

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162310-00003-0000

Fecha: 2014-03-19 16:42:49
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28

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

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina de Icheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 12-162.310

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADO DE PIRIDINA Y PIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CF)”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2012/000113

RESPUESTA AL OFICIO No. 23362, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 051

DE FECHA 24 DE DICIEMBRE DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado inicialmente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las reivindicaciones 10, 11, 12, 14 y 15
- en la nueva Reivindicación 1 se eliminan las definiciones de R⁵ y R⁶, en donde junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- a partir de N, O y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z. De la misma forma, se eliminan las definiciones de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁷ y R¹⁸, donde junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z y las definiciones de R¹⁹ y R²¹, en donde dichos sustituyentes forman un grupo heterociclo;
- en la nueva Reivindicación 9, se eliminan los radicales 4-(tert-pentil)morfolina y 4-(1-etilciclohexil)morfolina;
 - se incluyen las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 que reclaman compuestos específicos, soportados en las páginas 26 a 30 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 12 corresponde a la antigua Reivindicación 13.

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

2. a. El Examinador señala que las Reivindicaciones 11, 12 y 15 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la objeción del Examinador en tanto dichas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 14 carece de claridad y concisión, porque utiliza las expresiones “agentes osmóticos”, “bloqueadores de ENaC”, “agentes antiinflamatorios”, “agentes boncodilatadores”, “agentes anti-histamínicos” “agentes anti-tusivos”, “agentes antibióticos”, “sustancia de fármaco de ADNsa” cuando se refiere a los componentes de una combinación, lo que no permite limitar la invención y adicionalmente, define los elementos en términos de la función, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. El Examinador solicita se definan los principios activos.

Adicionalmente, el Examinador señala que la expresión “opcionalmente sustituido” dentro del Capítulo Reivindicatorio hace que se obtenga un grupo ilimitado de compuestos, que no se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo.

El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 10 no se encuentran debidamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, ya que de las definiciones de A, R¹, R², R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶ se obtiene

un gran número de compuestos, muchos de los cuales no se encuentran ejemplificados y muestra una tabla donde se encuentran los sustituyentes soportados por el Capítulo Descriptivo y sugiere limitar la invención a una generalización razonable.

b- i) Inicialmente, considero superada la objeción del Examinador sobre la Reivindicación 14, en tanto dicha reivindicación fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, en lo referente a la amplitud de los sustituyentes A, R¹, R², R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, me permito señalar que tal y como se evidencia en la tabla que el mismo Examinador presenta en su análisis, la mayoría de las definiciones de los sustituyentes se encuentra debidamente soportada en el Capítulo Descriptivo, por medio de los compuestos ejemplificados, es decir, los sustituyentes A, R¹, R², R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, son una generalización razonable de los compuestos aquí reclamados. No obstante, la materia reclamada fue limitada a, eliminando las definiciones de R⁵ y R⁶, en donde junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z. De la misma forma, se eliminan las definiciones de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁷ y R¹⁸, donde junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z y las definiciones de R¹⁹ y R²¹, en donde dichos sustituyentes forman un grupo heterociclo.

En este punto, vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y reclaman una **razonable generalización** de los compuestos ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Por tal razón llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que “sí una reivindicación tipo Markush comprende un número muy grande de alternativas [...], se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos**”.¹ En el presente caso, el Examinador proporciona una tabla indicando los radicales y modalidades que están ejemplificadas, sugiriendo al solicitante a limitar **únicamente** a la materia

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.1 Página 86. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

soportada en el Capítulo Descriptivo, lo cual va en contravía de las disposiciones del instructivo anteriormente citado.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

iii) Finalmente, respecto a la expresión “opcionalmente sustituido”, me permito señalar que ésta es de uso común en la práctica de patentes del área química y cualquier persona medianamente versada en la materia podría determinar a qué hace referencia dicha expresión.

Cabe resaltar que no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Por consiguiente, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (Fórmula Markush), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención **no se limita a una única modalidad**, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

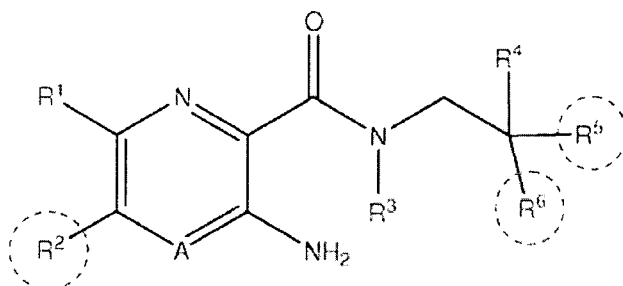
iv) En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, la cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

4. a- El Examinador señala que los documentos WO2009/138378 (D1) y WO2007/002972 (D2) afectan el nivel inventivo de la invención.

El Examinador argumenta que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga bloqueadores del canal de sodio epitelial derivados del ácido 3-amino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico. El Examinador afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1, es que el sustituyente en la posición 5 del anillo de pirazina es un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mientras que D1 divulga que el sustituyente es un grupo amino. El efecto que logra reemplazar el grupo amino en la posición 5 del anillo de pirazina por un residuo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es obtener nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de la fibrosis quística.

