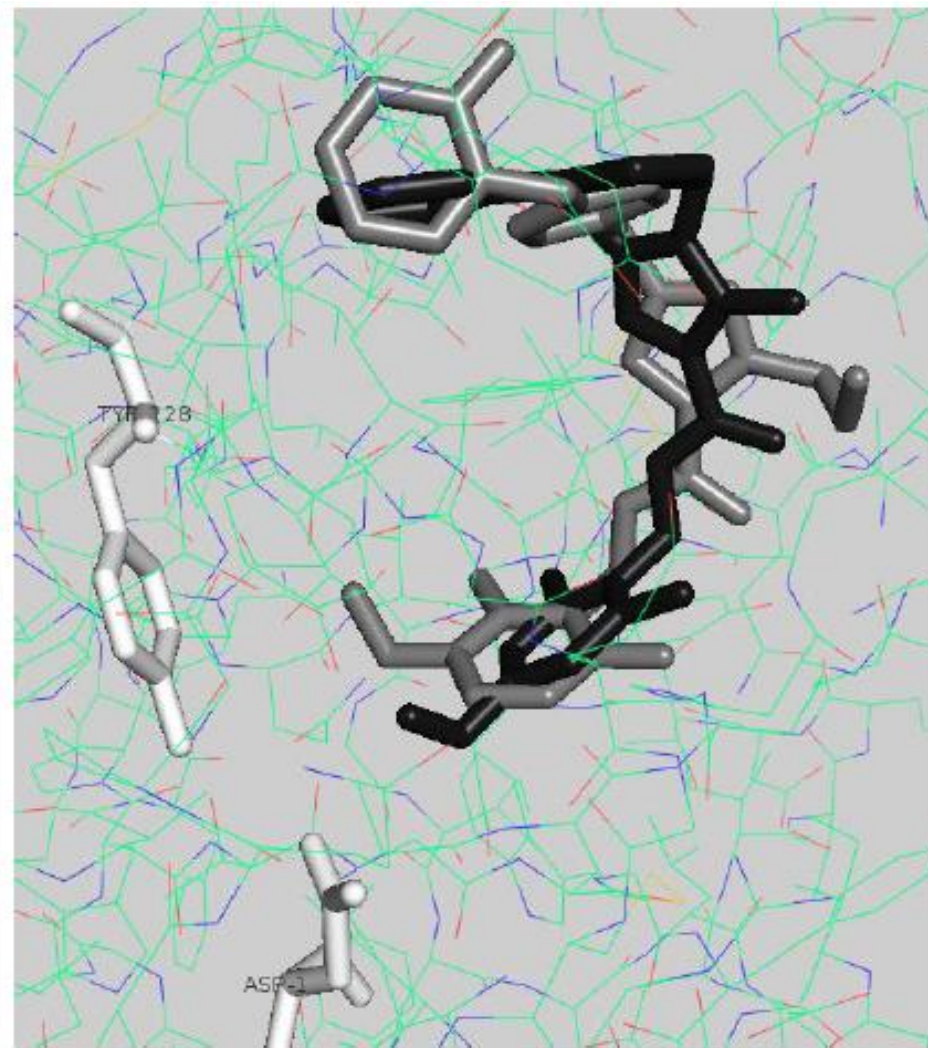


Figura 3. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 66 de la presente solicitud (en gris).

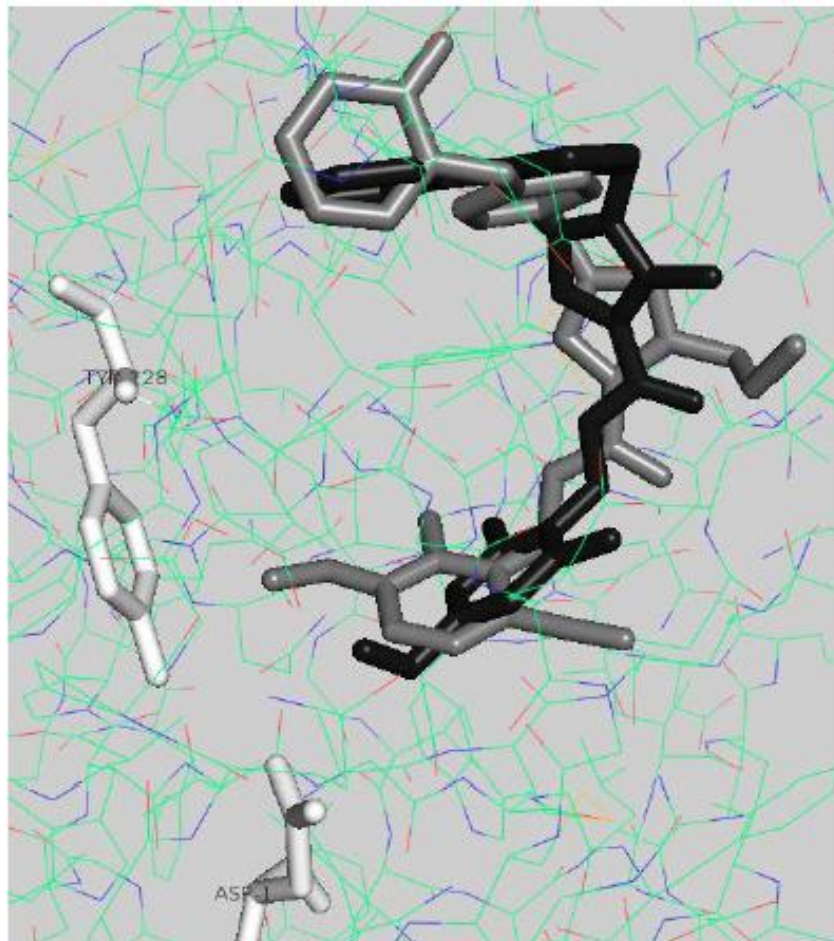


Figura 4. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 77 de la presente solicitud (en gris).

