



No. 13-199508-00003-0000

Fecha: 2014-12-16 16:45:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

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
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Maritza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-199.508

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE 5-
(PIRROLIDIN-1-IL)PIRAZOLO[1,5-a]PIRIDINA ACTIVOS EN
TRASTORNOS ASOCIADOS CON ACTIVIDAD ANORMAL O NO
REGULADA DE QUINASA TRK”

Solicitante: IRM LLC.

Nuestra Ref.: P2013/000157

RESPUESTA AL OFICIO No. 11964, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 038

DE FECHA 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014

(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 presentado en el momento de radicarse la solicitud.

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

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 3 y 19-25;
- las nuevas Reivindicaciones 3-17 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4-18;
- en las Reivindicaciones 1 y 2 se limitaron las definiciones de los sustituyentes A, X₁, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ y n;

- se eliminaron los sustituyentes R⁶, R⁹ y m de las Reivindicaciones 1 y 2;
- en la Reivindicación 3 se limitó el alcance a la Fórmula (IIa);
- se modificó la redacción de la Reivindicación 4 de la siguiente manera: “en donde el compuesto de Fórmula (I) o la Fórmula (II-a) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II-c)”, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 1;
- en la Reivindicación 6 se eliminaron los grupos OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F, y se incluyeron los grupos CF₃ y -C(O)NHCH(CH₃)₂ de la definición de R⁴, lo cual encuentra soporte en el alcance de la Reivindicación 1;
- en la Reivindicación 9 se limitó la definición de R¹ a los grupos -C(O)NH₂ y -C(O)OR⁷;
- en la Reivindicación 12 se eliminaron los compuestos:
5-[2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-3-il} carbamato de bencilo, y
{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-3-il} urea.

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 señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a un nombre genérico y no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título fue modificado como se muestra a continuación:

“DERIVADOS DE 5-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRAZOLO[1,5-a]PIRIDINA ACTIVOS EN
TRASTORNOS ASOCIADOS CON ACTIVIDAD ANORMAL O NO REGULADA DE
QUINASA TRK”

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 19-22 reclaman materia no patentable.

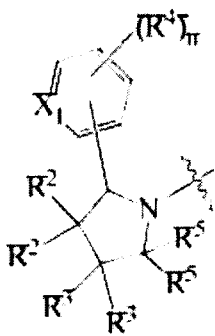
b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las antiguas Reivindicaciones 19-22 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- i) El Examinador señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no establece cual es el objeto que se pretende reclamar, cuando menciona los sustituyentes A y R^1 , por lo que se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere restringir la solicitud a compuestos que se encuentren debidamente soportados en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 23-25 pretenden reclamar compuestos intermediarios en la preparación de los compuestos objeto de la invención. El Examinador sugiere replantear el preámbulo de dichas reivindicaciones.

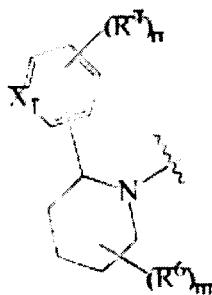
ii) Adicionalmente, el Examinador sostiene que la presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención porque se refiere a los siguientes cuatro (4) grupos inventivos:

- Grupo inventivo 1: compuestos de fórmula (I), en donde A es



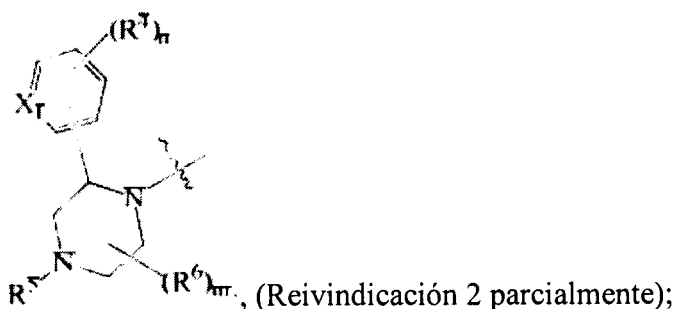
, (Reivindicaciones 1 y 3-18);

