



No. 14-086785- -00005-0000

Fecha: 2015-08-13 16:50:09 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 523 RESPUESTA Folios: 19

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)".-Clase C07D 471/04.- Expediente número 14-086.785.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 31 de Marzo de 2015 y a mi memorial de solicitud de plazo del 24 de Junio de 2015.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de Excepción a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, unidad de invención, claridad de las reivindicaciones y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada las piridopirazinas anticancerígenas vía la inhibición de cinasas del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR), lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación	Soporte
1	Corresponde a las reivindicaciones 1 y 10 actualmente presentadas. Adicionalmente, esta reivindicación ha sido modificada, especificando de manera clara y concisa cada uno de los sustituyentes, lo que permite limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo.
2 y 3	Corresponden a las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas, en donde se han modificado especificando que los compuestos de la fórmula (I-A) y (I-b) incluyen cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, y además uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.
4	Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 3.
5 y 6	Corresponde a nuevas reivindicaciones que presentan dependencia de las nuevas reivindicaciones 4 y 1-3 respectivamente. Estas reivindicaciones presentan sustento en la reivindicación 10 actualmente presentada.
7	Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido de acuerdo a la materia que ahora reclama la nueva reivindicación 1. Esta reivindicación especifica claramente que un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones precedentes se caracteriza porque R ² representa alcoxi de C ₁₋₄ o halógeno.
8	Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido de acuerdo a la materia que ahora reclama la nueva reivindicación 1.
9-16	Corresponden a las reivindicaciones 11-18 actualmente presentadas, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las modificaciones expuestas en el presente memorial.
17	Corresponde a la reivindicación 20 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-15. Además su contenido ha sido modificado con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo.

18	Corresponde a la reivindicación 23 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 17. Además su contenido ha sido modificado con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo.
----	---

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **4-6, 9, 19 y 21-22** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 18 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa las piridopirazinas anticancerígenas vía la inhibición de cinasas del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Frente a este respecto, me permito mencionar que el Señor Examinador establece que las reivindicaciones 20 a 23 no son patentables porque hacen referencia a la combinación de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 17 en combinación con uno o más agentes anticancerígenos.

Además de esto, el Señor Examinador establece que cuando se habla de combinación se hace referencia a un método de tratamiento terapéutico.

Adicionalmente, el señor Examinador menciona que las reivindicaciones 22 y 23 reclaman un producto, el cual también hace referencia a un método de tratamiento cuando se habla de su uso separado o secuencial.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 21 y 22 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 20 y 23 (nuevas reivindicaciones 17 y 18) me permito resaltar que el encabezado de cada una de ellas ha sido modificado con el fin de evitar mencionar materia no patentable. Así entonces la nueva reivindicación 17 hace referencia a un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con uno o más agentes anticancerígenos seleccionados de una lista

concreta. Asimismo, me permito resaltar que la nueva reivindicación 18 se refiere exclusivamente a un compuesto de fórmula definida que en combinación con uno o más agentes anticancerígenos se caracteriza porque dichos agentes constan de un inhibidor de cinasa.

Teniendo en cuenta las modificaciones hechas a estas reivindicaciones, amablemente me permito solicitar que las objeciones establecidas por el Señor Examinador a este respecto sean retiradas, ya que el nuevo capítulo reivindicatorio supera por completo dichas objeciones.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO.**

En conexión con las reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, el Señor Examinador señala que la reivindicación 19 no es patentable, de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad Andina.

De acuerdo a lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que esta reivindicación ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo anterior, me permito señalar que con base a esta modificación, se supera completamente la objeción planteada por el Señor Examinador.

6. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

✓ *"La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona lo siguiente:*

→ *Cuando reivindica dos estructuras principales en la misma reivindicación 1 porque no se comprende cuáles son los objetos que se pretenden proteger claramente en la invención.*

→ *Cuando menciona que dos grupos R2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, que se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula: -O-(C(R17)2)p-O-, -XCH=CH-, o -X-CH=N-, porque el núcleo principal variaría sustancialmente formando diferentes núcleos que dificultan comprender los compuestos objetos de la invención.*

→ Lo anterior también aplica para el sustituyente Y, cuando emplea la definición -CR18=NOR19 o -E-D.