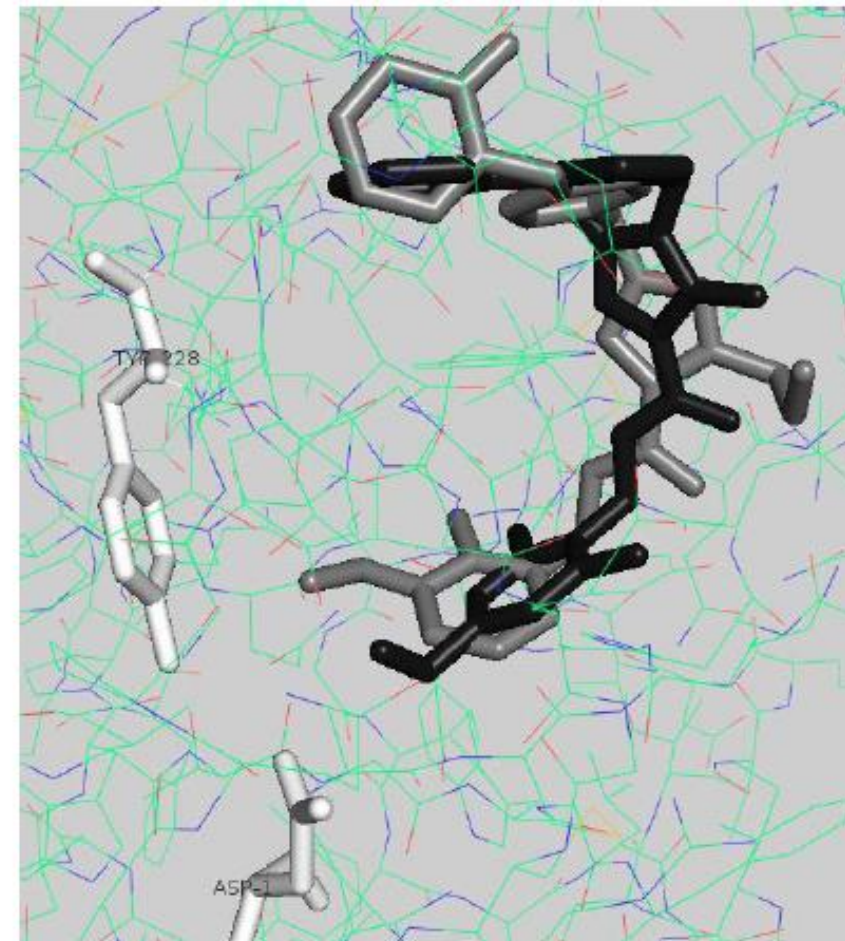


Figura 5. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 53 de la presente solicitud (en gris).

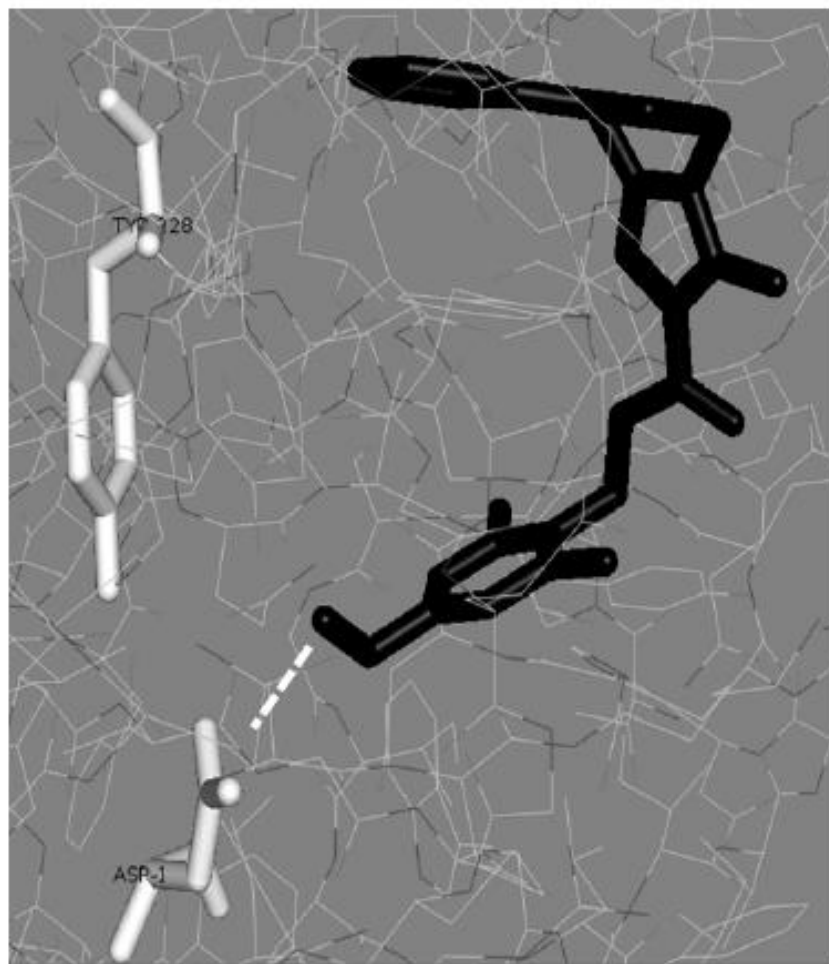


Figura 6. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 3 del documento D1 (en negro).

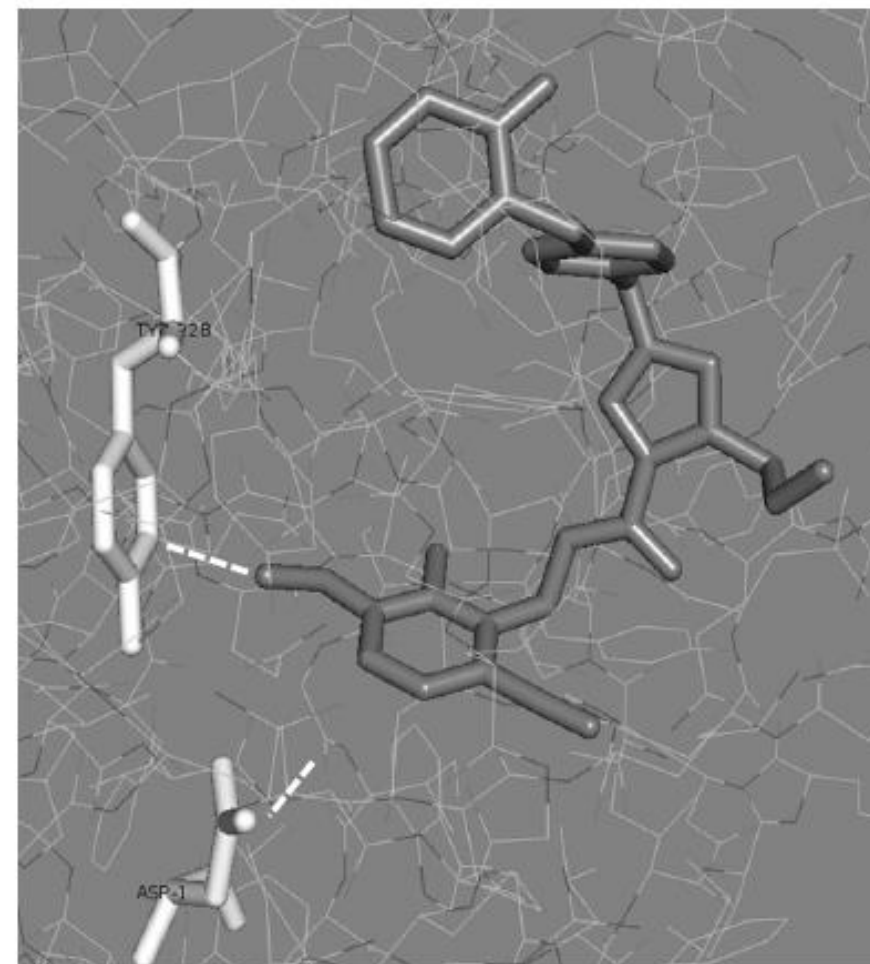
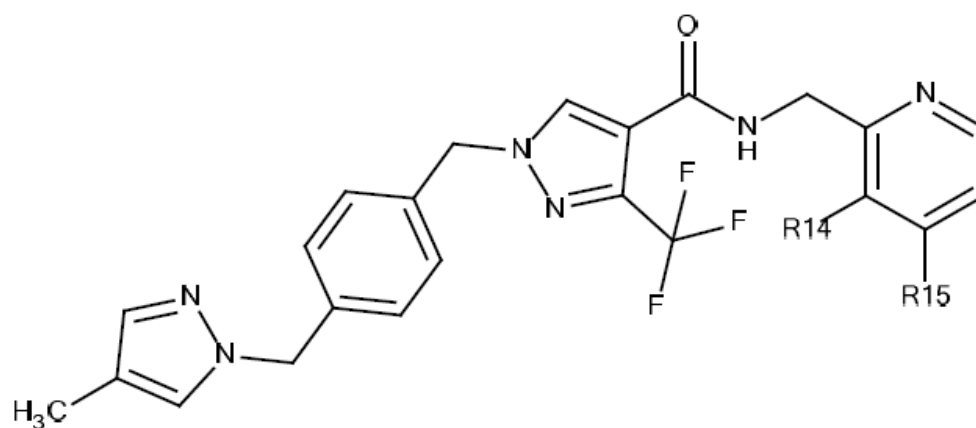