Sin embargo, D2 divulga la utilización de derivados del anillo pirazina carboxamida, caracterizados porque presentan un hidrógeno como sustituyente en la posición 5 de anillo de pirazina, útiles en el tratamiento de la fibrosis quística. Dichos inhibidores de proteosoma permite el rescate y la expresión de proteínas que preservan la funcionalidad, pero no logran terminar el tránsito intracelular hasta la membrana celular y son degradadas vía proteosoma como la CFTR ΔF508. Por otro lado, y dado que D1 divulga que los derivados del anillo pirazina carboxamida son útiles para el tratamiento de la misma enfermedad pero vía inhibición del canal I^{NaC} , por lo que una persona medianamente versada en la materia identificaría la estructura común y efectuar modificaciones en los sustituyentes no conservados para obtener compuestos alternativos útiles para el tratamiento de la fibrosis quística.

- b- i) En primer lugar me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida a derivados de pirazina 2-carboxamida, o picolinamida, dependiendo de la definición de A en la fórmula I:



en donde el átomo de nitrógeno en el grupo carboxamida es sustituido por $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$. En particular, R⁵ y R⁶ representan lo siguiente:

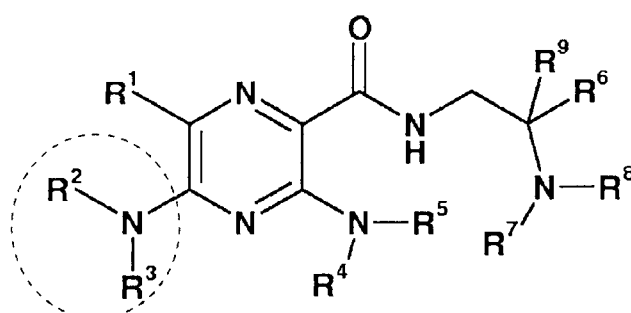
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR$; alcoxilo C_{1-8} sustituido por uno o más halógenos; $-(alquilo\ C_{0-4})-CO_2-R^{15}$; $-(alquilo\ C_{0-4})-arilo\ C_{6-14}$ o $-(alquilo\ C_{0-4})-heterociclo\ de\ 3\ a\ 14\ miembros$;
- R^6 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos; cicloalquilo C_{3-10} ; $-(alquilo\ C_{1-4})-cicloalquilo\ C_{1-8}$ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos; OH; CN; $-(alquilo\ C_{0-4})-arilo\ C_{6-14}$; o $(alquilo\ C_{0-4})-heterociclo\ de\ 3\ a\ 14\ miembros$.

Adicionalmente, la posición 5 del anillo se encuentra sustituida por R^2 , que corresponde a haloalquilo C_{1-4} , y la posición 3 siempre se encuentra sustituida por NH_2 .

En segundo lugar, con relación al arte previo, D1 divulga derivados de **3,5-diamino-6-halo-pirazina-2-carboxamida**, en donde dicha carboxamida es además sustituida por un $-(CH_2)-CR^9R^6-NR^8R^7$ como se muestra a continuación:

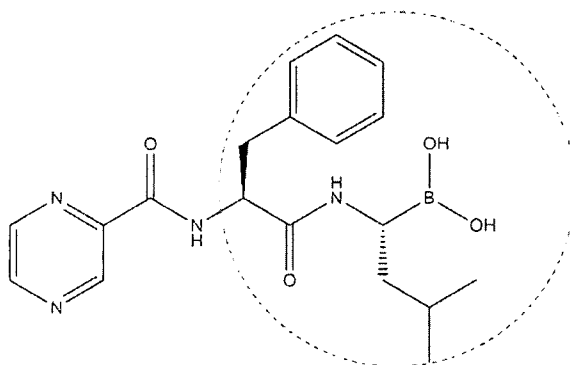


Los compuestos de D1 son activos como bloqueadores de canales epiteliales de sodio y útiles en el tratamiento de enfermedades de vías respiratorias. Particularmente, todos los ejemplos de D1 (33 ejemplos) divulgan compuestos en donde R^1 es cloro, sin ninguna otra enseñanza o sugerencia relacionada con cualquiera de los grupos de los compuestos de la presente invención en la posición 6, tales como H, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, sulfonilo, etc. Adicionalmente, la posición 5 del grupo pirazina **siempre se encuentra sustituida por un grupo amino**, lo cual no se encuentra contemplado por la presente invención.

Por otro lado, D2 solo divulga el compuesto bortezomib, que tiene la siguiente estructura:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Tal y como se observa, la estructura del bortezomib es completamente diferente de los compuestos de la presente invención. De hecho, la única similitud es el grupo pirazin-2-carboxamida. Sin embargo, el grupo carboxamida en el bortezomib es sustituido con un grupo amida, además sustituido con ácido borónico, un grupo butil y un grupo fenil. Adicionalmente, bortezomib es útil como inhibidor de proteosoma.

En este sentido, las diferencias de los compuestos de la presente invención frente a los compuestos de D1 y D2 tanto en el sustituyente del grupo carboxamida, como en R², es decir a posición 5 del anillo de pirazina, que corresponde a un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, son determinantes frente a los compuestos de la presente invención, por lo tanto, el Examinador no tiene en cuenta todas y cada una de las diferencias de los compuestos reivindicados, y realiza un análisis sesgado de la invención.

