

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-037398-00004-0000

Fecha: 2015-05-21 16:28:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudelo
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincó
Mónica Guevar
Andrés Alvarad
María C. Calderó
Mauricio Ávi
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mour
Miguel F. Porr
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbolea
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sien
Gina A. Ari
Guillermo Pan
Erika Jhiset Suárez

Medell

María C. Mune
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil

Gina de Echeor
Jose J. Dangon

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-037.398

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000025

RESPUESTA AL OFICIO No. 1733, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 008,

DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2015

(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 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 radicado el 26 de junio del 2014.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 6 y 11;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 7, y adicionalmente se eliminaron los compuestos [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-

- ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico y [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 8, la cual reclama el compuesto [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente del mismo y su estructura;
 - la nueva Reivindicación 3 corresponde a la antigua Reivindicación 9, la cual reclama el compuesto, [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente del mismo y su estructura;
 - la nueva Reivindicación 4 corresponde a la antigua Reivindicación 10.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 5 se refiere al término “opcionalmente” el cual es impreciso y no permite diferenciar la invención del arte previo;
- la Reivindicación 10 reclama una composición que incluye alguno de los compuestos derivados de la Fórmula (I) en excipientes de formulación farmacéuticamente aceptable, sin definirla en términos del nombre común de los excipientes y las proporciones de cada uno;
- la Reivindicación 11 reclama la combinación simultanea o secuencial de los compuestos derivados de la fórmula (I) con otros posibles ingredientes activos seleccionados de una lista, para tal combinación es necesario mostrar el efecto sinérgico. Sin embargo en el Capítulo Descriptivo no se encuentra soporte para dicha combinación y su efecto; adicionalmente el kit al cual se refiere tampoco está debidamente sustentado;
- las Reivindicaciones 1-2, 5-7, y 10-11 comprende definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y sales farmacéuticamente aceptables amplias. El Examinador sugiere limitar a los sustituyentes probados a través de los ejemplos, y sugiere eliminar los que no están sustentados.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, del cual fueron eliminadas las Reivindicaciones 1 a 6 y 11, por lo que considero superada cualquier objeción en relación con éstas. Adicionalmente, los compuestos ahora reclamados están completamente definidos por su nomenclatura IUPAC y en las Reivindicaciones 2 y 3 por su fórmula química estructural.

ii) Ahora bien, respecto al término "*sal farmacéuticamente aceptable*" y las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , me permito resaltar que el Capítulo Descriptivo suministra suficiente guía respecto a la definición del término "*sal o sales farmacéuticamente aceptable*", por ejemplo en la página 6, y que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 ya no se encuentran comprendidos en la materia reclamada.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (Fórmula Markush y sales de ésta), 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, sino 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.

De nuevo, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del concepto inventivo desarrollado, 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 recordar 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. En este sentido, la Guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio ha establecido que en una reivindicación "tipo Markush" que comprende un número muy grande de alternativas, se puede presentar 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 restrinja sólo a los ejemplos.¹

De cualquier manera, con el único objetivo de facilitar el trámite, el solicitante ha decidido limitar drásticamente el alcance de la Fórmula Markush reclamada en la Reivindicación 1, tal como se

¹ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 3.3.4.1., pág. 160-161.

explicó anteriormente, lo cual evidentemente corresponde a una generalización bastante razonable de la materia descrita en el Capítulo Descriptivo, y que además cuenta con todo el soporte requerido en los ejemplos. Sin duda, cualquier persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de comprender y entender los límites de la invención con total claridad y diferenciándolo completamente del estado de la técnica.

Por consiguiente, la patentabilidad de dichas sales reclamadas radica en la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de la presente solicitud, por lo que no es necesario definir las sales específicas de dichos compuestos.

iii) En cuanto al requerimiento de incluir los ingredientes y concentraciones específicas de las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 10), me permito señalar que dicho término es ampliamente utilizado en el ámbito de las patentes y encuentra soporte y definición en el Capítulo Descriptivo en las páginas 74-78.

Adicionalmente, la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto”² (negrilla y subrayado fuera de texto). La misma Guía de la SIC también establece que si “la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales”³ (énfasis fuera de texto).