Figura 7. Estructura cristalina del compuesto del ejemplo 77 de la presente solicitud (en gris).

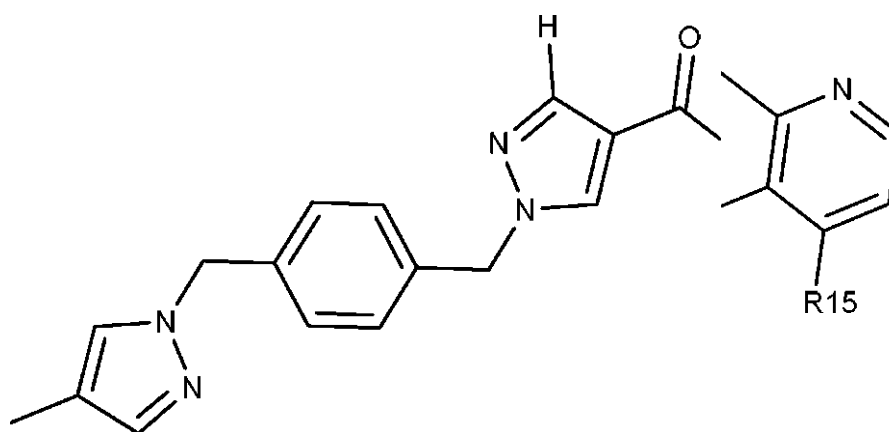
Datos complementarios para NC2017/0006230

Compuestos de la Tabla 2 de PCT/GB2015/053615



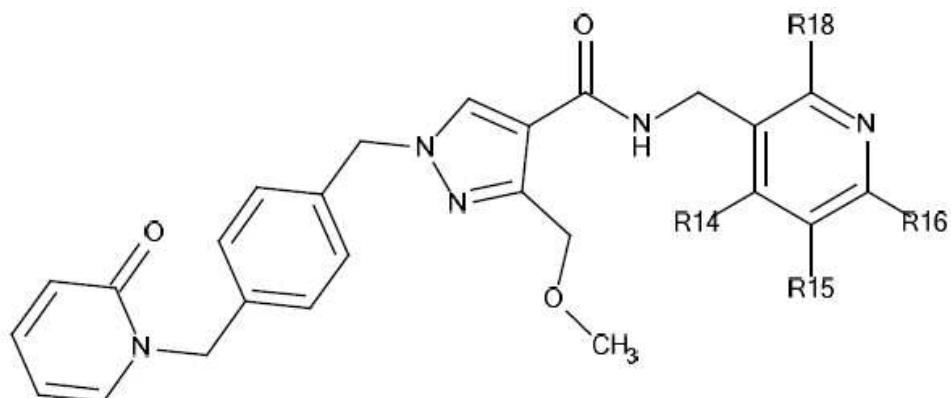
Ejemplo número	R14	R15	Base Libre MW	[M+H] ⁺
29	F	H	472,4	472,9
30	H	Cl	488,9	488,9

Tabla 2a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido en PCT/GB2015/053615)



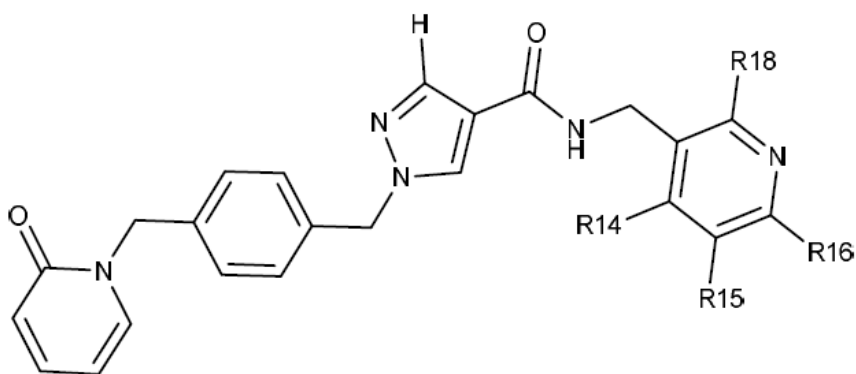
Ejemplo número	R14	R15	Base Libre MW	[M+H] ⁺
29a	F	H	404,5	404,7
30a	H	Cl	420,9	420,9