- Grupo inventivo 2: compuestos de fórmula (I), en donde A es

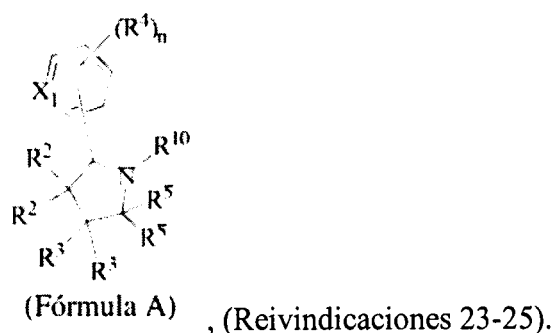


, (Reivindicación 2 parcialmente);

- Grupo inventivo 3: compuestos de fórmula (I), en donde A es



- Grupo inventivo 4: compuestos de fórmula (A)



El Examinador sugiere presentar las solicitudes divisionales necesarias, o limitar la solicitud inicial a un único concepto inventivo.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular, dado que las Reivindicaciones 23-25 fueron eliminadas, considero superadas las objeciones relacionadas con la falta de claridad de dichas reivindicaciones.

Adicionalmente, me permito señalar que se limitó el alcance de protección de la Reivindicación 1 a una generalización razonable de los ejemplos ilustrados por el Capítulo Descriptivo, por lo que la presente solicitud ahora reclama específicamente compuestos derivados de 5-(2-fenilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina, en donde las definiciones de las características esenciales de la presente invención se definen de manera inequívoca. En vista de lo anterior, considero superada la objeción de falta de claridad de las reivindicaciones, ya que como lo establece la Guía de Patentes de la SIC, “se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable 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 (mi negrilla, mi subrayado), como ocurre en el presente caso, donde las reivindicaciones indican con suficiencia y claridad el alcance de la invención a una persona

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 3.3.4.1, páginas 167 y 168. 2014.

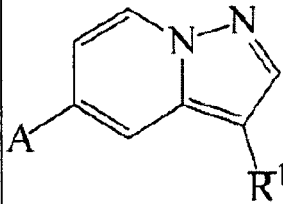
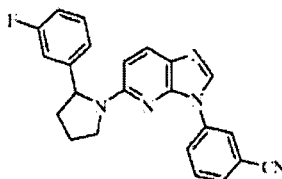
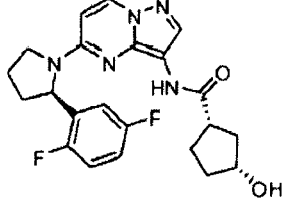
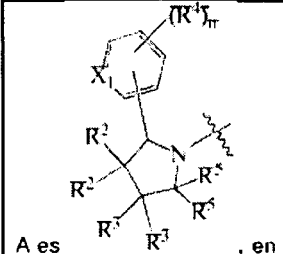
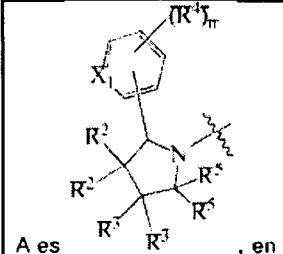
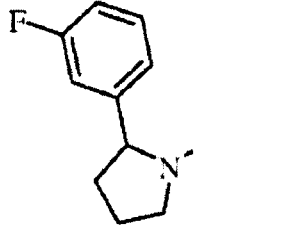
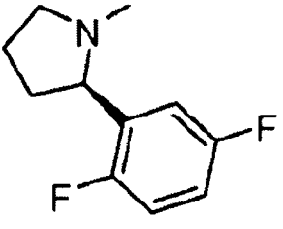
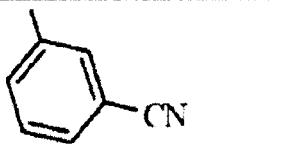
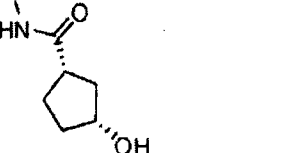
medianamente versada en la materia, con lo cual la objecion planteada por el Examinador se considera superada.

