

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que INCYTE CORPORATION, presentó petición de divisional, la cual fue aceptada para trámite mediante N° NC2019/0009689, para la invención titulada: "CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/015635 del 12 de febrero de 2015.

SEGUNDO: Que la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud NC2016/0001337, la cual fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 788 el 31 de marzo de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 846, notificado el 23 de enero de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0009689 el 23 de junio de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 30 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 30 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009689 el 23 de junio de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a compuestos derivados de ciclopropilaminas sustituidas, que difieren del estado de la técnica más cercano, WO2012135113, en que los compuestos de la presente invención contienen un sustituyente del tipo azetidínico, o piperidínico en la posición de C, mientras que los compuestos del estado del arte presentan un anillo aromático del tipo fenilo. Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto inhibidor de LSD1, cuyos datos de actividad en el ensayo bioquímico de histona desmetilasa LSD1, muestran un IC₅₀ determinado así: + se refiere a una IC₅₀ ≤ 100 nM; ++ se refiere a una IC₅₀ > 100 nM y ≤ 500 nM) (página 166 en adelante, tabla 1). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 30 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0004422 del 29 de abril de 2019, tituló la invención como: “CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1”. Sin embargo, no se acepta porque no menciona las características principales de los compuestos de la invención y del pliego último pliego reivindicatorio. De acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE CICLOPROPIL/AZETIDIN O PIPERIDINIL AMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE CICLOPROPIL/AZETIDIN O PIPERIDINIL AMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Clasificación IPC: C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 401/04, C07D 405/12, C07D 413/06, C07D 417/14, C07D 211/98, A61K 31/445.

Reivindicación(es): 1 a 30 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009689 el 23 de junio de 2020, de acuerdo con el anexo 1.

Titular(es): INCYTE CORPORATION.

Domicilio(s): 1801 AUGUSTINE CUT-OFF, WILMINGTON, DELAWARE 19803, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventor(es): Liangxing WU, Chunhong HE, Ding-Quan QIAN, Wenqing YAO, Joel R. COURTER, Leah C. KONKOL, Bo SHEN y Fenglei ZHANG.

Prioridad(es) N° 13/02/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/939,458.
8/10/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/061,258.

Solicitud internacional N°: PCT/US2015/015635. **Fecha:** 12 de febrero de 2015.

Vigente desde: 12 de febrero de 2015.

Hasta: 12 de febrero de 2035.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se

Resolución N° 67656

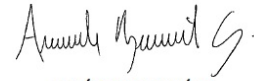
Ref. Expediente N° NC2019/0009689

deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a INCYTE CORPORATION, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 de octubre de 2020



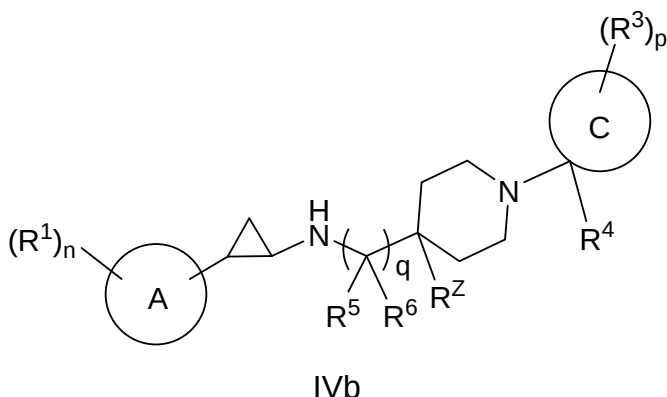
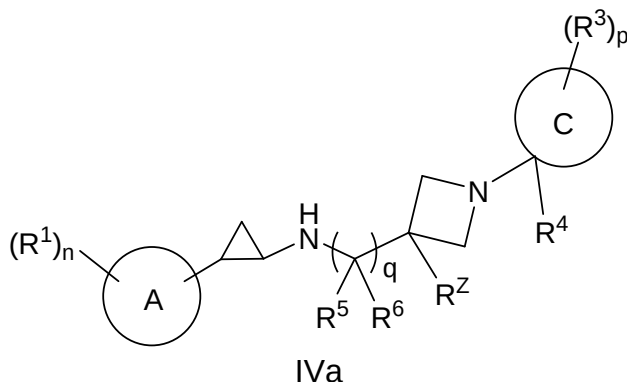
ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.10.26
17:03:58 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de Fórmula IVa o Fórmula IVb:



O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo C es azetidino, o piperidino;

cada R¹ es independientemente halo;

cada R³ es seleccionado independientemente de alquil C₁-₆, fenil, heteroaril de 5-6 miembros, cicloalquil C₃-₆, heterocicloalquil de 4-7 miembros, fenil-alquil C₁-₄-, cicloalquil C₃-₆-alquil C₁-₄-, (heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-₄-, C(O)Rᵇ², C(O)NRᶜ²Rᵈ², C(O)ORᵃ², S(O)₂Rᵇ², y S(O)₂NRᶜ²Rᵈ², en el que dicho alquil C₁-₆, fenil, heteroaril de 5-6 miembros, cicloalquil C₃-₆, heterocicloalquil de 4-7 miembros, fenil-alquil C₁-₄-, cicloalquil C₃-₆-alquil C₁-₄- y (heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-₄- esta cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquil C₁-₄, haloalquil C₁-₄, CN, ORᵃ², C(O)NRᶜ²Rᵈ², y C(O)ORᵃ²;

R⁴ es alquil C₁-₄ sin sustituir o alquil C₁-₄ sustituido con CN, C(O)NRᶜ³Rᵈ³, ORᵃ³, o C(O)ORᵃ³;

R⁵ y R⁶ son cada uno H;

Rᶻ es H, alquil C₁-₄, o aril C₆-₁₀-alquil-C₁-₄, donde dicho alquil C₁-₄ y aril C₆-₁₀-alquil-C₁-₄ esta cada uno sin sustituir o sustituido con halo o ORᵃ⁴;

cada Rᵃ², Rᵇ², Rᶜ², Rᵈ², Rᵃ³, Rᶜ³, Rᵈ³, y Rᵃ⁴ es seleccionado independientemente de H, alquil C₁-₆, fenil, cicloalquil C₃-₆, heteroaril de 5-6 miembros, heterocicloalquil de 4-7 miembros, y (heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-₄, donde dicho alquil C₁-₆, fenil, cicloalquil C₃-₆, heteroaril de 5-6 miembros, heterocicloalquil de 4-7 miembros, y

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

(heteroaril de 5-6 miembros)- alquil C₁₋₄- esta cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquil C₁₋₄, y OR^{a5};

cada R^{a4} es seleccionado independientemente de H, alquil C₁₋₆, y haloalquil C₁₋₄;

cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} es seleccionado independientemente de H, alquil C₁₋₆, y haloalquil C₁₋₄;

cada R^{a5} es seleccionado independientemente de H y alquil C₁₋₄;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

q es 0 o 1;

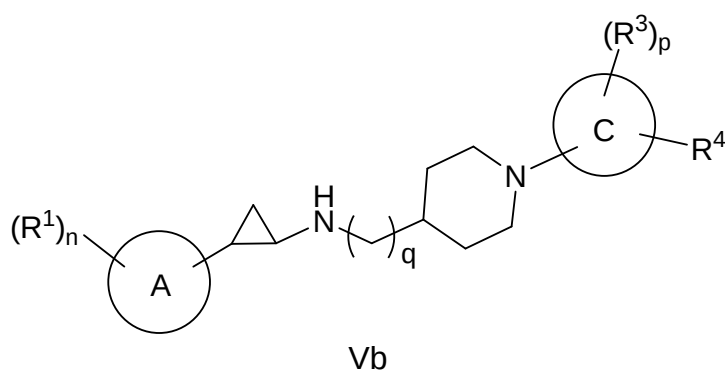
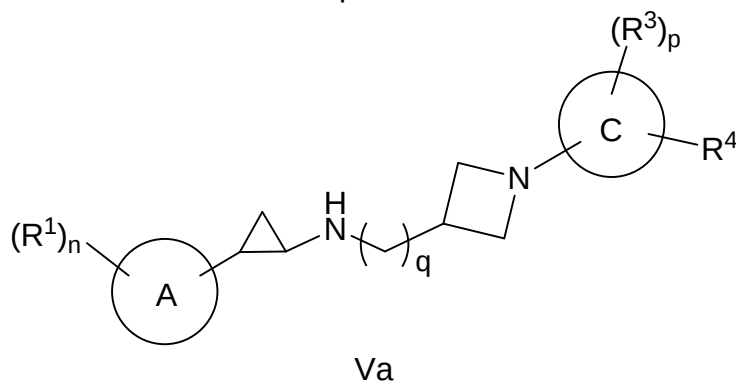
y donde;

cada heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona independientemente del grupo que consiste en tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo y pirimidinilo;

cada cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y

cada heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona independientemente del grupo que consiste en azetidino, azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano y tetrahydrofurano.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula Va o Vb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde q es 0.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde q es 1.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde n es 0.