Compuestos de la Tabla 3 de PCT/GB2015/053615



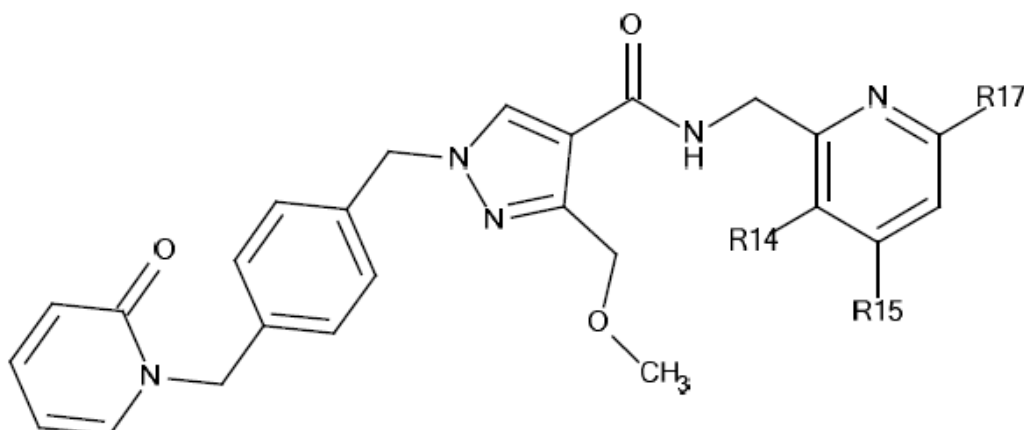
Ejemplo número	R14	R15	R16	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
31	CF ₃	H	H	H	511,5	512,0
32	H	H	Me	H	457,5	458,3
36	H	H	H	CF ₃	511,5	512,3

Tabla 3a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido en PCT/GB2015/053615)



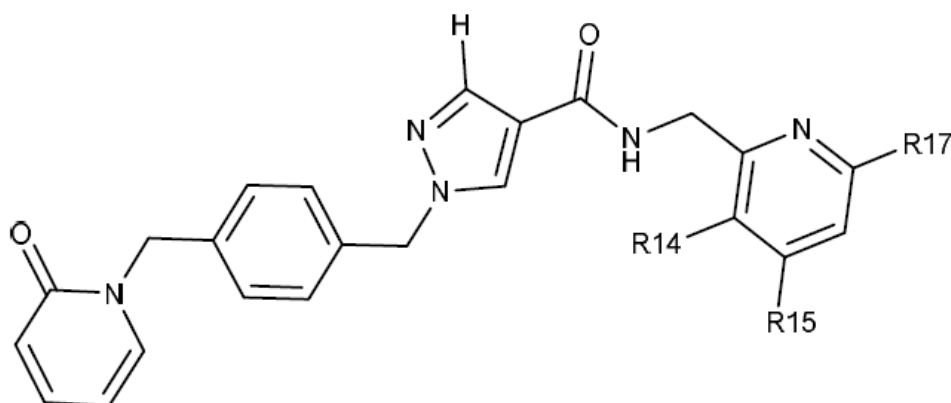
Ejemplo número	R14	R15	R16	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
31a	CF ₃	H	H	H	467,5	468,0
32a	H	H	Me	H	413,5	414,3
36a	H	H	H	CF ₃	467,5	467,8

Compuestos de la Tabla 4 de PCT/GB2015/053615



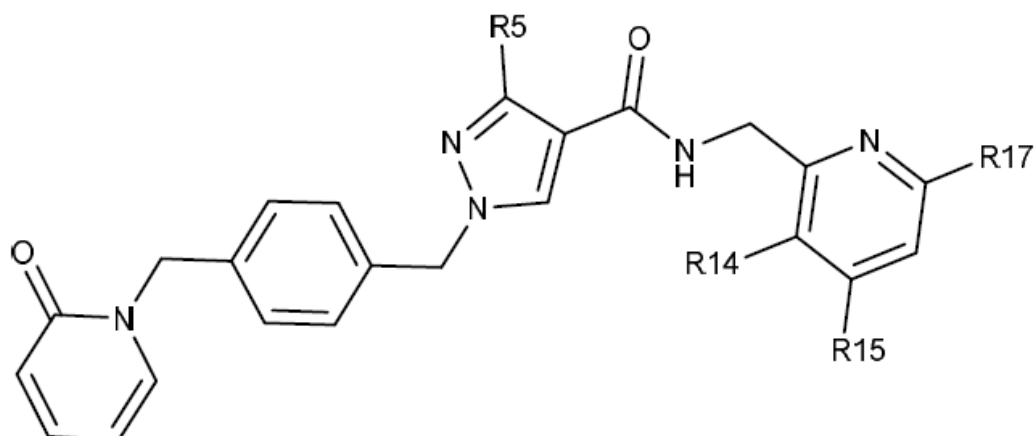
Ejemplo número	R14	R15	R17	Base Libre MW	[M+H] ⁺
41	F	OMe	H	491,5	492,0
42	F	H	OMe	491,5	492,3

Tabla 4a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido en PCT/GB2015/053615)



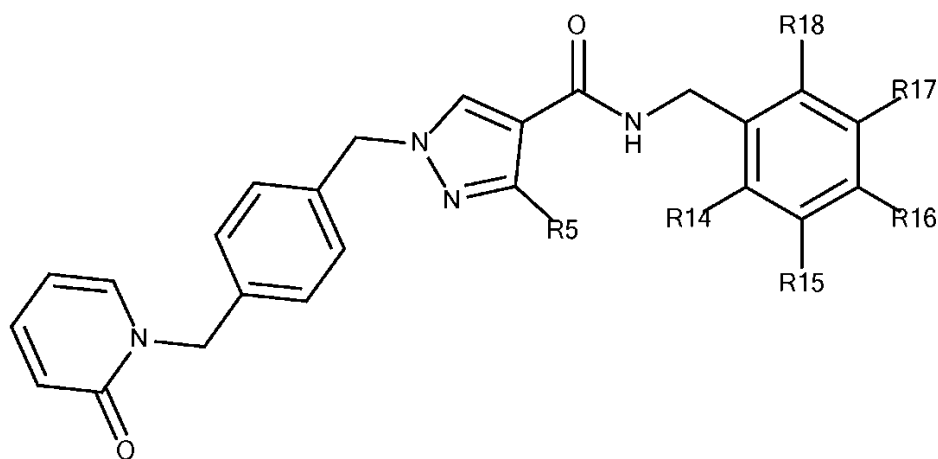
Ejemplo número	R14	R15	R17	Base Libre MW	[M+H] ⁺
41a	F	OMe	H	447,5	447,7
42a	F	H	OMe	447,5	447,9

Tabla 4b (Otros compuestos soportados por PCT/GB2015/053615 pero no ejemplificados en la solicitud)