En el mismo sentido, considero superada la objeción de falta de unidad de invención, teniendo en cuenta que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama únicamente el Grupo Inventivo 1 identificado por el Examinador.

Teniendo en cuenta 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 para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- El Examinador señala que las patentes WO2009/140128 (D1) y WO2010/048314 (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1 (grupo inventivo 1).

El Examinador muestra la tabla comparativa entre las características esenciales de la Reivindicación 1 y D1 y D2, así:

Características esenciales	D1	D2
 Fórmula (I)	 [[Tabla 1, comp. 1]] Ver además compuestos 2 - 297	 [[pág 96, ej. 94]] Ver además compuestos 2 - 93 y 95 - 105
 A es  , en donde X1, R2, R3 y R5 son H y R4 es halo, n es 1 o 2.		
R1 es -NR7C(O)R8, en donde R7 es H	No menciona	-NH-C(O)-
R8 es un C3-C6 cicloalquilo sustituido por un grupo R6 siendo R6 -OR7, R7 es H; O fenilo sustituido con R6, siendo R6 -CN		
Anillo central pirazolo[1,5-a]piridina	Anillo central imidazo[1,2-b]piridazin	Anillo central pirazolo[1,5-a]pirimidina

El Examinador señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que revela compuestos derivados de imidazo[1,2-b]piridazin y composiciones farmacéuticas que los comprenden, como inhibidores de quinasas, entre las que se encuentran TrkA, TrkB y TrkC.

Asimismo, el Examinador sostiene que la diferencia entre la invención y D1 consiste en el anillo central que es pirazol[1,5-a]piridina, mientras que en D1 es imidazo[1,2-b]piridazin y en el enlazador -NH-C(O)- entre el anillo central y la sustitución de R¹. Sin embargo, para el Examinador esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que a partir del arte previo la persona normalmente versada en la materia habría podido encontrar una clara sugerencia en las modificaciones de anillos de compuestos que actúan como inhibidores de quinasas y particularmente sobre TrkA, TrkB y TrkC.

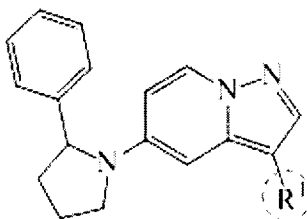
Adicionalmente, el Examinador señala que los datos de inhibición de TrkA, TrkB y TrkC, determinados en IC₅₀, que se encuentran en la Tabla 1 de la presente invención, oscilan entre 0.001 y >10, pero que dicha tabla no menciona las unidades de medida. Por el contrario, los datos de D1, (el cual también revela compuestos con la misma actividad), oscilan entre 1 nM y 200 μM (párr. [000443], [000444], [000471] y [000475]). Por lo tanto, el Examinador sostiene que al comparar los datos de la presente invención con los de D1 no existe ninguna ventaja, porque la actividad inhibitoria se encuentra en el mismo rango y no existen datos sorprendentes que indiquen que los de la presente invención son mejores que los ya conocidos en el arte previo. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos adecuados contra enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa TRK, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

Por otro lado, el Examinador sostiene que D2 afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 1, debido a que también divulga compuestos derivados de pirazol[1,5-a]pirimidina que si bien tienen un anillo estructural diferente por la presencia de un nitrógeno en vez de un carbono, dichos compuestos también presentan actividad como inhibidores de quinasa Trk (ejemplos y párr. [00374]-[00376])). Además, según el Examinador, D2 revela compuestos que presentan el mismo sustituyente R¹ de la presente invención (fracción -NH-C(O)- ligada a un cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

Finalmente, el Examinador concluye que la persona versada en la materia, al observar los compuestos de D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica o en las sustituciones reveladas en D2, habría podido proponer simples modificaciones en dichos compuestos que presentan actividad sobre quinasas TRK, como una alternativa para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual el Examinador considera obvia dicha reivindicación, así como sus reivindicaciones dependientes (3 a 18).