Asimismo, entendiendo que los compuestos reclamados corresponden al objeto de la presente invención y la solución al problema técnico, la patentabilidad de las composiciones que contienen los compuestos de la invención recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de dichos compuestos, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. En otros términos, la nueva Reivindicación 4 reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene a los compuestos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación en la que se presente, por lo que considero superada la objeción relacionada con dicha reivindicación.

iv) En vista de todo lo anterior, 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 (MAP) y la Guía de la SIC,

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.7.3, página 94. 2014.

³ Ibídem. Sección 2.6.5.4, página 76. 2014.

5

permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2011/069934 (D1) y US2010/0075957 (D2).

Particularmente, el Examinador sostiene que D1 y D2 son considerados como los más cercanos a la presente invención, pues D1 divulga compuestos derivados de fenil-oxazinas como inhibidores Bace-1/Bace-2 útiles en el tratamiento de la diabetes y Alzheimer (D1, resumen), y D2 divulga compuestos derivados de aminotiazinas como inhibidores Bace-1 y como bloqueadores de la secreción y depósito de la proteína β -amiloide útiles en el tratamiento del Alzheimer (D2, resumen y pág. 4, párr. [0035]).

Para el Examinador, la diferencia entre los compuestos definidos en la Reivindicación 1 de la presente invención y los compuestos que se divulgan en D1 consiste en que los compuestos reclamados presentan una piridina como puente entre el grupo amida y el anillo heterociclo, mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan un anillo fenilo como puente entre el grupo amida y el anillo heterociclo.

Además, el Examinador argumenta que no se evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado, ya que la actividad Bace-1 y Bace-2 para los compuestos reclamados se encuentra comprendida entre 0,012 μ M a $> 10 \mu$ M y 0,004 μ M a $> 10 \mu$ M respectivamente (páginas. 60-62, Tabla 1), y la actividad de los compuestos divulgados en D1 para Bace-1 y Bace-2 se encuentra comprendida entre 0,006 μ M a 2,810 μ M y 0,015 μ M a 50,73 μ M, respectivamente (D1, páginas. 42-45). De acuerdo con esto el Examinador considera que el problema técnico de la presente invención se define como: ¿Cómo proporcionar compuestos alternativos a partir de los compuestos revelados en el documento D1 útiles en el tratamiento del Alzheimer y la diabetes?

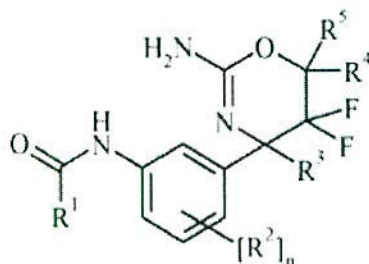
El Examinador argumenta que la inclusión de un anillo piridina como puente entre un grupo amida y un anillo heterociclo en estructuras de compuestos útiles en el tratamiento del Alzheimer ya esta divulgado en D2, el cual habla de compuestos derivados de aminotiazinas como inhibidores Bace-1 y bloqueadores de la secreción y depósito de la proteína β -amiloide, siendo útiles en el tratamiento del Alzheimer (D2, resumen y página 4, párrafo [0035]), en donde las estructuras presentan un puente formado por un anillo de piridina entre el grupo amida y el anillo heterociclo.

Finalmente, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría el anillo de piridina entre el grupo amida y el anillo heterociclo en las estructuras de los compuestos

divulgados en D1 de acuerdo con lo divulgado en D2, para así llegar al objeto de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama un total de 36 compuestos diferentes derivados de [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amidas (sustituidas en posiciones 4 y 6) de ácidos piridin/piridazin-2-carboxílicos (sustituidos en posiciones 3 y 5), así como sales y composiciones farmacéuticas de los mismos, útiles como inhibidores de BACE-1, BACE-2 y amiloide-β1-40.

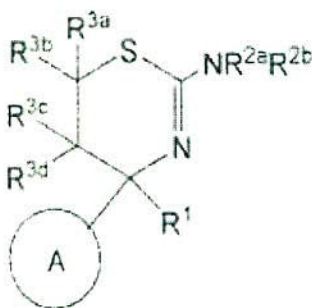
ii) Por su parte, el arte previo citado por el Examinador difiere significativamente de los compuestos de la presente invención, en tanto D1 señala derivados de 2-amino-5,5-difluoro-5,6-dihidro-4H-oxacina de Formula (I), como se muestra a continuación:



con propiedades inhibitorias de BACE-1 y/o BACE-2.