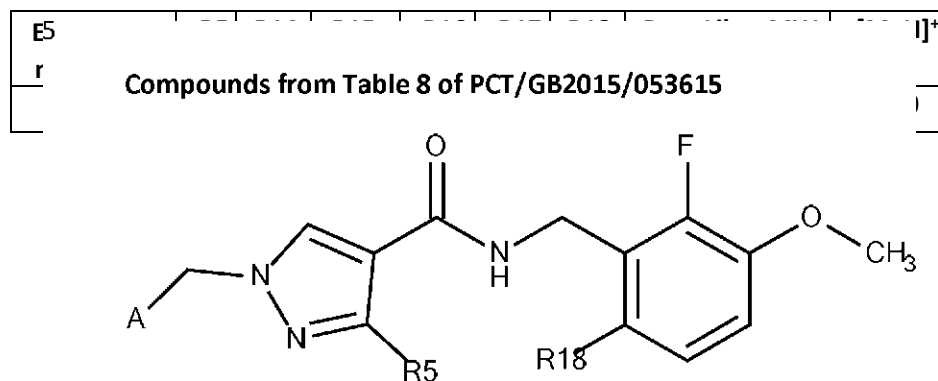
Ejemplo número	R5	R14	R15	R17	Base Libre MW	[M+H] ⁺
41b	CF ₃	F	OMe	H	515,5	516,3
41c		F	OMe	H	487,5	488,3
41d	NMe ₂	F	OMe	H	490,5	491,4

Compuestos de la Tabla 7 de en PCT/GB2015/053615



Ejemplo número	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
60	NH ₂	F	OMe	H	H	F	479,5	480,0
66	CH ₃ OMe	F	OMe	H	H	F	508,5	509,0

Tabla 7a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido)



Compuestos de la Tabla 8 de en PCT/GB2015/053615

Ejemplo número	A	R5	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
106		CH ₂ OMe	F	522,5	523,0
108		CH ₂ OMe	F	526,5	527,0
134		CH ₂ OMe	CN	502,5	503,4

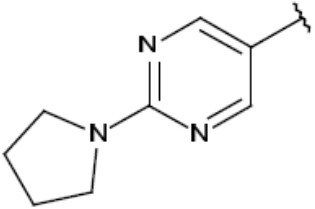
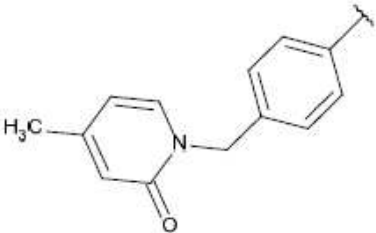
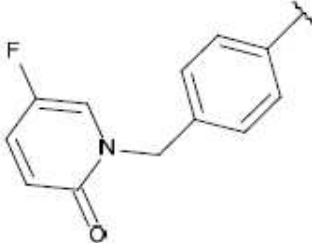
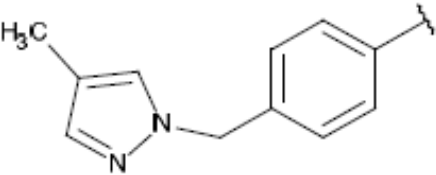
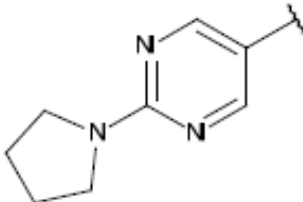
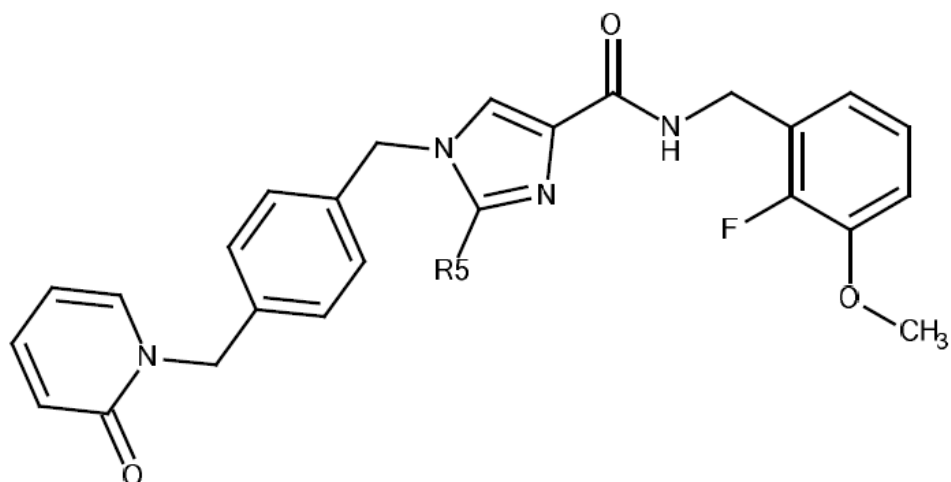
Ejemplo número	A	R5	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
135		CH ₂ OMe	CN	479,5	480,3

Tabla 8a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido)

Ejemplo número	A	R5	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
106a		H	F	478,5	478,9
108a		H	F	482,5	482,7
134a		H	CN	458,5	458,8
135a		H	CN	435,5	435,7

Compuestos de la Tabla 9 de PCT/GB2015/053615

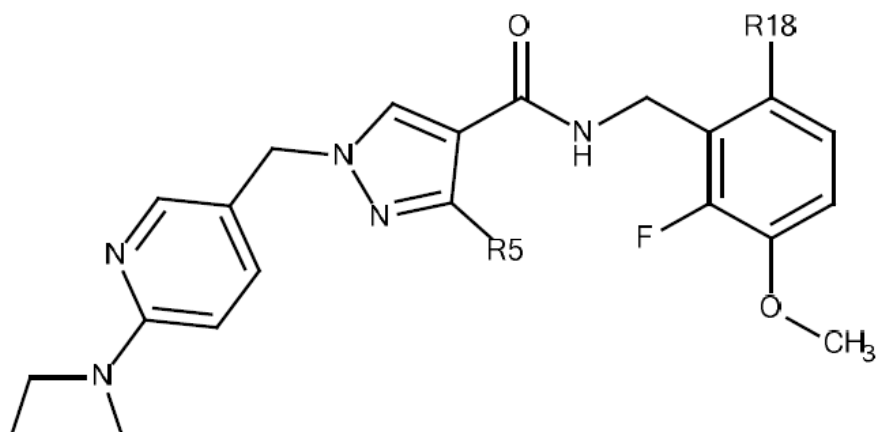


Ejemplo número	R5	Base Libre MW	[M+H] ⁺
121	Me	460,5	461,0
123		486,5	487,2
124	CF ₃	514,5	515,0

Tabla 9a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido)