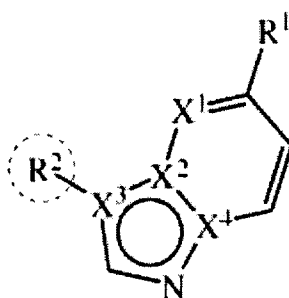
b- i) En primer lugar, agradezco la opinión favorable del Examinador puesto que ha reconocido el cumplimiento del requisito de novedad. Sin embargo, el Examinador sostiene que las Reivindicaciones originales 1 y 3 a 18 no son inventivas con respecto a las enseñanzas de D1 y D2. No obstante ello, difiero respetuosamente de las afirmaciones hechas por el Examinador como lo sustento a continuación:

La presente invención, como ya lo he mencionado anteriormente, reclama específicamente compuestos derivados de 5-(2-fenilpirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]piridina:



En donde R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁸)₂, -C(O)OR⁷, o -C(O)NR⁷R⁸.

Por su lado, D1 divulga compuestos de fórmula (I):

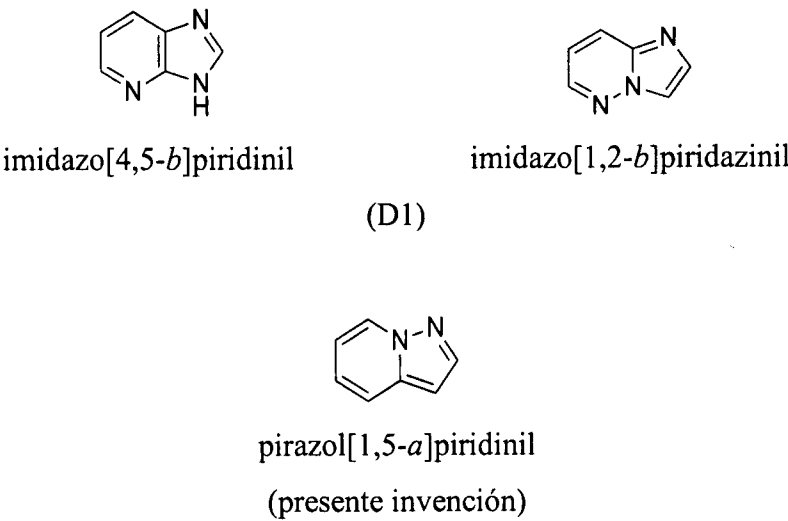


Formula (I)

los cuales pueden presentar el grupo pirazol[1,5-a]piridina como en la presente invención, cuando X¹ = CH, X² y X³ = C, X⁴ = N. Sin embargo, R² en D1 se encuentra definido como un grupo seleccionado entre ariloC₆₋₁₄, heteroariloC₂₋₁₃ o heterocicloalquiloC₂₋₁₄, unidos directamente al núcleo, los cuales difieren estructuralmente con los sustituyentes definidos en R¹ de la presente invención. Asimismo, D1 no enseña que R² puede ser simplemente una amida,

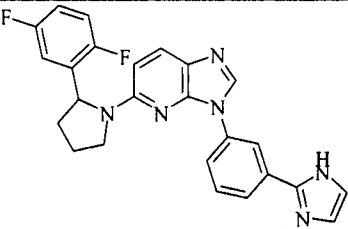
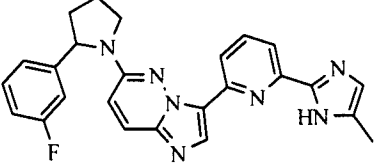
ácido o éster, como lo es R¹ (que es una amida no sustituida o sustituida, un ácido carboxílico o un éster) en la presente invención.

Adicionalmente, de los más de 500 compuestos ejemplificados en D1, ninguno de estos comprende un anillo de pirazol[1,5-*a*]piridina, como en la presente invención, sino que por el contrario, se enseñan y sugieren los grupos imidazo[4,5-*b*]piridina (Tabla 1) e imidazo[1,2-*b*]piridazina(Tablas 2-7), que ni siquiera comprenden el anillo pirazol, tal y como se muestra a continuación:



Por consiguiente, los compuestos de D1 no proporcionan enseñanza o sugerencia alguna que motive a la persona medianamente versada en la materia a modificar los grupos imidazo[4,5-*b*]piridina o imidazo[1,2-*b*]piridazina de D1 para obtener los compuestos derivados de pirazol[1,5-*a*]piridina reclamados en la presente invención. Adicionalmente, en aras de discusión y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que para realizar modificaciones en los grupos imidazo[4,5-*b*]piridina e imidazo[1,2-*b*]piridazina, con el fin de obtener compuestos con el grupo pirazol[1,5-*a*]piridina de la presente invención, se requerirían al menos de dos pasos: en primer lugar se requeriría el reemplazo de un átomo de nitrógeno por un grupo CH, y segundo, el desplazamiento de un átomo de N en el anillo. Por el contrario, para cambiar del grupo imidazo[1,2-*b*]piridazina al grupo imidazo[4,5-*b*]piridina solo se requiere un único paso que consiste en el desplazamiento de un átomo de N en el anillo, Sin embargo, este único paso disminuye significativamente la potencia de imidazo[4,5-*b*]piridinil respecto a imidazo[1,2-*b*]piridazina, como se ve claramente demostrado en los datos de inhibición de TRKA mostrados en la siguiente tabla (datos tomados de la Tabla 8 en D1):

Tabla A

Tabla No. y Compuesto Número (D1)	Estructura	Ba/F3 Tel-TrkA IC ₅₀ (μM)
Tabla 1 Compuesto 4 imidazo[4,5- <i>b</i>]piridinil		1.60
Tabla 7 Compuesto 3 imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazinil		0.0069

Teniendo en cuenta la tabla anterior, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a modificar el anillo de imidazo[1,2-*b*]piridazinas para obtener pirazol[1,5-*a*]piridinas porque no existe motivación o sugerencia alguna de que esta modificación mejoraría necesariamente la potencia. Por el contrario, los datos en la Tabla A le enseñan a cualquier persona medianamente versada en la materia, que la modificación del núcleo imidazo[1,2-*b*]piridazina, tiene un **impacto negativo** en la potencia para inhibir quinasa TRK. Lo anterior, también encuentra sustento en las Tablas B y C proporcionadas a continuación:

Tabla B

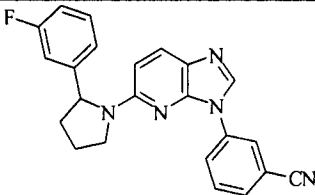
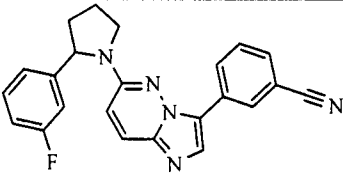
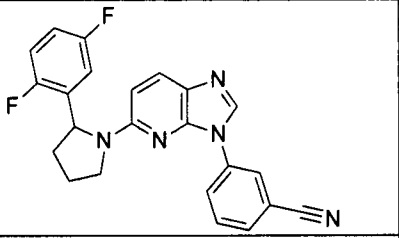
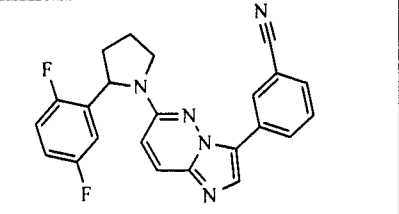
Tabla No. y Compuesto Número (D1)	Estructura	Ba/F3 Tel-TrkA IC ₅₀ (μM)
Tabla 1 Compuesto 1 imidazo[4,5- <i>b</i>]piridinil		0.21
Tabla 3 Compuesto 56 imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazinil		0.019

Tabla C

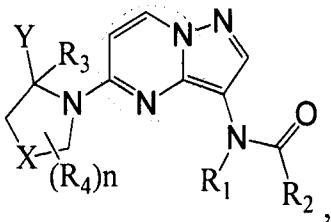
Tabla No. y Compuesto Número (D1)	Estructura	Ba/F3 Tel-TrkA IC ₅₀ (μM)
---	------------	---

Tabla 1 Compuesto 3 imidazo[4,5- <i>b</i>]piridinil		0.026
Tabla 3 Compuesto 93 imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazinil		0.005

Una vez más, es evidente que esta información no motivaría a la persona medianamente versada en la materia para modificar el anillo de imidazo [1,2-*b*] piridazina para obtener pirazolo[1,5-*a*] piridinilo porque no hay indicios de que esta modificación mejoraría la potencia. Por el contrario, los datos suministrados por las Tablas B y C enseñan inequívocamente que la modificación del anillo de imidazo [1,2-*b*] piridazina afectaría negativamente la potencia, lo que corresponde a un efecto indeseado y no pretendido por la presente invención.