→ Cuando la definición de R3 es tan amplia que abarca hidroxilo, alcoxi de C1-6, hidroxialcoxi de C1-6, alcoxi de C1-6 sustituido con -NR10R11, alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alquinilo de C2-6, haloalquilo de C1-6 opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo de C1-6, hidroxialquilo de C1-6 opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo de C1-6, hidroxialquenilo de C2-6, hidroxialquinilo de C2-6, hidroxihaloalquilo de C1-6, cianoalquilo de C1-6, alquilo de C1-6 sustituido con carboxilo, alquilo de C1-6 sustituido con -C(=O)- alquilo de C1-6, alquilo de C1-6 sustituido con -C(=O)-O-alquilo de C1-6, alquilo de C1-6, sustituido con alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6-O-C(=O)-, alquilo de C1-6 sustituido con alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6-C(=O)-, alquilo de C1-6 sustituido con -O-C(=O)-alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6; cuando R6 representa cicloalquilo de C3-8, cicloalquenilo de C3-8, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; tal cicloalquilo de C3-8, cicloalquenilo de C3-8, fenilo, eterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger, máxime cuando no se menciona el tipo de heteroátomos que involucran tales definiciones ni el número de ellos.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo como se encuentran en las reivindicaciones 9-11.

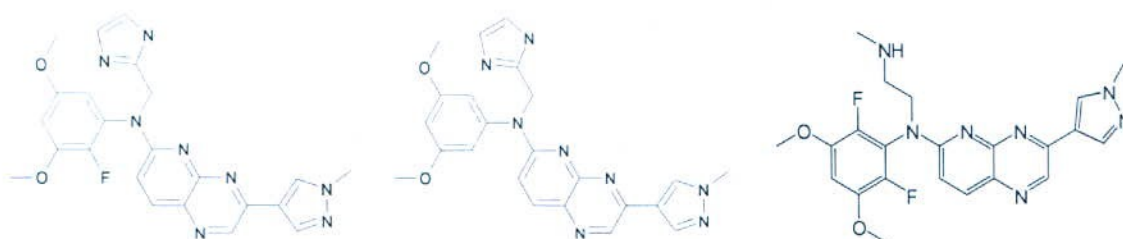
La anterior objeción por falta de concisión y claridad aplica para las reivindicaciones 14 - 16 cuando emplea las definiciones señaladas. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias."

Ante el anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito señalar que de acuerdo a la modificación hecha a la reivindicación 1, el capítulo reivindicatorio aquí reclamado incluye materia totalmente soportada por la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Asimismo, cabe resaltar que con base a la aceptación por parte del Señor Examinador en cuanto a la materia reclamada en la reivindicación 10, me permito resaltar que dicho contenido fue incluido dentro de la reivindicación independiente 1. Así entonces, la nueva reivindicación 1 se refiere a compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B), en donde la definición de los sustituyentes de dichas moléculas fueron limitados a grupos funcionales concretos. Así entonces, R^2 se selecciona de modo independiente de alcoxi de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , o $C(=O)-NR^7R^8$, Y representa únicamente $-E-D$, donde E hace referencia a un enlace y D representa un carbociclilo o un heterociclo con un número determinado de miembros en el anillo.

Adicionalmente, me permito resaltar que los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se encuentran definidos con un determinado número de grupos funcionales que limitan la materia reclamada de tal manera que es posible realizar una comparación con el estado del arte.

Por otra parte, me permito resaltar que teniendo en cuenta las modificaciones hechas a la reivindicación 1, las reivindicaciones 14- 16 (nuevas reivindicaciones 12-14) mencionan compuestos específicos, en donde cada uno de ellos corresponde a las siguientes fórmulas estructurales respectivamente:



En conexión con lo anterior, es de gran relevancia resaltar que de ninguna manera estos compuestos incluyen materia patentable de carácter amplio, ya que los compuestos aquí reclamados pertenecen a una misma familia que puntualmente hacen referencia a estructuras químicas derivadas de la molécula de Piridopirazina con diferentes sustituyentes, los cuales se encuentran debidamente soportados en la descripción de la presente aplicación.