En este punto vale la pena preguntarse de qué manera la persona medianamente versada en la materia podría tomar las enseñanzas de D1 y D2, las cuales describen núcleos estructurales tipo pirazin-2-carboxamida con sustituyentes completamente diferentes a los de la presente invención, y con actividad farmacológica diferente, para obtener los compuestos aquí reclamados. Después del análisis estructural anteriormente realizado, es evidente que de ninguna manera la persona medianamente versada en la materia habría siquiera tomado los documentos citados por el Examinador para desarrollar compuestos inhibidores de CRTF, ya que no se encuentran relacionados en su actividad, y en caso de llegar a tenerlos en cuenta, hubiere obtenido compuestos completamente diferentes, por ejemplo sustituidos en el grupo carboxamida por un grupo amida además sustituido con ácido borónico, un grupo butil y un grupo fenil y necesariamente sustituidos en la posición 5 del núcleo pirazina con un grupo amina.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos divulgados por D1 y D2 muestran un núcleo pirazina-2-carboxamida, y ninguno de estos enseña o siquiera sugiere las mismas sustituciones sobre dicho núcleo. De hecho, los compuestos de D1 y D2 no comparten la misma actividad farmacológica con los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente

invención son inhibidores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), lo que no se encuentra relacionado con la inhibición de los canales epiteliales bloqueadores de sodio (como los compuestos de D1) y los inhibidores de proteosomas (compuestos de D2).

ii) Adicionalmente, a continuación me permito mostrar datos adicionales, que comprueban que todos los compuestos ejemplificados en la presente invención poseen actividad CFRT, donde todos los compuestos fueron probados por medio del ensayo potenciador IonWorks Quattro (dicho ensayo se encuentra ejemplificado en las páginas 67 a 70 del Capítulo Descriptivo) y se encontraron los siguientes valores de EC₅₀

Ejemplo No	EC ₅₀ μM	Ejemplo No	EC ₅₀ μM
1.0	0.013	1.33	0.087
1.1	0.01	1.34	0.014
1.2	0.014	1.35	0.008
1.3	0.02	1.36	0.045
1.4	0.064	1.37	0.203
1.5	0.217	1.38	0.09
1.6	0.26	1.39	0.045
1.7	0.27	2	0.015
1.8	0.29	3	0.055
1.9	0.07	4	0.076
1.10	0.085	5	0.05
1.11	0.148	6	0.426
1.12	0.26	7	0.04
1.13	0.489	8	0.06
1.14	0.047	9	0.09
1.15	0.168	10	0.112
1.16	0.023	11	0.037
1.17	0.06	12	0.035
1.18	0.1	14	0.115
1.19	0.11	15	0.051
1.20	0.22	16	0.008
1.21	0.065	17	0.01

1.22	0.205	18	0.051
1.23	0.445	19	0.180
1.24	0.47	20	0.01
1.25	0.047	21	0.017
1.26	0.229	22	3.29
1.27	0.053	23	1.63
1.28	0.013	24a	0.022
1.29	0.379	24b	0.074
1.30	0.225	25	0.118
1.31	0.125	26	0.155
1.32	0.075		

De esta forma, ni D1 ni D2 llevarían a la persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos divulgados en dichos documentos, para producir derivados de pirazinas-2-carboxamidas o picolinamida como los de la presente invención, sustituidos en la posición 5 por haloalquilo C₁₋₄ y en la posición 3 por NH₂, para producir inhibidores de CFTR, con una expectativa razonable e éxito. De hecho, ninguno de los documentos, D1 y/o D2, fueron citados en el Reporte de Búsqueda internacional.

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

También resulta importante señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo

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

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, habría realizado la invención, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo.

Es decir, **la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia la forma de dosificación aquí reclamada, las cuales, como se demostró a lo largo del presente Recurso de Reposición, no existen.** En consecuencia, aunque D1 y D2 mencionen elementos aislados e inconexos comprendidos en la presente invención, esto no puede ser considerado como una sugerencia que llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar sin dificultad alguna la materia aquí reclamada, pues no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, no puede ser aceptado que se busque un núcleo pirazina-2-carboxamida tanto en D1 como en D2, mientras el contexto y el problema a resolver de los documentos del arte previo difieren drásticamente del contexto y el problema a resolver de la presente invención. Contrario al análisis del Examinador, y como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, y a la luz de las diferencias estructurales señaladas, una persona medianamente versada en la materia no solo no habría podido predecir las propiedades ventajosas de los compuestos aquí reclamados, ni mucho menos habría esperado que los sustituyentes específicos de los compuestos aquí reclamados, resultase en una actividad como inhibidores de CFTR, lo cual demuestra que la presente invención reviste nivel inventivo.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, será otorgado el beneficio de patente por la Oficina Europea de Patentes (ver documento adjunto).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

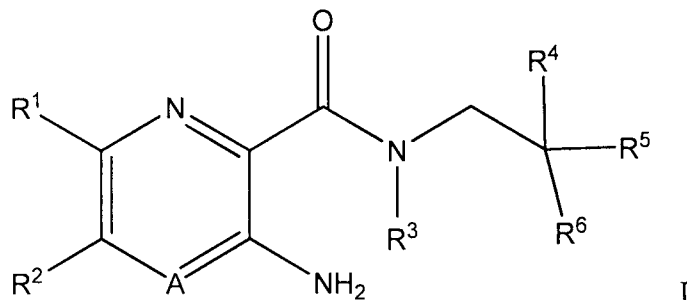
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por dos reivindicaciones adicionales.
- Comunicación de intención de otorgar de la Oficina Europea de Patentes.