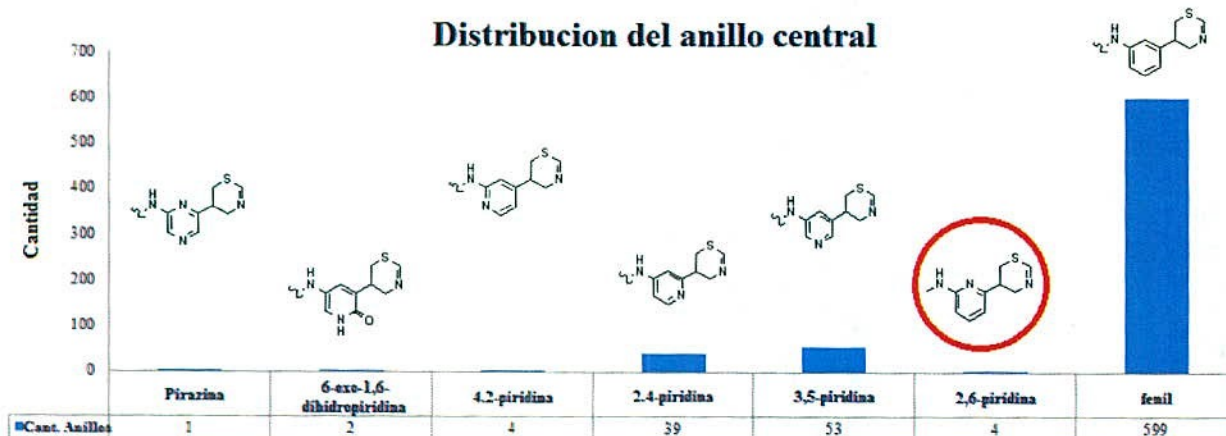
De esta manera, resulta evidente que los compuestos de D1 son estructuralmente diferentes a los reclamados por la presente invención. Particularmente, los compuestos de D1 comprenden un fenilo sustituido unido en la posición 4 del anillo de oxazina. Por el contrario, la presente invención reclama un anillo de piridina unido a dicho anillo de oxazina en la misma posición, lo que es diferente de lo sugerido por D1. Además, en D1 las definiciones de R¹ incluyen un gran número de posibles sustituyentes (Reivindicación 1, D1), mientras que la presente invención incluye solamente un grupo piridina/pirazina en la misma posición (R⁶).

iii) Por otro lado, D2 describe derivados de aminodihidrotiazina sustituidos con grupos cíclicos usados en el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción de β-amiloide de Formula (I):



No obstante, los compuestos reclamados difieren estructuralmente de D2, en tanto la estructura general de la presente invención no comprende un grupo tiazina, contrario a D2.

Por otra parte, a pesar de que D2 muestra una variedad de anillos en el resto A, se hace evidente que hay menos de un 1% de los compuestos ejemplificados con el mismo patrón de sustitución 2,6-piridina como en la presente invención. En particular, como se indica en el siguiente gráfico, la mayoría de los ejemplos de D2 ilustran un grupo fenilo como A. El círculo rojo corresponde al patrón de sustitución de la presente invención:



Nuevamente, me permito resaltar que, a pesar que en D2 sugiere sustituciones del tipo 2,6-piridina, la presente invención no se refiere al mismo núcleo, ya que D2 ilustra un núcleo de tiazina mientras que la presente invención presenta un núcleo de oxazina, por lo cual son estructuralmente diferentes. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a llegar a los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, me permito resaltar que los Compuestos 152, 501, 574 y 696 de D2 comprenden un grupo piridina enlazado a una amina y un grupo tiazina **los cuales evidentemente son diferentes a los de la presente invención**. Es decir, el grupo amida se encuentra en posición 3 o 4, y el grupo tiazina se encuentra en la posición 1 o 5, mientras que en la presente invención, el grupo amida está en la posición 1 y el grupo oxazina está en la posición 6. Además, el experto identificaría inmediatamente que estos cambios pueden afectar a las propiedades químicas del compuesto final y, en consecuencia, sus resultados de la actividad.

