

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-062725-00008-0000

Fecha: 2012-09-07 16:13:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 23

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1. -ARRAY BIOPHARMA, INC. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional para "COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA". -Clase C07D 471/04. -Expediente número 11-062.725.-

1. Me refiero a mi memorial de 2 de Diciembre de 2011.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **644** de 15 de Mayo de 2012, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Por otro lado, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante incluir una nueva reivindicación en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, la cual ha sido numerada como nueva reivindicación 35 y está dirigida a proteger lo siguiente:

"35. Un compuesto seleccionado entre:

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea;

(R)-1-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea;

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida;

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

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilacetidina-1-carboxamida;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea;

(R)-1-(4-clorofenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilacetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;
 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
 Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;
 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo;
 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico;
 (S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pivalamida;

3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azetidina-3-carboxamida;

4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamoil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida;

(R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida;

(R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida;

(R)-6-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilnicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metoxinicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilisonicotinamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;

(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-dimetiloxalamida;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;

(R)-N¹-ciclopropil-N2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoacetamida;
N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxi pirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida;
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oxoacetamida;
2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo;
Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos"

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el sustento para la nueva reivindicación 35 se encuentra en las páginas 58 a 67 de la memoria descriptiva inicialmente presentada, de forma tal que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue originalmente solicitado, cumpliendo por lo tanto con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de correcciones y modificaciones;
- (b) Recibo número 12-0078411, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (c) Recibo número 12-0082783, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causa el examen de patentabilidad; y
- (d) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud (**conformado por 35 reivindicaciones**), el cual reemplaza al presentado con mi petitorio de 20 de Mayo de 2011, y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz de la modificación realizada y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite



Error material



Modificación a una Solicitud en trámite



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Registro de Diseño Industrial



Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

ARRAY BIOPHARMA INC.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

39.690.713

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América	3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América	Boulder
Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

Corrección:

Expediente No. 11-062.725

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al Capítulo Reivindicatorio.

☐ Modificación al Capítulo Descriptivo.

☐ Modificación al Resumen.

☐ Modificación a los Dibujos.

☐ Modificación al Solicitante.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso.

☐ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Representante
Apoderado

Firma

C.C. 39.690.713

Tarjeta Profesional 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0078411

Bogotá D.C., Julio 31 de 2012 - 10:09:18

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452407841	30/07/2012	16.010.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-062725- -00006-0000
Fecha: 2012-09-07 16:13:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 23

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

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

, Julio 31 de 2012 - 10:09:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0082783
		Bogotá D.C., Agosto 13 de 2012 - 16:59:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455215611	13/08/2012	16.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVERSION	490.000.00	490.000.00
			\$490.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIF**

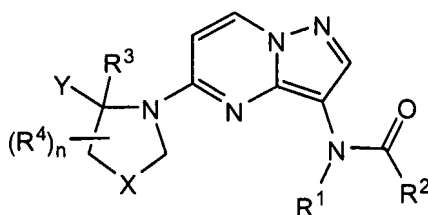
Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-062725- -00006-0000
Fecha: 2012-09-07 16:13:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 23

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula general I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

R^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es NR^bR^c , alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 ,

hidroxialquilo C_{1-4} , $-(alquilo\ C_{1-4})hetAr^1$, $-(alquilo\ C_{1-4})NH_2$, $-(alquilo\ C_{1-4})NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(alquilo\ C_{1-4})N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, fenilo
opcionalmente sustituido con $NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$, o cicloalquilo C_{3-6}
opcionalmente sustituido con $(alquilo\ C_{1-4})$, CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe, $N(CH_3)_2$,
F, CF_3 , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, CO_2H , $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$;

R^b es H o $(alquilo\ C_{1-6})$;

R^c es H, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho
fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
independientemente seleccionados de halógeno, CN, CF_3 y $-O(C_{1-4}\ alquilo)$,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo
de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de
halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OC(=O)(alquilo\ C_{1-4})$, NH_2 ,

$-NHC(=O)O(alquilo\ C_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un
heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo
heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo
heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} ,
 $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(alquilo\ C_{1-4})$ y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene
un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo

heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con CO₂(alquilo C₁₋₄);

hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;

5 hetAr² es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi
10 C₁₋₄ y NH(alquilo C₁₋₄);

hetCyc¹ es un anillo azacíclico de 4-6 miembros unido por carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (alquilo C₁₋₄), y CO₂(alquilo C₁₋₄);

15 hetCyc² es un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄;

hetAr³ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄;

20 R^e es H o alquilo C₁₋₄;

R^f es H, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆;

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional del anillo seleccionado de N y O, en donde el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH;

25 R^g es H o alquilo C₁₋₆;

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂, o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente
30 sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, o -CH₂NR^d-;

R^d es H o alquilo C₁₋₄;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y CH_2OH ; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es NR^bR^c , (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) fluoroalquilo, CF_3 , (C_{1-4}) hidroxialquilo, $-(C_{1-4})$ alquilo)hetAr¹, $-(C_{1-4})$ alquilo) NH_2 , $-(C_{1-4})$ alquilo) $NH(C_{1-4})$ alquilo), $-(C_{1-4})$ alquilo) $N(C_{1-4})$ alquilo)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenilo que se sustituye optativamente con $NHSO_2(C_{1-4})$ alquilo), o (C_{3-6}) cicloalquilo que se sustituye optativamente con (C_{1-4}) alquilo), CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(C_{1-4})$ alquilo) o CO_2H .
- 10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es NR^bR^c .

- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ,

20

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y oxo,

25

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$.

30

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque:

R^c es H, (C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄)hidroxialquilo, hetAr³, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF₃ y -O(C₁₋₄ alquilo).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, CF₃, -(alquilo C₁₋₄)hetAr¹ o -(alquilo C₁₋₄)NH(alquilo C₁₋₄).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es hetAr², hetCyc¹ o hetCyc².

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido con NHSO₂(alquilo C₁₋₄).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄) o CO₂H.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es nulo, CH₂- o -CH₂CH₂-.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde X es -CH₂-.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es CH₂O-.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es -CH₂NR^d-.

12

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂.

5

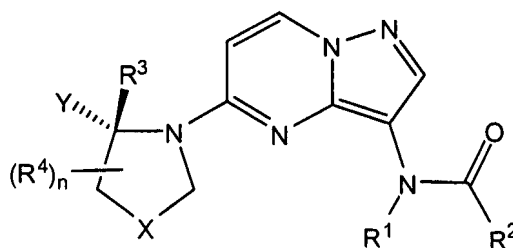
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo o 3-cloro-5-fluorofenilo.

10

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo se está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y tiene la configuración absoluta de la Figura 1a:



1a

20

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R³ es H.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

25

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OC(=O)(alquilo C₁₋₄), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) e hidroxialquilo C₁₋₄,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es nulo, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno,

alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

n es 0, 1, o 2.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno

alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

n es 0, 1, ó 2

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et ,
5 $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ y oxo.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 10 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:
- R^1 es H o (alquilo C_{1-6});
- 15 R^2 es NR^bR^c ;
- NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ e
20 hidroxialquilo C_{1-4} ;
- Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-4} , CF_3 y CHF_2 ;
- X es $-\text{CH}_2-$;
- R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;
- 25 cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ y CH_2OH ; y
- n es 0, 1, ó 2.
- 30 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, metilo, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y CH_2OH .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-28, en donde n es cero o uno.

10

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^3 es hidrógeno.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^1 es hidrógeno.

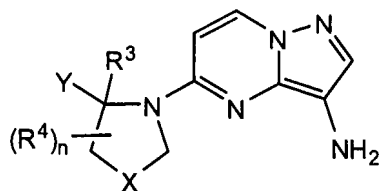
15 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de trifluoroacetato, una sal de sulfato o una sal de clorhidrato.

33. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

25 (a) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II



II

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

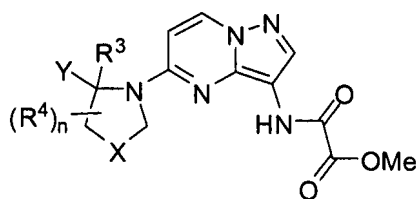
(b) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c y R^b es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $O=C=N-R^c$; o

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $hetAr^2$ o un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con $NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C_{1-4}) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $(R^2CO)_2O$ en la presencia de una base; o

(e) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C_{1-4}) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base;

(f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)NR^eR^f$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



VII

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^eR^f en la presencia de una base; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)OR^g$, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo, y

tratarlo con un hidróxido de álcali para preparar un compuesto de la fórmula I donde R⁹ es H; y

Remover o adicionar cualquier grupo protector, si se desea, y formar una sal si se desea.

5

35. Un compuesto seleccionado entre:

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;

10 (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea;

(R)-1-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea;

15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida;

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

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

25 N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;

30 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxamida;

5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida;

10 (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea;

(R)-1-(4-clorofenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;

15 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida;

20 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazina-1-carboxamida;

30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

19

4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;

Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

5 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;

1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo;

10 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico;

(S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidina-1-carboxamida;

15 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

20 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidina-1-carboxamida;

25 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

30 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-piperidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pivalamida;

3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azetidina-3-carboxamida;

5 4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidina-4-carboxamida;

10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida;

(R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida;

15 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida;

20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-carboxamida;

25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida;

(R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

21

(R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;

5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;

10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

15 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida;

20 (R)-6-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;

(R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

25 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida;

30 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida;

25

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilnicotinamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metoxinicotinamida;

5 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilisonicotinamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

15 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;

20 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

25 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;

30 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida;

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;

(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;

5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-dimetiloxalamida;

10 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;

(R)-N¹-ciclopropil-N²-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;

15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoacetamida;

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida;

20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oxoacetamida;

2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo;

Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético; y

25 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.