11
12

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

R¹ es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; SO₂NR⁸R⁹; SO₂R¹⁰; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; CN; NR¹¹R¹²; C(O)NR¹³R¹⁴; NR¹³SO₂R¹⁵; NR¹³C(O)R¹⁵, CO₂R¹⁵, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R² es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R³ y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁵ es -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_m-OR'; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO₂R¹⁵; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos

22
13

por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; - (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalqueno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

R^6 es H, y R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)- CO_2R^{15} , en donde los grupos -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo ($C=O$), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; - (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R' es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8 , R^{11} , R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8

18
14

átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; alquino de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalqueno de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19} , OR^{19} , oxo, CN, NO_2 , halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y $C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o $C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno,

14
15

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde A es CR^{4a} .

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o con la Reivindicación 2, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $NR^{11}R^{12}$, arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o - (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^2 es CF_3 .

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^4 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR^{17}$; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

18
16

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

m es 0 ó 1;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

A es CR^{4a} ;

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^2 es CF_3 ;

R^3 es H, CH_3 o CF_3 ;

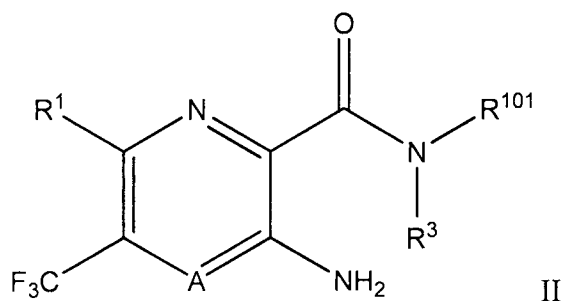
R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$ u OH, y

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, representado por la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable;

en donde:

46
17

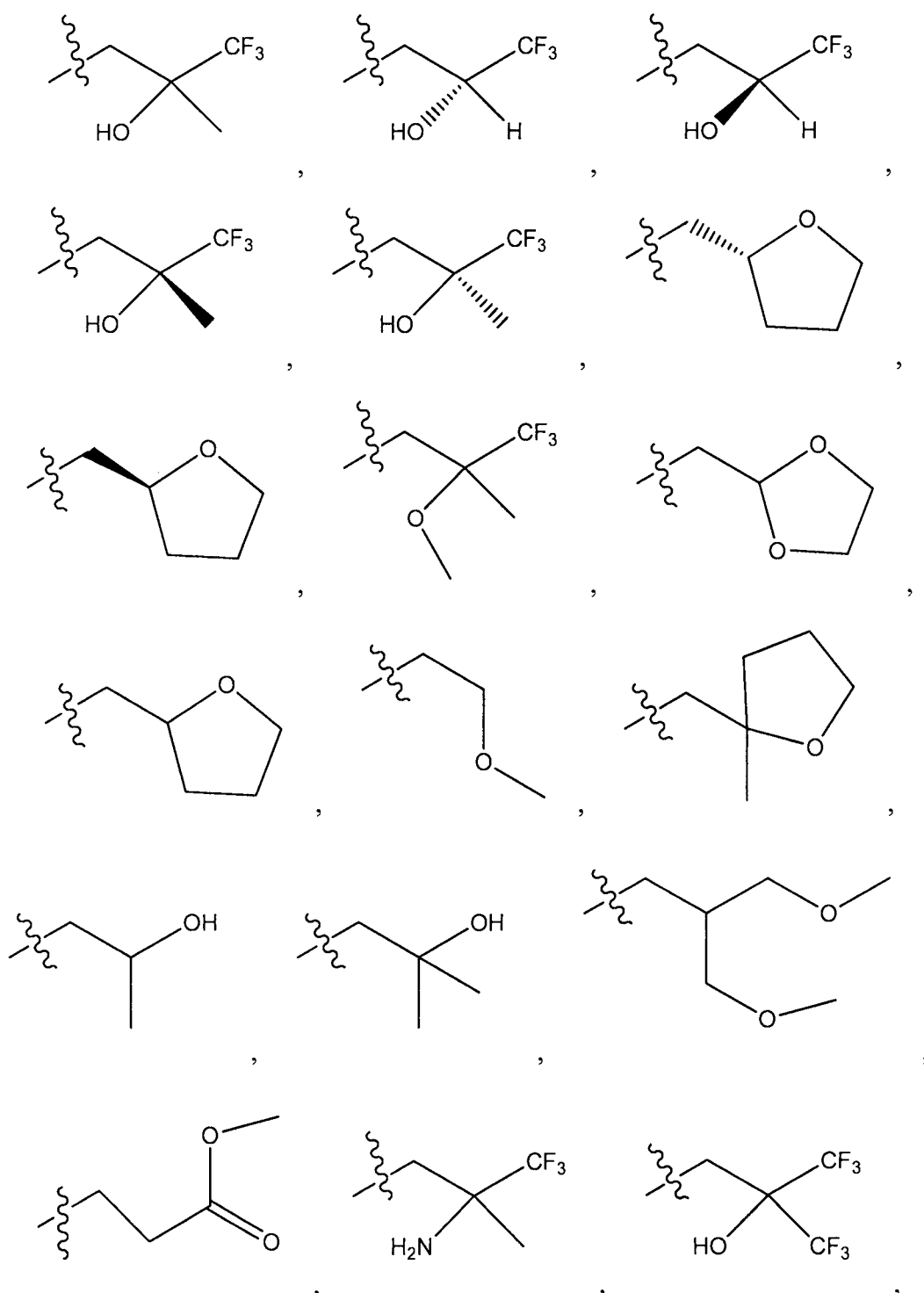
A es N o CR^{4a};