A la luz de todo lo discutido anteriormente, me permito reiterar que el restringir la materia reclamada de la manera en como aquí se presenta, permite que la protección reclamada se limite únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas.

En vista de estos hechos, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además menciona compuestos específicos que deben ser tomados en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque tan solo mencionan las estructuras que se reclaman previamente en la reivindicación principal 1, pero no se menciona alguna característica que las distinga de la principal y se considera que dichas reivindicaciones reclaman la misma materia de la reivindicación principal por tanto se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio."*

Ahora bien, con respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que las reivindicaciones 2 y 3 han sido modificadas refiriéndose exclusivamente a compuestos de la fórmula (I-A) y (I-B) que incluyen cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

Así entonces, me permito resaltar que de acuerdo con el numeral 2.6.4.2. de la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio se establece que "(...) Una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger."

Asimismo, dicho numeral también menciona lo siguiente: "(...) Una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente."

Visto lo anterior, es absolutamente claro que las nuevas reivindicaciones dependientes 2 y 3 tienen como propósito reclamar de manera más específica formas concretas de los compuestos de la fórmula (I-A) y (I-B) de acuerdo a lo establecido en la nueva reivindicación independiente 1, por lo que se supera completamente la objeción hecha por el Señor Examinador.

- ✓ *"Para las reivindicaciones 20 y 21 se habla de la combinación de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 17 con otros agentes anticancerígenos. Esto además de hacer referencia a un método de tratamiento terapéutico, tampoco define un producto con aplicación industrial y adicionalmente se tiene un número indefinido de combinaciones que tampoco encuentran soporte en la descripción."*

Para las reivindicaciones 22 y 23 que reclaman un "producto" tampoco son claras cual es el tipo de producto que se reclama: "composición, kit" y tampoco se define cual es el segundo componente del supuesto producto."

Con respecto al anterior señalamiento me permito manifestar que con base en el numeral 3 del presente memorial, las reivindicaciones 21 y 22 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, en cuanto a las reivindicaciones 20 y 23 (nuevas reivindicaciones 17 y 18), me permito manifestar que estas reivindicaciones han sido modificadas de tal manera que las objeciones a este respecto sean superadas. Por lo tanto, me permito aclarar que puntualmente la reivindicación 17 de ninguna manera hace referencia a un método de tratamiento terapéutico, ya que claramente se refiere a un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto hace alusión a compuestos de fórmula (I-A) y/o (I-B) que se encuentran definidos mediante sustituyentes concretos. De igual manera, me permito manifestar que la reivindicación 18, se encuentra dirigida a proteger un compuesto en combinación con uno o más agentes anticancerígenos de conformidad con la reivindicación 17, en donde se especifica que dichos agentes anticancerígenos constan de un inhibidor de cinasa.

Por lo anterior y teniendo en cuenta que estas reivindicaciones especifican de manera clara características de los compuestos concretos vía la inhibición de cinasas del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR), amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

7. UNIDAD DE INVENCION.

Inicialmente, el Señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud, señalando que existen los siguientes 3 grupos inventivos en la materia reclamada:

Grupo Inventivo 1 (reivindicación parcial 1, reivindicación 2, 5 – 11, 12 parcial, 13 – 18 parcial y 19): Compuestos de fórmula IA en donde Y representa –E–D, siendo D un carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros.

Grupo Inventivo 2 (reivindicación parcial 1, y reivindicación 4): Compuestos de fórmula IA en donde Y representa –CR18=N–OR19.