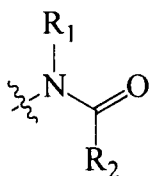
Por otro lado, me permito aclarar que los valores de IC₅₀ de la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo, se encuentran en (μM), por lo que los datos de inhibición relacionados con la capacidad de inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresan TrkA, TrkB y TrkC, oscilan entre 0,1 nM y 1μM (párr. [000324]); mientras que los compuestos de D1 tienen valores de IC₅₀ que van desde 1nM hasta 200μM. Según lo anterior, si bien existe una pequeña porción del rango de actividad que es similar a los compuestos de D1, en general los compuestos de la presente invención exhiben **una mayor capacidad inhibitoria que los compuestos de D1**, siendo estos datos sorprendentes e indicando a todas luces que los compuestos aquí reclamados son mejores a los divulgados en el arte previo citado, y además no se encuentran sugeridos ni motivados en D1 ni en D2.

Por su parte, D2 enseña compuestos derivados de N-(5-(pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-*a*]pirimidin-3-il)amida de Fórmula I:



los cuales presentan un núcleo de pirazol[1,5-*a*]pirimidina, el cual es estructuralmente diferente al núcleo pirazol[1,5-*a*]piridina aquí reclamado. Además, D2 no proporciona sugerencia alguna

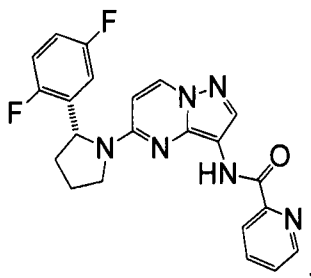
de modificar pirazol[1,5-*a*]pirimidinas para obtener pirazol[1,5-*a*]piridinas como las aquí reclamadas.



Adicionalmente, el grupo R_2 de D2 no corresponde al grupo R^1 de la presente invención,

el cual está definido como NH_2 , $\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_8)$, o $\text{O}(\text{R}_7)$, en donde R^7 es H, alquilo o hidroxi-alquilo y R^8 es H o alquilo.

De hecho, uno de los compuestos de D2 más potentes es el compuesto 59:



el cual alejaría a la persona medianamente versada en la materia de obtener las amidas, ácidos y ésteres reclamados en la presente invención. Por lo que los compuestos aquí reclamados revisten nivel inventivo respecto a las enseñanzas de D2.

Así las cosas, es evidente que la presente invención presenta efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no están sugeridos en el arte previo citado por el Examinador. Cabe resaltar entonces, que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para 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.² En particular el MAP establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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 En el presente caso, los compuestos reclamados tienen una estructura no obvia respecto al estado del

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<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.

arte, y además la actividad presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en el arte previo citado, para sintetizar los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa de éxito de presentar una mayor actividad inhibitoria sobre quinasa Trk. Por el contrario, dicha persona siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, solos o en combinación, habría sintetizado compuestos derivados de imidazo[1,2-*b*]piridazina o pirazol[1,5-*a*]pirimidina, los cuales estarían necesariamente sustituidos en la posición 3 con grupos arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (como enseña D1), o con una amida inversa en la posición 3, la cual estaría sustituida con grupos fenilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (como enseña D2), donde dichos grupos son completamente diferentes a los grupos que sustituyen la misma posición en los compuestos derivados de pirazol[1,5-*a*]piridina reclamados en la presente invención. Por lo tanto, los compuestos aquí reclamados revisten nivel inventivo frente al arte previo citado (D1 y D2).