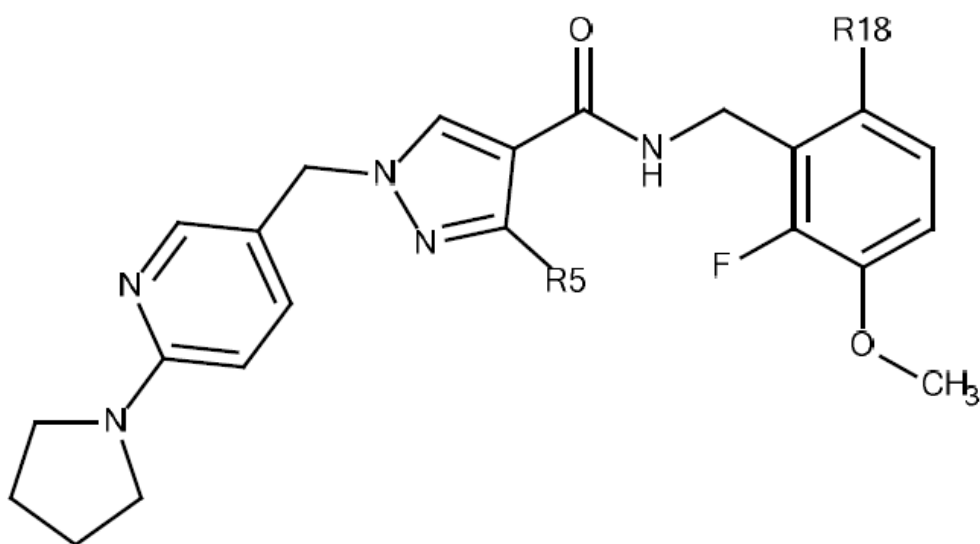
Ejemplo número	R5	Base Libre MW	[M+H] ⁺
121a	H	446,47	447,2

Compuestos de la Tabla 10 de PCT/GB2015/053615



Ejemplo número	R5	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
138	CF ₃	CN	502,5	503,3

Tabla 10a (compuestos de referencia con un núcleo no sustituido)



Ejemplo número	R5	R18	Base Libre MW	[M+H] ⁺
138a	H	CN	434,5	434,7

Nombre de los compuestos adicionales

Ejemplo número	Nombre
29a	N-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(4-methylpyrazol-1-yl)methyl]phenyl)methyl}-pyrazole-4-carboxamide
30a	N-[(4-chloropyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(4-methylpyrazol-1-yl)methyl]phenyl)methyl}-pyrazole-4-carboxamide
31a	1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl)-N-[[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl]pyrazole-4-carboxamide
32a	N-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
36a	1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl)-N-[[2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl]pyrazole-4-carboxamide
41a	N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
41b	N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}-3-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carboxamide
41c	3-cyclopropyl-N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
41d	3-(dimethylamino)-N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
42a	N-[(3-fluoro-6-methoxypyridin-2-yl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
66a	N-[(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
106a	N-[(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-({4-[(4-methyl-2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
108a	N-[(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}-pyrazole-4-carboxamide
121a	N-[(2-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)methyl]phenyl)methyl}imidazole-4-carboxamide
134a	N-[(6-cyano-2-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-({4-[(4-methylpyrazol-1-yl)methyl]phenyl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
135a	N-[(6-cyano-2-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-{[2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)methyl}pyrazole-4-carboxamide
138a	N-[(6-cyano-2-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1-{[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl}pyrazole-4-carboxamide

Ejemplo número	Desplazamiento Químico
29a	(CDCl ₃) 2,04 (3H, s), 4,75 (2H, br d, J=3,5Hz), 5,19 - 5,25 (2H, m), 5,28 (2H, s), 7,10 - 7,45 (9H, m), 7,87 (2H, d, J=4,4Hz), 8,32 - 8,42 (1H, m)
30a	(CDCl ₃) 2,05 (3H, s), 4,65 (2H, d, J=4,9Hz), 5,22 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,92 - 7,02 (1H, m), 7,10 - 7,39 (6H, m), 7,32 (2H, s), 7,84 (2H, s), 8,43 (1H, d, J=5,5Hz)
31a	4,60 (2H, d, J=5,2Hz), 5,07 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,18 - 6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J=9,3Hz), 7,21 - 7,31 (4H, m), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,70 - 7,80 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,66 - 8,73 (1H, m), 8,73 - 8,80 (2H, m)
36a	4,59 (2H, br d, J=5,5Hz), 5,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,22 (1H, t, J=6,0Hz), 6,40 (1H, d, J=9,3Hz), 7,22 - 7,28 (4H, m), 7,41 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J=8,0, 4,8Hz), 7,75 (1H, dd, J=6,7, 2,0Hz), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,61 (1H, d, J=4,1Hz), 8,66 - 8,74 (1H, m)
41a	3,92 (3H, s), 4,51 (2H, dd, J=5,6, 2,0Hz), 5,07 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,19 - 6,25 (1H, m), 6,37 - 6,43 (1H, m), 7,13 - 7,19 (1H, m), 7,20 - 7,29 (4H, m), 7,37 - 7,44 (1H, m), 7,73 - 7,75 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,20 - 8,25 (2H, m), 8,48 (1H, m)
41b	3,91 (3H, s), 4,49 (2H, dd, J = 5,7, 2,2Hz), 5,08 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,23 (1H, td, J = 6,7, 6,7, 1,4Hz), 6,36 - 6,41 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 6,7, 5,7Hz), 7,29 (4H, s), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 6,8, 2,1, 0,7Hz), 8,21 (1H, d, J = 5,5Hz), 8,39 - 8,46 (1H, m), 8,70 (1H, t, J = 5,6, 5,6Hz)
41c	(CD ₃ OD) 0,80-0,90 (2H, m), 0,90-0,99 (2H, m), 2,41 (1H, tt, J = 8,4, 5,1Hz), 3,99 (3H, s), 4,66 (2H, d, J = 2,1Hz), 5,20 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,58 (1H, dt, J = 9,2, 0,9Hz), 7,14 (1H, dd, J = 6,6, 5,7Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,54 (1H, ddd, J = 8,9, 6,7, 2,0Hz), 7,70 (1H, dd, J = 6,8, 2,0Hz), 8,00 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 5,6Hz)
41d	2,69 (6H, s), 3,92 (3H, s), 4,53 (2H, dd, J = 5,9, 2,0Hz), 5,07 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,20 - 6,24 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,16-7,28 (4H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,9, 1,9Hz), 8,04 (2H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,5Hz), 8,32 (1H, t, J = 5,4Hz)
42a	3,77 (3H, s), 4,46 (2H, dd, J=5,7, 1,9Hz), 5,07 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,19 - 6,25 (1H, m), 6,40 (1H, dd, J=9,3, 1,4Hz), 6,75 (1H, dd, J=8,7, 3,0Hz), 7,20 - 7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J=9,1, 6,7, 2,2Hz), 7,61 (1H, t, J=8,9Hz), 7,72 - 7,77 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, t, J=5,6Hz)
66a	3,82 (3H, s), 4,42 (2H, d, J=5,2Hz), 5,05 - 5,08 (2H, m), 5,29 (2H, s), 6,19 - 6,25 (1H, m), 6,37 - 6,42 (1H, m), 6,97 - 7,04 (1H, m), 7,07 - 7,16 (1H, m), 7,19 - 7,28 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J=9,0, 6,7, 2,0Hz), 7,73 (1H, dd, J=6,8, 2,2Hz), 7,84 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=0,6Hz), 8,34 - 8,38 (1H, m)
106a	2,07 - 2,15 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,43 (2H, br d, J=5,2 Hz), 4,99 - 5,06 (2H, m), 5,28 (2H, s), 6,08 (1H, dd, J=7,0, 1,8Hz), 6,21 (1H, s), 6,96 - 7,03 (1H, m) 7,08 - 7,16 (1H, m), 7,18 - 7,28 (4H, m), 7,57 - 7,64 (1H, m), 7,83 - 7,87 (1H, m), 8,17 - 8,22 (1H, m), 8,33 - 8,39 (1H, m)
108a	3,82 (3H, s), 4,43 (2H, d, J=5,2Hz), 5,02 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,39 - 6,48 (1H, m), 6,94 - 7,04 (1H, m), 6,99 - 7,02 (1H, m), 7,08 - 7,16 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,22 - 7,23 (1H, m), 7,25 - 7,33 (2H, m), 7,51 - 7,60 (1H, m), 7,79 - 7,90 (1H, m), 7,98 - 8,03 (1H, m), 8,20 - 8,23 (1H, m), 8,33 - 8,39 (1H, m)
121a	3,82 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,3Hz), 5,07 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,22 (1H, t, J = 6,7Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,83 (1H, dd, J = 5,6, 5,2Hz), 7,03 (2H, t, J = 5,1Hz), 7,26 - 7,32 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,5, 2,0Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 6,9, 2,0Hz), 7,84 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 6,3 Hz)