Grupo Inventivo 3 (reivindicación parcial 1, y reivindicación 3): Compuestos de fórmula IB.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar que todos los compuestos (tanto los IA y IB) se caracterizan por tener dos estructuras centrales con tres átomos de nitrógeno en una posición fija y además porque tienen un sistema de anillo directamente vinculado a la estructura bicíclica central en la posición Y y un grupo N-fenilo unido a la estructura central. Así entonces, me permito manifestar que todos estos compuestos reivindicados en la presente solicitud son inhibidores selectivos de FGFR en comparación con el VEGFR (KDR). Por lo tanto, todos los compuestos reivindicados en la presente solicitud están unidos por un concepto único de invención, siendo esto corroborado con los datos proporcionados en la tabla A2 de la presente invención, en donde se muestran los datos correspondientes a los compuestos de la invención con **la misma estructura común** utilizados en los ensayos descritos de la presente solicitud.

En ese sentido, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene las características esenciales de la invención y en donde sus reivindicaciones dependientes complementan de manera adecuada la información detallada en la nueva reivindicación independiente 1. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requerimiento de unidad de invención.

8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependiente actualmente presentadas carecen de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2008138878 (D1)** y **WO9917759 (D2)** siendo estos documentos considerados como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en estas reivindicaciones.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica o en las sustituciones reveladas en D2, habría podido combinar las enseñanzas de ambos documentos, relacionadas con las sustituciones de Y del anillo principal de piridopirazina, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En respuesta a lo anterior, me permito resaltar que el solicitante se encuentra en desacuerdo con esta objeción ya que la presente solicitud se centra en proveer inhibidores de quinasa FGFR que reduzcan la acción inhibidora sobre quinasas adicionales, tales como receptores de factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGFR) y/o receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (Descripción presente solicitud pág. 119).

Así entonces, inicialmente me permito destacar que el desarrollo de inhibidores cinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciado provee una nueva oportunidad para utilizar estos agentes en pacientes cuya enfermedad está impulsada por la desregulación de FGFR. Adicionalmente es relevante mencionar que los compuestos que presentan una reducida acción inhibidora sobre cinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto lateral o perfil de toxicidad diferenciados, y como tales permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones, en donde los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2 este efecto hipertensivo presenta frecuentemente un efecto limitador sobre la dosis aplicable, ya que puede ser contraindicado en determinadas poblaciones de pacientes y requiere una administración clínica.

Además de lo anterior, me permito resaltar que esta invención muestra en su memoria descriptiva que muchos de los compuestos de la presente aplicación exhiben selectividad para FGFR1, 2 y/o 3-quinasa, y/o FGFR4, en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2), y/o PDGFR, en donde muchos de los compuestos tienen valores de IC_{50} contra FGFR1, 2 y/o 3 y/o FGFR4 que corresponden a una décima y centésima parte del valor IC_{50} contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFRB, siendo este perfil de selectividad diferenciado el que permite las ventajas mencionadas anteriormente.

Por otro lado, me permito resaltar que la tabla A2 de la presente solicitud proporciona los resultados de las pruebas de ensayo que se llevaron a cabo en esta invención, en donde se observa que más de 250 compuestos presentan actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR 4, siendo estos más activos contra FGFR que contra VEGFR (KDR).

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de quinasas FGFR, me permito resaltar que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de una serie de trastornos, incluyendo el cáncer.

Teniendo en cuenta las características esenciales de la presente aplicación, me permito manifestar que el documento D1 de ninguna manera se refiere al desarrollo de un inhibidor de quinasa FGFR con un perfil de selectividad diferenciado y, por lo tanto, no sería considerado por el experto versado en la materia cuando este se enfrenta al problema que pretende resolver esta invención.

Por lo tanto, es claro que no existe nada en el documento D1 que sugiera una forma de desarrollar un inhibidor de quinasa FGFR que tiene una acción inhibitoria reducida en quinasas adicionales, como la mencionada en la presente invención. Adicionalmente a esto, me permito mencionar que el documento D1 sólo se refiere a

FGFR1, pero como se explicó anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR 4 y esta actividad se apoya en los datos de la Tabla A2 de la memoria descriptiva de la presente solicitud, donde dicha actividad no puede ser deducida del documento D1. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que no son sugeridos o divulgados por la técnica anterior, ya que los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) presentan ventajas importantes y sobresalientes frente a los compuestos divulgados por el estado de la técnica.