R^a es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

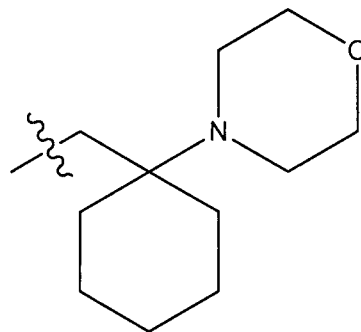
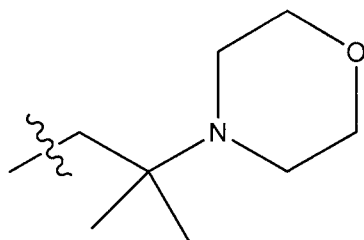
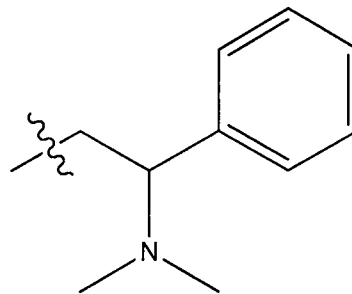
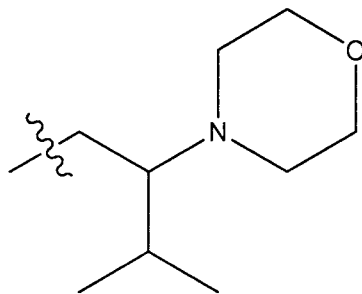
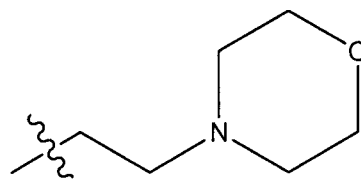
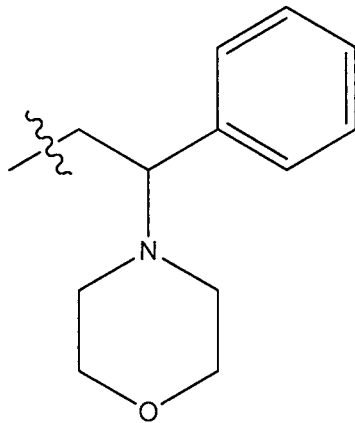
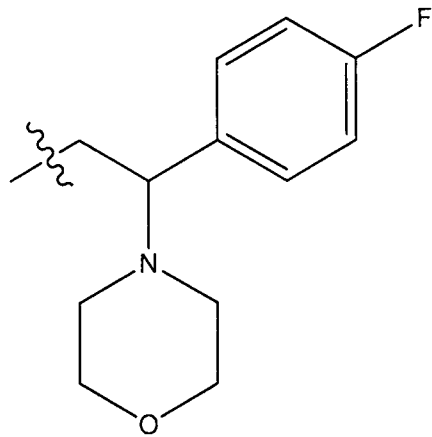
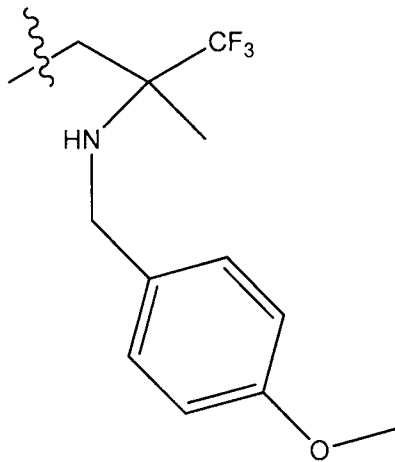
R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; NR¹¹R¹², arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o - (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R₃ es H o CH₃;

