

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-115817- -00009-0000

Fecha: 2014-07-18 16:29:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.115.817**
Asunto : Solicitud de patente para: **"NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOL TERAPÉUTICAMENTE ÚTILES COMO INHIBIDORES SIMULTÁNEAMENTE POTENTES DE LAS QUINASAS JANUS JAK1, JAK2 Y JAK3"**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Fecha de solicitud : 10 de Julio de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **3056** notificado por fijación en lista el 11 de Marzo de 2014.

2. Mediante memorial del 6 de Junio de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **3056**.

3. Mediante oficio No. **3056** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del título, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención del pliego reivindicatorio, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 6, 10 a 14 y 25 a 27 en vista de los documentos **D1: WO2009085913** y **D2: WO2010016005**.

4. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.

Con el fin de atender a la objeción hecha por el señor examinador, se solicita el cambio de título de la presente solicitud de patente a:

**“NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOL TERAPÉUTICAMENTE ÚTILES COMO
INHIBIDORES SIMULTÁNEAMENTE POTENTES DE LAS QUINASAS JANUS JAK1,
JAK2 Y JAK3”**

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera tal que se han limitado las definiciones de m, X, Y, T y los sustituyentes R1 a R9 a las definiciones de la reivindicación 17 previamente presentada (22 de Octubre de 2013).
- Las reivindicaciones 2 a 17 han sido eliminadas.
- El pliego reivindicatorio se ha modificado de tal manera que se ha reenumerado, de tal manera que las antiguas reivindicaciones 18 a 27 ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 a 11.
- La reivindicación 27 ha sido modificada (nueva reivindicación 11) y por lo tanto se ha restringido las combinaciones a los compuestos de interés de cada familia.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

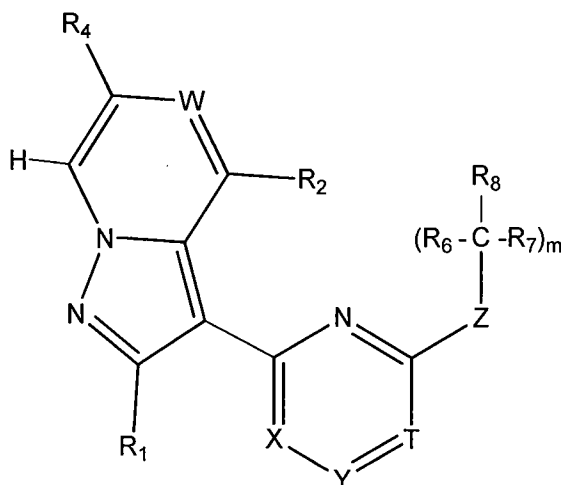
4.2 Argumentos con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

“Artículo 25.-*La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”*

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo en relación de la opinión del Examinador y así, amablemente señalamos que la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a un grupo de invenciones relacionadas entre sí por un único concepto inventivo.

En vista de lo anterior, es importante indicar que la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



los cuales corresponden a derivados de anillos de pirazolo[1,5-a]piridina (cuando W=C) o pirazolo[1,5-a]pirazina (cuando W=N) unidos piridina (cuando X=N, e Y y T = C) o pirazina (cuando Y=N, y X y T = C) y que son inhibidores simultáneos de las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3. Tal como el señor Examinador ha reconocido en la acción oficial No. 3056, los compuestos de la presente invención presentan novedad frente al estado de la técnica.

Adicionalmente, como se indica a continuación, estos compuestos también presentan nivel inventivo. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención están

relacionados entre sí por su estructura química y actividad como inhibidores simultáneos de las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3, presentan novedad y nivel inventivo. En consecuencia, presentan unidad de invención.

4.3 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

***“Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a D1

En vista de la objeción por falta de nivel inventivo, el señor Examinador ha identificado el documento D1 como uno de los documentos del arte previo más cercano en el presente caso. Tal y como indica el señor Examinador, los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos descritos en D1 en la posición de un nitrógeno en el grupo pirazolo: la presente invención presenta grupos pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina, mientras que en D1 se describe un grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Por lo tanto, el problema objetivo a resolver es el suministro de nuevos compuestos para su uso como inhibidores de la quinasa JAK. Así las cosas, según el Examinador, sería obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia combinar la enseñanza de D1 con D2 para modificar los compuestos descritos en D1 y así llegar a los compuestos de la presente invención.