Ejemplo número	Desplazamiento Químico
134a	1,99 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,48 - 4,54 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,28 - 5,32 (2H, m), 7,14 - 7,25 (5H, m), 7,25 - 7,33 (1H, m), 7,51 (1H, t, $J=0,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=8,7, 1,6\text{Hz}$), 7,84 (1H, s), 8,17 - 8,21 (1H, m), 8,48 - 8,54 (1H, m)
135a	(d3 acetonitrile) 1,94 - 2,02 (4H, m), 3,49 (4H, br t, $J=6,8\text{Hz}$), 3,91 (3H, s), 4,60 (2H, dd, $J=5,6, 1,5\text{Hz}$), 5,08 (2H, s), 6,99 - 7,08 (1H, m), 7,12 (1H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 7,49 - 7,55 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,28 (2H, s)
138a	1,89 -1,96 (4H, m), 3,30 - 3,21 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,48 - 4,53 (2H, m), 5,13 - 5,17 (2H, m), 6,38 - 6,44 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J=8,7, 2,5\text{ Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=8,7, 1,6\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J=0,6\text{Hz}$), 8,06 - 8,10 (1H, m), 8,13 (1H, d, $J=0,8\text{Hz}$), 8,51 (1H, s)

Datos de permeabilidad in vitro.

La permeabilidad in vitro se determinó utilizando el modelo de Caco-2 para la absorción oral. La metodología se adaptó de métodos estándares publicados (Wang Z, Hop C, E, Leung K, H y Pang J, (2000) J Mass Spectrom 35 (1); 71-76), Las monocapas de Caco-2 se establecieron en un sistema de inserción de pozos múltiples Biocoat™ HTS con colágeno fibrilar de 24 pozos (1,0 μm , membrana PET, Corning 354803) en el que se sembraron 200,000 células en cada inserto y se mantuvieron durante 3 días antes de ser utilizadas en el ensayo de permeabilidad, para el ensayo, se agregan 10 μM o 50 μM de compuesto de prueba al lado apical de los insertos y se incubó durante 1 hora a 37 °C en una plataforma de agitación (120 rpm). El transporte apical a basolateral se determinó midiendo el artículo de prueba en ambos compartimentos mediante LCMS después de 1 hora de incubación. La integridad de las monocapas de Caco-2 se confirmó mediante dos métodos, (i) la comparación de la resistencia eléctrica transepitelial antes y después del experimento (TEER) y, (ii) la evaluación del flujo de Luciferina Amarillo.

Los resultados del ensayo de permeabilidad in vitro se muestran a continuación para varios compuestos de la presente invención. Los datos para los compuestos equivalentes con un núcleo de 5 miembros no sustituido se presentan junto a los datos para los compuestos de la invención:

NÚCLEO DE 5 MIEMBROS SUSTITUIDO (compuestos de la invención)		NÚCLEO DE 5 MIEMBROS SUSTITUIDO (compuestos de referencia)	
Ejemplo número	Caco-2 (Papp x10 ⁻⁶ cm/s)	Ejemplo número	Caco-2 (Papp x10 ⁻⁶ cm/s)
29	24	29a	17,8
30	16,4	30a	15,1
31	5,7	31a	3,2
32	5,7	32a	0,9
36	14,6	36a	3,7
41	9,0	41a	3,1
41b	16,5	41a	3,1
41c	9,5	41a	3,1
41d	10,4	41a	3,1
42	20,9	42a	9,8
60	7,1	66a	3,2
66	17,7	66a	3,2
106	10,3	106a	3,4
108	15,5	108a	5,0
121	19,8	121a	11,2
123	12,0	121a	11,2
124	16,5	121a	11,2
134	27,7	134a	8,0
135	19,3	135a	10,1
138	14,2	138a	12,2

IC₅₀ (calicreína de plasma y KLK1) para los Ejemplos 41b, 41c y 41d**Determinación de la IC₅₀ para la calicreína plasmática**

La actividad inhibitoria de la calicreína plasmática *in vitro* se determinó utilizando métodos estándares publicados (ver por ejemplo Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025), la calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 25 °C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de prueba, la actividad de la enzima residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de IC₅₀ para el compuesto de ensayo.

Determinación de la IC₅₀ para KLK1

La actividad inhibitoria de KLK1 *in vitro* se determinó utilizando métodos estándar publicados (ver por ejemplo Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025), KLK1 Humana (Callbiochem) se incubó a 25 °C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y varias concentraciones de el compuesto de prueba.