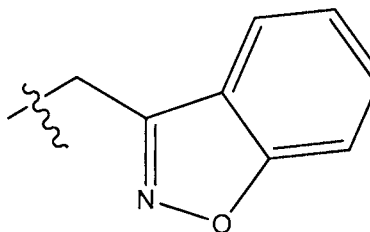
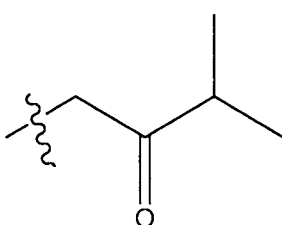
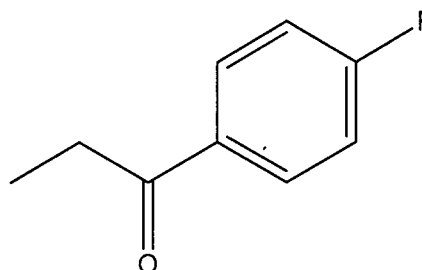
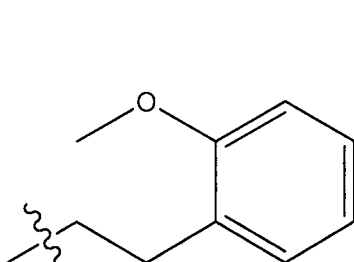
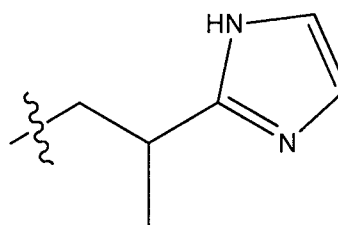
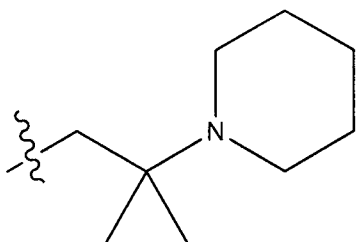
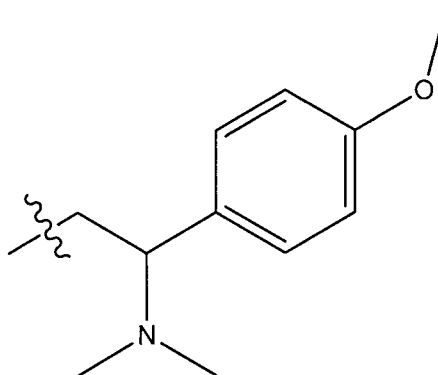
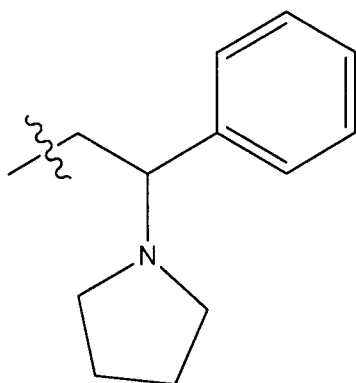
R¹⁰¹ es:



27
78



18
19



10. Un compuesto seleccionado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro -2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

29
20

([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-metil-tetrahydro-furan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-dimetilamino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-chloro-2-metil-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluorometil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-6- carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

20
21

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dichloro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluorometil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-6- carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-6- carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2- carboxílico;

metil 3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinamido)propanoate;

3-amino-N-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-6-bromo-5-(trifluorometil) picolinamida;

3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5(trifluorometil)picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)butil)-6-metoxi-5(trifluorometil)picolinamida;

3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5(trifluorometil)picolinamida;

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)-5-(trifluorometil) picolinamida;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-2,4'bipiridina-6-carboxamida;

3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-ácido carboxílico(3-metil-2-oxo-butil)amida;

28
22

3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-
5(trifluorometil)picolinamida;

(S)-3-amino-6-etoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5-
(trifluorometil)picolinamida;

3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5-
(trifluorometil)picolinamida;

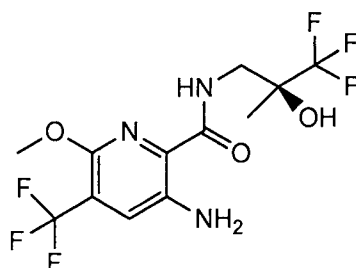
3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-6-metoxi-5-(trifluorometil)
picolinamida; y

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxibenzilamino)-2-metilpropil)-5-
(trifluorometil)picolinamida;

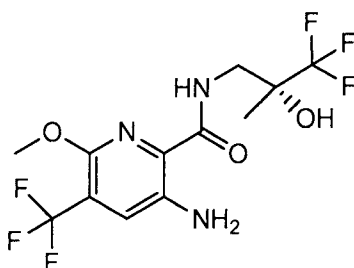
o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores
seleccionado de:

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-
trifluorometil-piridin-2-carboxílico de formula

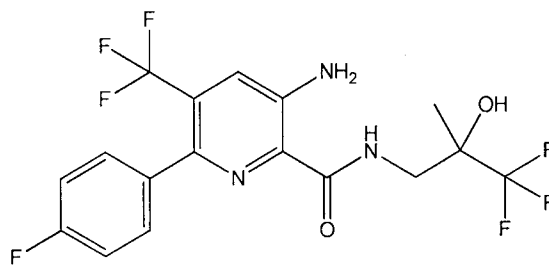


(R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-
trifluorometil-piridin-2-carboxílico de formula

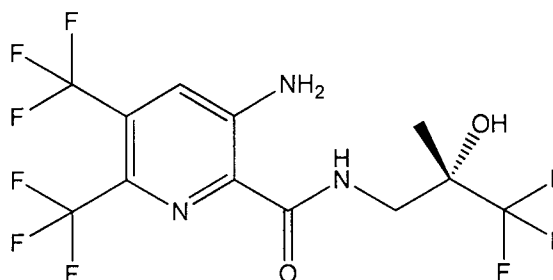


(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-
trifluorometil-piridin-2-carboxílico de formula