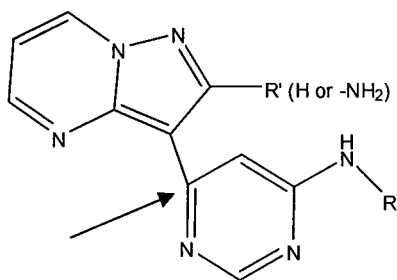
Dado lo anterior, amablemente mostramos nuestro desacuerdo de la opinión del Examinador. Los compuestos descritos en D1 son inhibidores selectivos de la quinasa JAK2 sobre la quinasa JAK3, es decir, dichos compuestos inhiben una quinasa JAK2 con una Ki inferior (más potente) que una quinasa JAK3 y otras quinasas (D1, página 19, párrafo [0157]). Además, según D1, la inhibición selectiva contra JAK3 proporcionaría un margen de seguridad adecuado con respecto a la supresión inmune no deseada específicamente mediada por JAK3 (D1, página 2, párrafo [0104]). Por lo tanto, D1 aleja claramente al técnico medio versado en la técnica sobre la inhibición de otras quinasas JAK distintas de JAK2.

Por el contrario, los compuestos de la presente invención son inhibidores pan-JAK, es decir, son simultáneamente potentes inhibidores de las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3 (descripción de la presente solicitud).

Además, los compuestos preferidos de D1 presentan un grupo 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina: 223 compuestos de los 231 compuestos ejemplificados descritos en D2 (más de 96% de los compuestos ejemplificados) presentan el anillo de pirimidina unido al grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina en la posición 6.

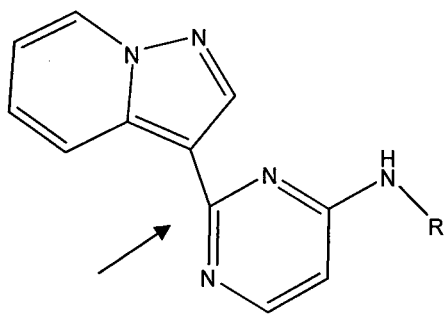
CAVELIER

ABOGADOS

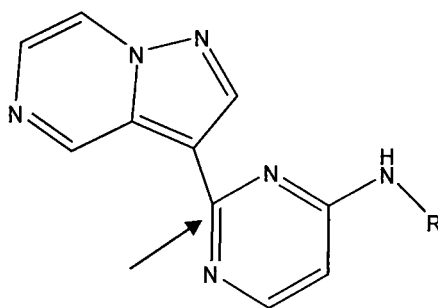


grupo 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina

Sin embargo, los compuestos preferidos de la presente invención presentan el anillo de pirimidina unido al grupo de pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina en la posición 2.



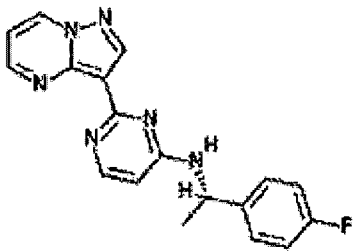
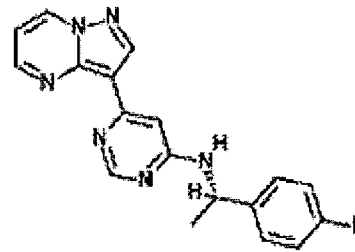
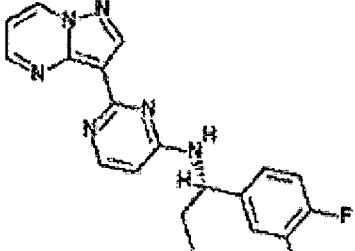
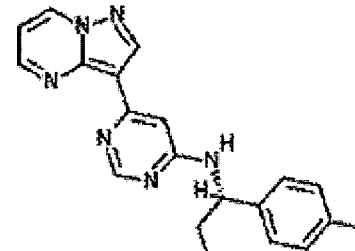
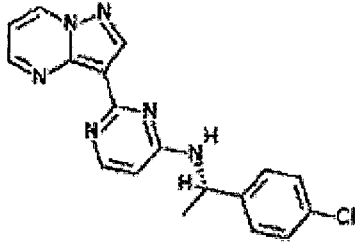
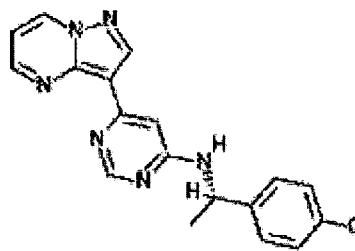
2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidina



2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-pirimidina

En cuanto a los compuestos con un grupo pirazolo[1,5 a]-pirimidina descritos en D1, un análisis de la relación estructura/actividad de tales compuestos basados en los datos en D1 sugiere fuertemente a un técnico medio versado en la materia que unir el anillo de pirimidina al grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina en la posición 2 (en lugar de la posición 6) conduce a una disminución en la actividad biológica. Esto es evidente a partir de una comparación de los resultados recogidos en los cuadros 3I, 3II y 3III para los compuestos 224, 225 y 226 y sus homólogos de 114, 145 y 144 (Tabla 1).

Tabla 1

Compuestos descritos en D1 donde el anillo de pirimidina está unido al grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina en posición 2 (similar a la posición de los compuestos descritos en la presente invención)	Compuestos descritos en D1 donde el anillo de pirimidina está unido al grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina en posición 6
224 	114 
225 	145 
226 	144 

CAVELIER

A B O G A D O S

Inhibición JAK2 / JAK3 (como se indica en D1)					
Compuesto	JAK2 Ki	JAK3 Ki	Compuesto	JAK2 Ki	JAK3 Ki
224	B	C	114	A	B
225	B	D	145	A	B
226	C	D	144	A	C

A: $K_i < 0.01 \mu\text{M}$

B: $0.01 < K_i \leq 0.1 \mu\text{M}$

C: $0.1 < K_i \leq 0.5 \mu\text{M}$

Para obtener los compuestos de la presente solicitud, por lo tanto, una persona versada en la materia habría tenido que seleccionar algunos de los compuestos menos activos descritos en D1 y modificar dichos compuestos ya sea para eliminar o para cambiar la posición de un átomo de nitrógeno del grupo heterociclo aromático condensado.

Después de haber realizado estas modificaciones, los compuestos resultantes tendrían actividad de inhibición de pan-JAK en lugar de tener una actividad de inhibición selectiva de la quinasa JAK2 sobre la JAK3. Como se indicó anteriormente, el documento D1 tiene la clara intención de no obtener una inhibición contra JAK3 quinasas.

Por lo tanto, es muy poco probable que sugiera que una persona versada en la materia tras la lectura de D1 y al combinar los conocimientos técnicos con lo descrito en D2, habría esperado y deseado que los compuestos de la invención pudiesen tener actividad de inhibición pan-JAK.

En otras palabras, es poco factible que un experto en la técnica modifique el antecedente D1 de tal manera que, partiendo de los compuestos menos activos de D1, se realicen las modificaciones pertinentes para llegar a los compuestos de la presente invención y que, además, tengan presente inhibición simultánea sobre las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3, cosa que claramente no es deseable según se indica en D1.

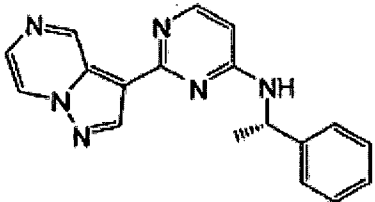
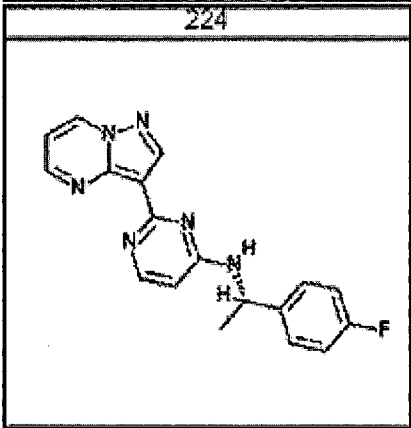
CAVELIER

A B O G A D O S

Finalmente, el Examinador indica que los compuestos descritos en D1 presentan una mayor actividad como inhibidores de quinasas JAK que los compuestos de la presente invención.