Con base en todo lo anterior, me permito señalar que D1 y/o D2 no llevarían a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención, ya que presentan significativas diferencias estructurales, y en el mejor de los casos, se obtendrían compuestos con núcleo tiazina sustituidos por fenilo u oxazina sustituido con un grupo fenilo.

iv) Adicionalmente, me permito hacer énfasis sobre lo divulgado en las Tablas 1 y 2, en donde se evidencian los valores de IC_{50} sobre BACE-1, BACE-2 y amiloide- β 1-40, los cuales, llegan a tomar valores hasta de 0.007 μ M. Vale la pena recordar que la afinidad de un compuesto es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de IC_{50} , mayor afinidad del compuesto por la enzima (entendida como mayor inhibición enzimática) y por tanto mayor actividad terapéutica.

Por lo tanto, a partir del arte previo citado por el Examinador no habría sido posible llegar a los compuestos con las características estructurales de los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la actividad inhibidora, tal y como se muestra en las Tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo.

Así, debido a las diferencias señaladas, no es apropiado suponer que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas y sugerencias de D1 y/o D2, necesariamente hubiese estado motivada a desarrollar y producir compuestos como los que se reclaman en la presente solicitud, debido a que a partir de D1 y D2 se obtendrían compuestos estructuralmente diferentes y con diferente actividad a los de la presente invención.

El hecho de que la estructura específica de los compuestos reivindicados no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP). 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 documentos.⁴ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁵. En el presente caso, ni siquiera resultaría necesario proporcionar datos demostrando efectos inesperados y comparados con el arte previo, ya que la presente invención presenta una estructura inesperada a la luz del arte previo citado, y la persona medianamente versada en la materia en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediata basándose en D1 y D2. No obstante, la presente invención también comprende efectos sorprendentes, indicativos del nivel inventivo de la presente invención puesto que, si la estructura reclamada no resulta predecible a partir de D1 y D2,

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Ibidem. Sección 10.8.1.

mucho menos resultarían predecibles sus capacidades inhibitorias sobre Bace-1, Bace-2 y amiloide- β 1-40.

v) Teniendo en cuenta lo anterior, pareciera que el Examinador no se retrotrae al momento en el que la presente invención fue realizada y basa sus objeciones en un análisis parcializado o en retrospectiva de la invención. El Examinador toma como enseñanza más importante de D1, porque ya conoce las características estructurales de la invención aquí reivindicada. De otra manera, y si efectivamente el Examinador no se viera influenciado por el conocimiento que ya tiene de la invención, como lo proscribe la misma Guía de la SIC *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando”*⁶ y *“el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante”*⁷ (énfasis fuera de texto), podría concluir que la enseñanza principal de D1 son los derivados de 2-amino-5,5-difluoro-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il-fenil-amida. En este sentido D2 tampoco sugiere los compuestos de la presente invención en cuanto define derivados de aminodihidrotiazina, y la presente invención no sugiere un heterociclo sustituido con átomos de S.

Lo anterior se encuentra de acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC, que respecto a los documentos o enseñanzas adicionales establece que *“en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”*⁸ (subrayado y negrilla fuera de texto).

Además, la Guía de la SIC establece claramente que *“si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”*⁹ (subrayado y negrilla fuera de

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, p. 131.

⁷ Ibídem, p. 138.

⁸ Ibídem, p. 133 y 34.

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

texto). Evidentemente, la dicha persona medianamente versada en la materia necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir los compuestos reivindicados. Teniendo en cuenta lo anterior, el arte previo citado no afecta al nivel inventivo de la materia aquí reivindicada.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo de la presente invención, es claro que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados y mucho menos a esperar con alguna expectativa de éxito que dicha combinación proporcionara dicha actividad.

5. 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 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.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto el cual se selecciona a partir de:

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluorometoxi-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluoro-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

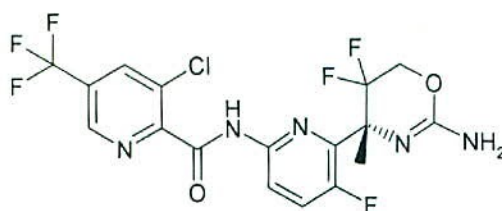
[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

2. El compuesto [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen la siguiente estructura química:



3. El compuesto [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura química:



4. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