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde n es 1.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R¹ es F.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el anillo C es azetidino.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el anillo C es piperidino.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R⁴ es -CH₂-CN, -CH₂-C(=O)OH, -CH₂-C(=O)NH(CH₃), -CH₂-C(=O)N(CH₃)₂, o -CH₂CH₂OH.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada R³ es seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros está cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF₃, CN, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(i-Pr), y CONH(CH(CH₃)(CF₃)).
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} es seleccionado independientemente de H y alquil C₁₋₆.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^Z es alquil C₁₋₄ sin sustituir.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^Z es alquil C₁₋₄ sustituido con metoxi.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^Z es aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₄-sustituido con flúor.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^Z es H, metil, metoximetil, o 4-fluorofenilmetil.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^Z es H.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde p es 0.

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde p es 1.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo di-sustituido representado en las Fórmulas de reivindicaciones precedentes.
21. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- (1-Metil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
(3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
(1-Benzil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
Ácido 3-(3-(Cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)propanoico;
(1-Acetil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
(1-Benzoil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-carboxilato de metilo;
(1-(Metilsulfonil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
2-(3-(Cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)nicotinonitrilo;
Ácido 3-Ciano-4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)benzoico;
2-(3-(Cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)benzonitrilo;
4-(3-(Cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)benzonitrilo;
- (1'-(Etilsulfonil)-3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}-1,3'-biazetidin-3'-il)acetonitrilo;
[4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo;
[1-Metil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo;
[1-Acetil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo;
[1-(4-Fluorobenzoil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo;
[1-(Metilsulfonil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo;
[4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]acetonitrilo;
4-(cianometil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de Etilo;
4-(Cianometil)-N,N-dimetil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-1-carboxamida;
4-(Cianometil)-N-isopropil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-1-carboxamida;
4-(Cianometil)-N-(4-fluorofenil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidin-1-il)piperidin-1-carboxamida;
(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)-1,3'-biazetidin-3'-il)acetonitrilo;
4-(3'-(Cianometil)-3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)-1,3'-biazetidin-1'-il)-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;



Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

[1-(Etilsulfonil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
2-[3-(Cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-il]nicotinonitrilo;
4-[3-(Cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida;
{3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
{3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
2-Cloro-6-[3-(cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo;
2-[3-(Cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo;
4-[3-(Cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo;
3-(cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
3-(Cianometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-carboxamida;
N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-(cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-1-carboxamida;
[1-(3,5-Difluorobenzoi)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-Benzoi-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(2-Fluorobenzoi)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(3-Fluorobenzoi)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(4-Fluorobenzoi)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-Metil-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
Ácido [3-(4-{{(trans-2-Fenilciclopropil)amino}metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acético;
N-Metil-2-(3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropilamino)metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida; y
N,N-Dimetil-2-(3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropilamino)metil}}piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida,
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

22. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

[1-(metilsulfonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-metil-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1S,2R)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(etilsulfonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-1-sulfonamida;
3-(cianometil)-N-metil-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)azetidin-

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

1-sulfonamida;
Ácido [1-metil-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acético;
Ácido [1-etil-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acético;
2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N-metilacetamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(2-hidroxietil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(1-hidroxiciclopentil)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil]-3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil}amino}piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil}amino}piperidin-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-4-

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahydrofuran-3-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
2-(3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahydrofuran-2-carbonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;
2-(3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]etanol;
2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]etanol;
2-[3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-il]acetamida;
2-[3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-il]-N-metilacetamida;
3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-sulfonamida;
3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N,N-dimetil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-carboxamida;
3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
N,N-dimetil-2-(1-(metilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida;
N,N-dimetil-3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-carboxamida;
N-metil-2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetamida;
3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de tetrahydrofuran-3-il;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-5-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilcarbonil]azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilcarbonil]azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(piridin-2-ilacetil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;

Resolución N° 67656

Ref. Expediente N° NC2019/0009689

N,N-dimetil-2-[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il]acetamida;
N-metil-2-[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il]acetamida;
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N-metilacetamida;
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)azetidin-3-il]acético;
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidin-5-ilmetil)azetidin-3-il]acético;
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)azetidin-3-il]acético;
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)azetidin-3-il]acético;
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)azetidin-3-il]acético; y
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il]acético,
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

24. El compuesto de la reivindicación 1 que es [1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. El compuesto de la reivindicación 1 que es [1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo.
26. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
27. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida.
28. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida.
30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.