Sin embargo, nuevamente atentamente ponemos de presente nuestro desacuerdo con respecto a la opinión del Examinador. Esta comparación de actividades se debería de realizar para compuestos similares. Así entonces, el ejemplo 21 de la presente solicitud de patente es similar al compuesto 224 de D1 con la única diferencia de un átomo de flúor, tal y como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2

WO2011/101161	WO 2009/085913
Ex. 21	224
	

WO2011/101161 – actividad expresada como IC ₅₀ μM				WO 2009/085913 – actividad expresada como Ki uM			
	JAK1	JAK2	JAK3		JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo 21	B	A	A	Compuesto 224	na	B	C
A: IC ₅₀ < 0.1 μM B: 0.1 < IC ₅₀ ≤ 1 μM C: > 1 μM				A: Ki < 0.01 μM B: 0.01 < Ki ≤ 0.1 μM C: 0.1 < Ki ≤ 0.5 μM			

Aunque no se pueden comparar directamente los valores de Ki con los valores de IC₅₀ y, asumiendo que el átomo de flúor no altera sustancialmente la actividad sobre JAK1 o JAK3, se observa que los compuestos de la presente invención no sólo presentan

CAVELIER

A B O G A D O S

actividad pan-JAK sino que también se mejora la actividad sobre la inhibición de la quinasa JAK2.

En consecuencia, lo anterior no se sugiere en el documento D1 ni tampoco en el documento D2. Por lo tanto, se considera que la presente invención presenta nivel inventivo frente a D1.

Con respecto a D2

A este respecto, en primer lugar señalamos que los compuestos descritos en D2 son inhibidores de CHK-1.

Tal y como indica el señor Examinador, los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos descritos en D2 en la sustitución del anillo pirazina unido al grupo pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina.

De hecho, el documento D2 describe que el anillo pirazina puede estar unido a diferentes grupos, entre ellos pirazolo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo[1,5-a]pirazina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[4,5-c]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]piridazina, benzilimidazolina, imidazolina o imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolina.

Por lo tanto, el problema objetivo a resolver es el suministro de nuevos compuestos para su uso como inhibidores de la quinasa JAK. Según el Examinador, sería obvio para el técnico medio versado en la materia combinar la enseñanza de D1 con D2 para modificar los compuestos descritos en D1 y así llegar a los compuestos de la presente invención.

Como se ha indicado anteriormente, para obtener los compuestos de la presente solicitud, partiendo de D1, la persona versada en la materia debería:

- a) sustituir el grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina por un grupo pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina;
- b) cambiar la posición del anillo de pirimidina unido al grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina desde la posición 2 a la posición 6 (similar a la posición de los compuestos descritos en la presente invención).

Como ya se ha indicado anteriormente, la persona versada en la materia debería de partir de los compuestos más inactivos de D1 para obtener compuestos que serían inhibidores pan-JAK, cosa que D1 claramente intenta evitar.

Por otro lado, la persona del oficio normalmente versada en la materia no combinaría D1 con D2 por varios motivos. Los compuestos descritos en D2 son inhibidores de CHK-1, mientras que los compuestos de la invención son inhibidores pan-JAK, es decir, son simultáneamente potentes inhibidores JAK1, JAK2 y JAK3 (descripción de la presente solicitud).

Es conocido para el técnico medio versado en la materia que cada enzima presenta unos puntos de unión concretos. Una misma molécula o sustrato puede "encajar" en el lugar de unión de una enzima pero no necesariamente en el de otra enzima diferente. Si, además, se realizan cambios estructurales en el sustrato, resulta más inviable que el sustrato de una enzima pueda también ser el sustrato de otra enzima totalmente diferente.