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer 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,



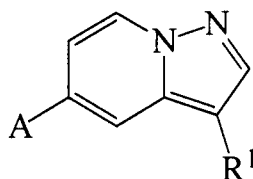
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por 7 reivindicaciones adicionales

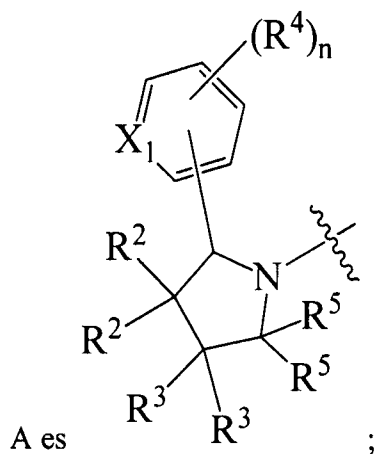
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en donde:



A es

;

X_1 es CH;

R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OR}^7$ y

halo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido por 1 a 3 halo, $-\text{CN}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H;

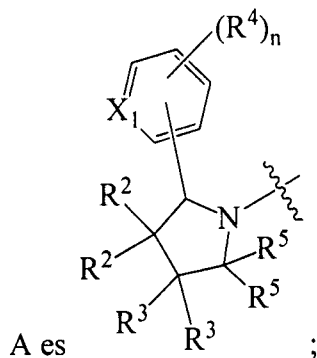
cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido por 1 a 3 $-\text{OH}$;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, fenilo, y bencilo;

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:



X_1 es CH;

R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, o $-C(O)OR^7$;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, $-CN$, $-OR^7$ y halo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de halo, C_1 - C_6 alquilo sustituido por 1 a 3 halo, $-CN$ y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H;

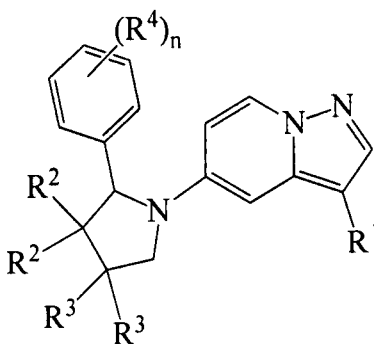
cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilo sustituido por 1 a 3 $-OH$;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1 - C_6 alquilo y fenilo;

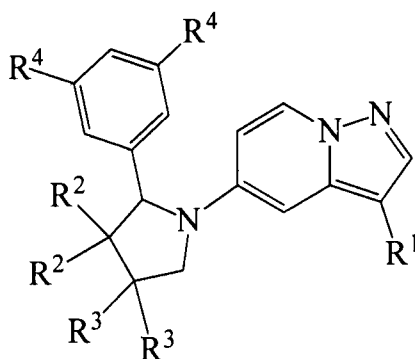
n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II-a):



4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de Fórmula (I) o la Fórmula (II-a) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II-c):



Fórmula (II-c).

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo.
6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, F, -CN, -C(O)NH₂, CF₃ y C(O)NHCH(CH₃)₂.
7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, -CN, -C(O)NH₂ y F, y en donde cada R^2 es H.
8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R^2 es H.
9. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde R^1 es -C(O)NH₂, o -C(O)OR⁷.
10. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es -C(O)NH₂.
11. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 seleccionado a partir de:
5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo;
5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de (R)-etilo;
Ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico;
Ácido (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico;

5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

(R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo;

5-(2-(3-ciano-5-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo;

(R)-5-(2-(3-carbamoil-5-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida, y

(R)-5-(2-(3-ciano-5-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida.

12. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir de:

5-{2-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-N,N-dimetilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

N-tert-butil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-il)carbamoil]fenil}pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo;

5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo;

5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-N-fenilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-[(2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;

5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida, y

(3S,5R)-1-{3-carbamoilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxamida.

13. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir de: 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida.
14. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir de: N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida.
15. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir de: 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo.
16. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir de: 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo.
17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 129691

Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2014 - 09:36:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705420693	04/12/2014	10.630.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INC	31.000.00	217.000.00
				\$217.000.00

SON: **DOSCIENTOS DIECISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-199508- -00003-0000

Fecha: 2014-12-16 16:45:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

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

Diciembre 5 de 2014 - 09:36:39