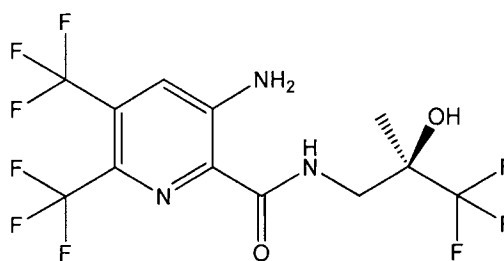
22
13



((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carboxílico de formula



((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carboxílico de formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende:
el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y
uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

24

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026014

Bogotá D.C., Marzo 07 de 2014 - 16:28:40

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26010	07/03/2014		217.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162310- -00003-0000

Fecha: 2014-03-19 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 7 de 2014 - 16:28:41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

24
75

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026015

Bogotá D.C., Marzo 07 de 2014 - 16:28:40

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26010	07/03/2014		217.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162310- -00003-0000

Fecha: 2014-03-19 16:42:49

Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 29

30

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 7 de 2014 - 16:28:41

25
76

5404 EP-EPT

intended by applicant

des brevets

European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465

1. The date of the MAY 2014 05-
G-2014 - FINAL
Rule 71.3

2. The date of the 05 Jul 2014 -
FINAL
Rule 71.3

4000 Base
SUISSE



Formalities Officer
Name: Smyth-Walker, Lisa
Tel: +49 89 2399 - 6947
or call
+31 (0)70 340 45 00

Application No. 11 708 490.5 - 1462	Ref. 54046-EP-EPT	Date 05.03.2014
Applicant Novartis AG		

Communication under Rule 71(3) EPC

1. Intention to grant

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings and the related bibliographic data as indicated below.

A copy of the relevant documents is enclosed.

1.1 In the text for the Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT
RO RS SE SI SK SM TR

Description, Pages

1-135 as published

Claims, Numbers

1-16 filed in electronic form on 25-04-2013

1.2 Bibliographic data

The title of the invention in the three official languages of the European Patent Office, the international patent classification, the designated Contracting States, the registered name(s) of the applicant(s) and the other bibliographic data are shown on the **enclosed EPO Form 2056**.

2. Invitation

You are invited, **within a non-extendable period of four months** of notification of this communication,

2.1 to EITHER approve the text communicated above and verify the bibliographic data (R. 71(5) EPC)

- (1) by filing a translation of the claim(s) in the other two official languages of the EPO

	Fee code	EUR
--	----------	-----

- (2a) by paying the fee for grant including the fee for publication:
minus any amount already paid (R. 71a(5) EPC):

007	875.00
	0.00

Total amount:	875.00
---------------	--------

- (3) by paying additional claims fees under Rule 71(4) EPC;
number of claims fees payable: 0
minus any amount already paid (R. 71a(5) EPC):

016	0.00
	0.00

Total amount:	0.00
---------------	------

Important: If the translations of the claims and fees have already been filed and paid respectively in reply to a previous communication under Rule 71(3) EPC, e.g. in the case of resumption of examination after approval (see Guidelines C-V, 6), **agreement as to the text to be granted** (R. 71a(1) EPC) must be expressed within the same time limit (e.g. by approving the text and verifying the bibliographic data, by confirming that grant proceedings can go ahead with the documents on file and/or by stating which translations of the claims already on file are to be used).

Note 1: See "Important notes concerning fee payments" below.

Note 2: Any overpaid "minus" amounts will be refunded when the decision to grant (EPO Form 2006A) has been issued.

Note 3: For the calculation of the grant fee under Art. 2(2), No. 7, RFees (old fee structure), the number of pages is determined on the basis of a clean copy of the application documents, in which text deleted as a result of any amendments by the Examining Division is not shown. Such clean copy is made available via on-line file inspection only.

2.2 OR, in the case of disapproval, to request reasoned amendments or corrections to the text communicated above or keep to the latest text submitted by you (R. 71(6) EPC).

In this case the translations of the claims and fee payments mentioned under point 2.1 above are NOT due.

The terms "amendment(s)" and "correction(s)" refer only to amendments or corrections of the application documents and not of other documents (e.g. bibliographic data, the designation of the inventor, etc.).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

2.3 Bibliographic data

Where you request a change or correction of bibliographic data in response to the Rule 71(3) communication, this will **not** cause the sending of a second communication under Rule 71(3) EPC. You will still have to pay the fees and file translations in reply to the Rule 71(3) communication in the case of 2.1 above, unless you also file a reasoned request for amendments or corrections in response to the Rule 71(3) communication (see case 2.2 above).

3. Loss of rights

27
20

If neither of the two possible actions above (see points 2.1 or 2.2) is performed in due time, the European patent application will be deemed to be withdrawn (R. 71(7) EPC).

4. Further procedure

4.1 In the case of point 2.1 above

- 4.1.1 The decision to grant the European patent will be issued, and the **mention of the grant** of the patent will be published in the European Patent Bulletin, if the requirements concerning the translation of the claims and the payment of all fees are fulfilled and there is agreement as to the text to be granted (R. 71a(1) EPC).