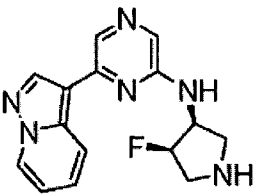
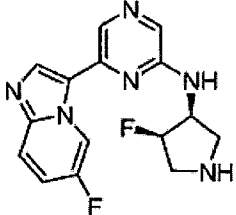
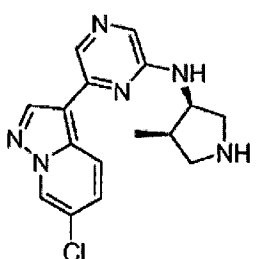
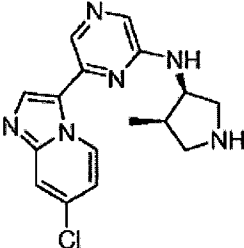
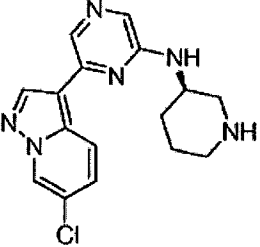
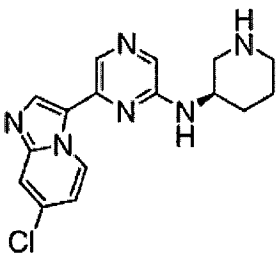
Por otro lado, para llegar a los compuestos de la presente invención, la persona versada en la materia debería de seleccionar de entre los posibles grupos unidos al anillo pirazina (pirazolo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo[1,5-a]pirazina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[4,5-c]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]piridazina, benzilimidazolina, imidazolina o imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolina) los grupos pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina.

Además, la persona del oficio normalmente versada en la materia no llevaría a cabo esta selección a la vista de lo descrito en D2 debido a que de entre los compuestos descritos en D2, estos grupos pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina no son los más activos. Así las cosas, se ha comparado la actividad (Ki e IC50) como inhibidores CHK-1 de algunos de los compuestos descritos en D2 con grupos pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina frente a la actividad de compuestos similares pero con otros grupos tal y como se indica en la Tabla 3.

CAVELIER

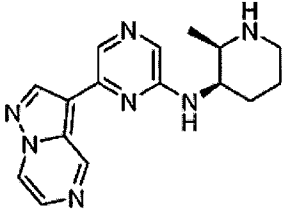
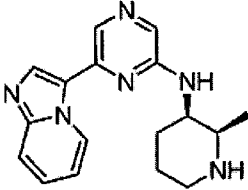
ABOGADOS

Tabla 3

Compuestos descritos en D2 con grupos pirazolo[1,5-a]piridina/pirazolo[1,5-a]pirazina		Mismos compuestos descritos en D2 con otros grupos	
45		90	
Ki (μM) = 0.585 IC50 (μM) = n/a		Ki (μM) = 0.0705 IC50 (μM) = 10	
116		129	
Ki (μM) = 0.00197 IC50 (μM) = 0.0203		Ki (μM) = 0.000929 IC50 (μM) = 0.0108	
117		44	
Ki (μM) = 0.000802 IC50 (μM) = 0.0329		Ki (μM) = 0.00251 IC50 (μM) = 0.0210	

CAVELIER

A B O G A D O S

252		138	
	Ki (μM) = 0.0693 IC50 (μM) = 1.11		Ki (μM) = 0.142 IC50 (μM) = 0.188

Por lo tanto, el experto en la materia con combinaría las enseñanzas de D2 con las de D1 para obtener los compuestos de la presente solicitud. Así, los compuestos de la presente invención presentan nivel inventivo frente a D1 y D2.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

4.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser

negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 3056, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones

Señor Director,

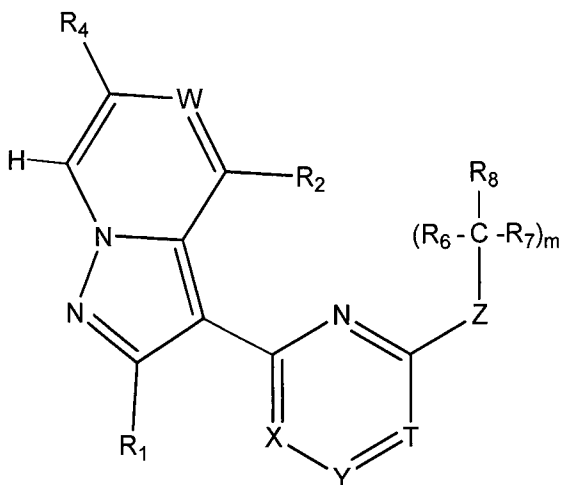

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo:



Fórmula (I)

en donde

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₃, preferiblemente un grupo -CR₃;

Z representa un grupo -NR₅;

T representa un grupo -CR₉;

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo -CR₉; o X representa un grupo -CR₉ e Y representa N, en donde cuando R₈ representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo;