Los resultados de los ensayos se muestran en la siguiente tabla:

Ejemplo número	IC₅₀ (human PKal) nM	IC₅₀ (human KLK1) nM
41b	3,2	>40000
41c	9,5	>40000
41d	18,4	>40000



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0006230
Recibo: 18-86422
Fecha: 14/11/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 233414
CUS: 385679637

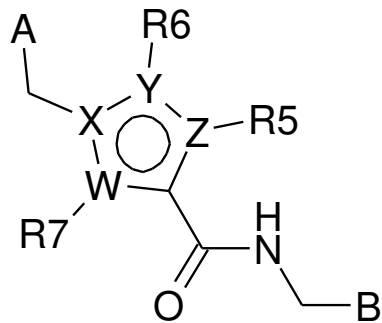
Patente PCT
INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA DERIVADOS DE PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

en donde

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃;

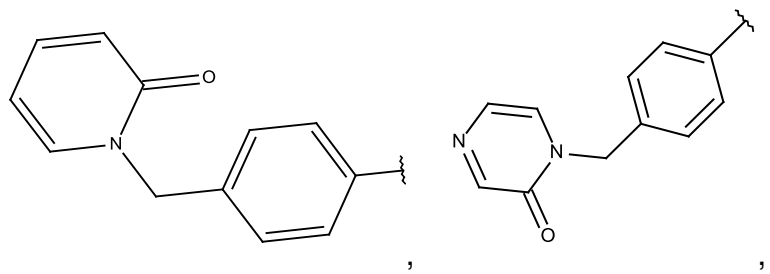
o B se selecciona de entre fenilo, tiofenilo, benzotifenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃;

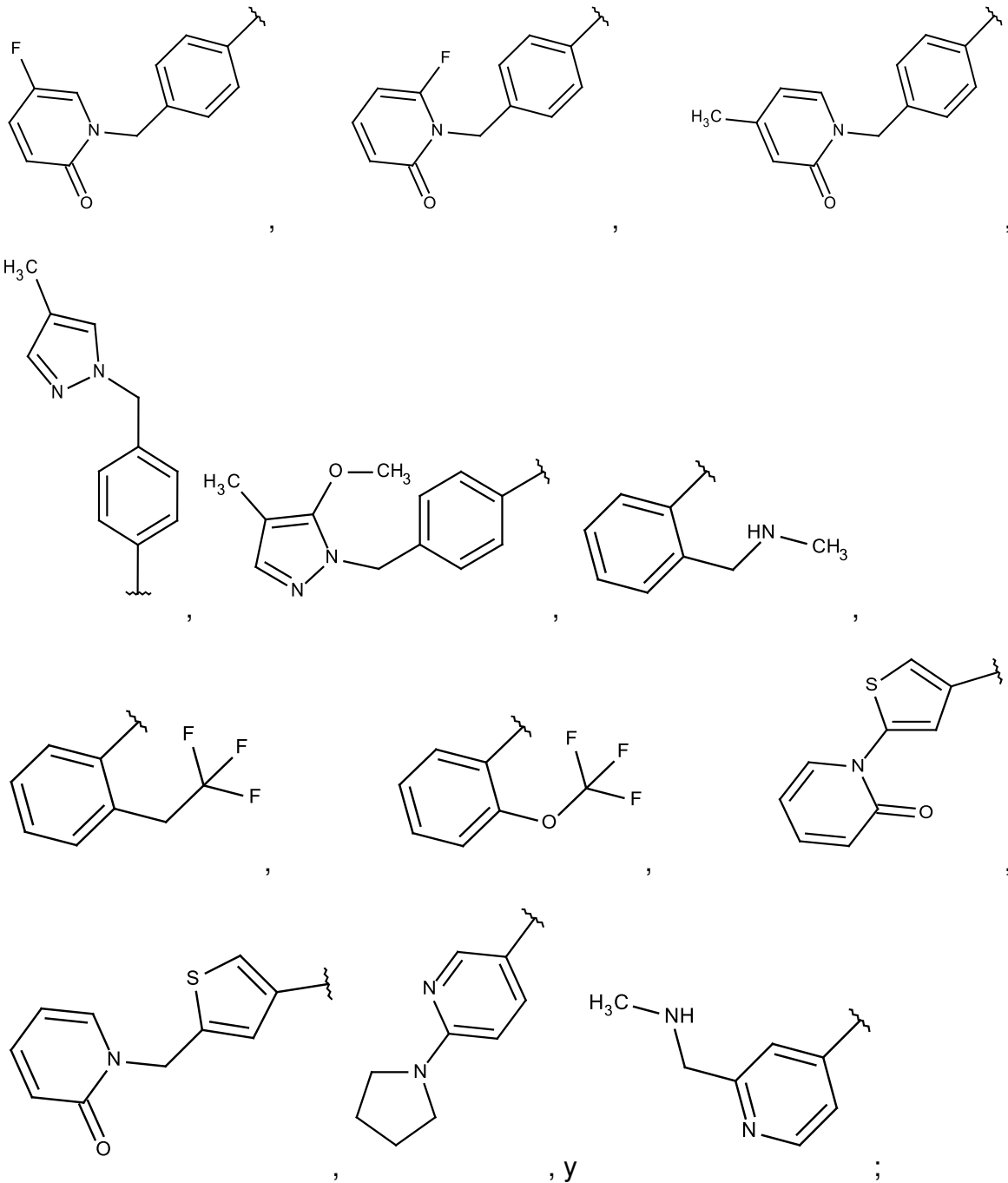
W es C, X es N y Y y Z se seleccionan de entre C y N;

R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, -NR₈R₉, CN, -NR₈COR₉ y CF₃; en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H;

R₇ es H;

A se selecciona de entre





R8 y R9 se seleccionan independientemente de entre H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁, flúor y NR₁₀R₁₁;

alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alquilo^b sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente de entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR_{10R11} y flúor;

cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alcoxi está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR_{10R11}, flúor y NR_{10R11};

heteroarilo es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoílo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo; heteroarilo sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, -(CH₂)₀₋₃-NR_{10R11}, heteroarilo^b, -COOR₁₀, -CONR_{10R11} y CF₃;

heteroarilo^b es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoílo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene carbono de 4, 5, 6 o 7 miembros, que contiene o no contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles y que está no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona de entre fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b,

alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B se seleccionan de entre fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde B se seleccionan de entre fenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, CF₃ y halo; en donde alquilo^b y alcoxi son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de H, CH₂OCH₃, cicloalquilo, -NR₈R₉, -NR₈COR₉, CN y CF₃; en donde el cicloalquilo, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1, y en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H.

6. Un compuesto seleccionado de entre:

Ácido 3-Amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxílico 2-flúor-3-metoxi-benzilamida;

N-[(2-flúor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(4-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[3-cloro-2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-fluor-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

3-ciclopropyl-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(dimetilamino)-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-3-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-acetamido-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-ciano-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[5-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-6-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-5-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluormetil)-6-fluor-3-metoxifenil]metil]-3-(meioximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-6-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[[3-(difluorometoxi)-2-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[[2-(difluormetoxi)-6-fluorfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,5-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-6-metilfenil)metil]-3-(meioximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(6-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(2-fluor-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(3-etil-2-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-(metoximetil)-N-[(3-meioxyfenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)methyl]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluor-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluormetil)imidazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}methyl)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un solvato que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y una cantidad estequiométrica de etanol o agua.

8. Una composición farmacéutica que comprende entre (i) un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o (ii) un solvato de acuerdo con la reivindicación 7, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.