Note on payment of the renewal fee:

If a renewal fee becomes due before the next possible date for publication of the mention of the grant of the European patent, publication will be effected only after the renewal fee and any additional fee have been paid (R. 71a(4) EPC).

Under Article 86(2) EPC, the obligation to pay renewal fees to the European Patent Office terminates with the payment of the renewal fee due in respect of the year in which the mention of the grant of the European patent is published.

Note on payment of the designation fee(s):

If the designation fee(s) become(s) due after the communication under Rule 71(3) EPC, the mention of the grant of the European patent will not be published until the designation fee(s) has/have been paid (R. 71a(3) EPC).

- 4.1.2 After publication, the **European patent specification** can be downloaded free of charge from the EPO publication server <https://data.epo.org/publication-server> or ordered from the Vienna sub-office upon payment of a fee (OJ EPO 2005, 126).

Until 31 December 2013, each proprietor may request in writing to receive the certificate for the European patent together with one copy of the new patent specification only if the request is filed within three-month or the additional two-month period (R. 95(3) and (4) EPC). If such request has been previously filed, it has to be confirmed within the same period. The requested copy is free of charge. Any request or confirmation of a request filed after 31 December 2013 or after expiry of these periods will not be dealt with and the certificate will be delivered without a copy of the new European patent specification (cf. Notice from the European Patent Office dated 16 July 2013 concerning communication of the certificate for a European patent, OJ 2013, 418).

4.1.3 Filing of translations in the Contracting States

As regards translation requirements prescribed by the Contracting States under Article 65(1) EPC, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Law & practice → Legal texts, National law relating to the EPC

www.epo.org → Law & practice → All Legal texts → London Agreement

In the case of a valid extension

As regards translation requirements prescribed by the Extension States, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Law & practice → Legal texts, National law relating to the EPC

Failure to supply a prescribed translation in a Contracting State or an Extension State may result in the patent being deemed to be void *ab initio* in the State concerned (Art. 65(3) EPC).

4.2 In case of 2.2 above

If the present communication under Rule 71(3) EPC is based on an auxiliary request and, within the time limit, you maintain the main request or a higher ranking request which is not allowable, the application will be refused (Art. 97(2) EPC).

78
79

If the Examining Division gives its consent to the requested amendments or corrections, it will issue a new communication under Rule 71(3) EPC; otherwise, it shall resume the examination proceedings (R. 71(6) EPC).

5. Filing of a divisional application

Any divisional application relating to this European patent application must be filed directly with the European Patent Office in Munich, The Hague or Berlin and will be in the language of the proceedings for the present application, or if the latter was not in an official language of the EPO, the divisional application may be filed in the language of the present application as filed (see Article 76(1) and Rule 36(2) EPC). Any such divisional application must be filed while the present application is still pending and the time limit for filing divisional applications must be observed (R. 36(1) EPC; Guidelines A-IV, 1.1.1).

The notification of this communication starts the 24-month period under Rule 36(1)(a) EPC for filing a voluntary divisional application divided from this application or from any sequential application. For further information see Guidelines for Examination, A-IV, 1.1.1.2 and 1.1.1.4.

Important note

As from **01.04.2014** the 24-month time period under Rule 36(1)(a) EPC for filing a voluntary divisional application shall cease to apply. Thus, a divisional application may be filed while the earlier European patent application is still **pending**.

For further details, see the information published on the EPO website under www.epo.org.

6. Important notes concerning fee payments

6.1 For all payments, please refer to the relevant **fee code(s)**.

6.2 Automatic debiting procedure

The fee for grant, including the fee for publication, and any additional claims fees due under Rule 71(4) EPC will be debited automatically on the date of filing of the translations of the claims, or on the last day of the period of this communication. However, if the designation fee(s) become(s) due as set out in Rule 71a(3) EPC and/or a renewal fee becomes due as set out in Rule 71a(4) EPC, these should be paid separately by another permitted way of payment in order not to delay the publication of the mention of the grant. The same applies in these circumstances to the payment of extension fees. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure (AAD) and accompanying information from the EPO concerning the automatic debiting procedure (Annexes A.1 and A.2 to the Arrangements for deposit accounts (ADA) in Supplement to OJ EPO 3/2009).

6.3 Important information relating to fee amounts

Following any amendment to the Rules relating to Fees, the amount(s) mentioned in this communication may be different from the amount(s) **actually due on the date of payment**. The latest version of the Schedule of fees and expenses, published as a Supplement to the Official Journal of the EPO, is also available on the EPO website (www.epo.org) and can be found under www.epo.org/schedule-of-fees, which allows the viewing, downloading and searching for individual fee amounts, both current and previous.

Please note that procedural fees are usually adjusted every two years, on even years, with effect from 1 April.

Examining Division:

Chairman:	Jeanjean, Fabien
2nd Examiner:	Stroeter, Thomas
1st Examiner:	Seelmann, Ingo



Smyth-Walker, Lisa
For the Examining Division
Tel. No.: +49 89 2399 - 6947

Enclosure(s): Text intended for grant

EPO Form 2056