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -NH₂;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;
 R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;
 R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo -(CH₂)_n-OR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho grupo tetrahidropiranilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es -NH₂, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃ o un grupo -NH₂.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo -(CH₂)_n-OR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho

grupo tetrahidropiraniilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, en donde dicho grupo piperidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es $-NH_2$, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde en el compuesto de fórmula (I)

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo $-NR_5$;

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo $-CR_9$; o X representa un grupo $-CR_9$ e Y representa N, en donde cuando R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo;

T representa un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

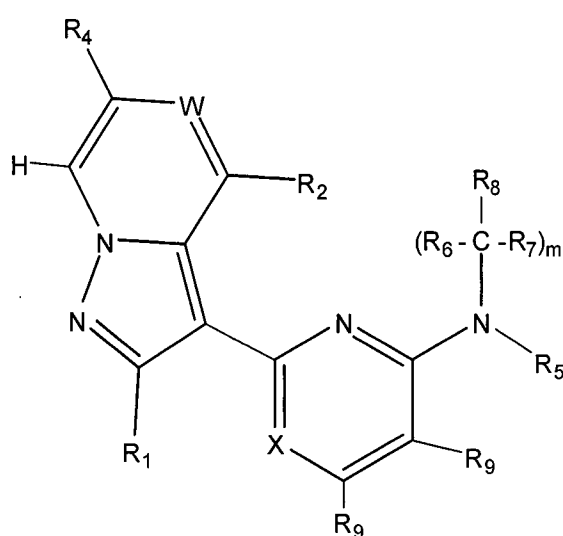
R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es $-NH_2$, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

5. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

en donde

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

X representa un átomo de nitrógeno;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

6. Un compuesto según la reivindicación 5, donde:

m es 0 o 1;

R_1 representa un átomo de hidrógeno;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

R_4 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

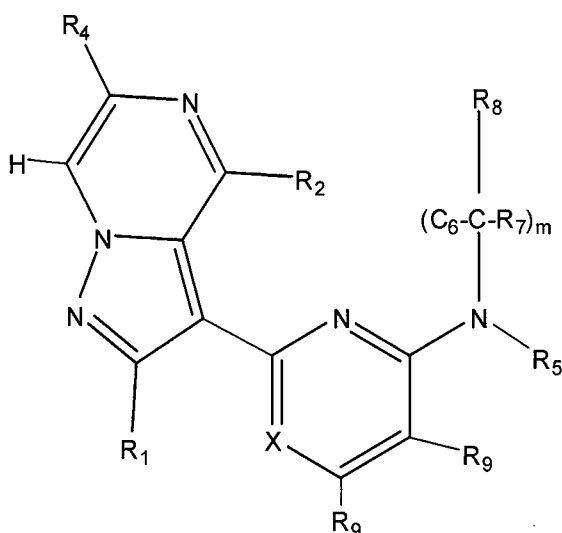
R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 , o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

7. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

en donde

m es 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxí; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo

-(CH₂)_n-OR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde

m es 0 o 1;

X representa un átomo de nitrógeno;

R₁ representa un átomo de hidrógeno;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxí; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃, o un grupo haloalquilo C₁-C₃; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

3-(4-[(1*S*)-1-Feniletil]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-[4-(Bencilamino)pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-(4-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

N-(1-Feniletil)-2-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-4-amina;

3-(4-[(3*R*)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-(4-[(3*R*)-1-Acetilpiperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-(4-[(3*R*)-1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-(4-[(3*R*)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(3*R*)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-(4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

N-(Ciclohexilmetil)-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

(*S*)-*N*-(1-feniletil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;

N-Bencil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

3-Oxo-3-{(3*R*)-3-[(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}propanonitrilo;

6-{(3*R*)-3-[(2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}nicotinonitrilo;

2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;

3-((3*R*)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3*R*)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3*R*)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-((3*R*)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 (S)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 5-cloro-*N*-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (S)-5-cloro-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidina-4-amina;
 2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)-*N*⁴-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 3-(3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-metil-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
N-(1-(4*H*-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazina-2-amina;
N-(1-(4*H*-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-[(3*R*)-1-(Aminoacetil)piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirazin-2-amina;

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

SGD\SGD\ID-268855\WPC17153