Además de lo anterior, me permito resaltar que la nueva reivindicación 1 limita considerablemente las definiciones de R_2 , R_3 e Y y se refieren a compuestos estructuralmente muy diferentes a los divulgados por el documento D1. Así entonces, la nueva reivindicación 1 define dichos sustituyentes de la siguiente manera:

- ❖ R^2 está seleccionado, de modo independiente, de alcoxi de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , o $C(=O)-NR^7R^8$.
- ❖ R^3 representa alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , halohidroxialquilo de C_{1-6} , cianoalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, alcoxi de C_{1-6} de alquilo de C_{1-6} donde cada alquilo C_{1-6} puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con alquilo $-O-C(=O)-C_{1-6}$, alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo de C_{2-6} .
- ❖ Y representa $-E-D$;

E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros del anillo, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1 .

Ahora, teniendo en cuenta que el Señor Examinador comparó el compuesto 1 (página 104 del documento D1) con los plasmados en la presente invención, me permito mencionar que estos compuestos difieren de los compuestos reivindicados de fórmula (I-A) de la presente solicitud, ya que el grupo R_3 es diferente. Así entonces, en la fórmula (I-A) de la presente solicitud, R_3 no puede ser hidrógeno, contrario a lo divulgado por la anterioridad D1, dónde este grupo corresponde a dicho átomo.

Por otro lado, me permito mencionar que en la fórmula (I-A) de la invención, "n" es 2, 3 o 4 por lo que debe ser 2, 3 o 4 grupos R2 sustituyendo el grupo fenilo, mientras que en el compuesto 1 del documento D1 sólo existe un grupo correspondiente a R2.

Continuando con las diferencias, cabe resaltar que en la fórmula (IA) de la presente invención, Y representa -ED en la que E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros del anillo, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R¹, mientras que en el compuesto 1 del documento D1 el grupo correspondiente a Y es -NH-C (O) NHCH₂CH₃.

Por lo tanto, es claro que los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes a los mostrados por el documento D1 de la técnica anterior.

Consecuentemente, me permito manifestar que una persona versada en la materia tendría que cambiar el número de grupos que corresponden a R2 y la naturaleza del grupo correspondiente al grupo R3 de la presente invención. Además de esto, el grupo que corresponde al grupo Y de la presente aplicación, grupo R3 del documento D1, tendría que ser reemplazado, teniendo en cuenta que el documento D1 enseña más de 20 páginas de posibles grupos en los que R3 puede ser elegido, pero ninguno corresponde al grupo reclamado en la presente invención.

Además de lo anterior, me permito resaltar que el documento D1 no sugiere compuestos de fórmula (I-B) de la presente invención, ya que entre otras distinciones, como las expuestas anteriormente, el grupo R3 de la presente invención en la estructura (I-B) no tiene un grupo equivalente en el documento D1. Por lo tanto, el documento D1 no permite adoptar la posición del grupo R3 de la estructura (I-B) para cualquier grupo.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar que los cambios necesarios para llegar a la presente invención a partir del documento D1 son demasiado grandes para ser vistos como obvios.

Por otra parte, me permito manifestar que el documento D2 no menciona FGFR, por lo que sin duda no proporciona ninguna sugerencia hacia compuestos más activos contra FGFR que contra VEGFR (KDR). Por lo tanto, me permito resaltar que el documento D2 de ninguna manera podría ser considerado por el experto versado en la materia.

Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta la comparación del Señor Examinador del compuesto I de la reivindicación 27 del documento D2 y los compuestos reclamados en la presente aplicación, me permito mencionar que estos compuestos difieren entre sí, ya que el grupo -NR3-fenilo sustituido con 2, 3 o 4 grupos R2 corresponde al grupo X1-R6 del documento D2 en la que X1 representa NH. Así entonces, el experto versado en la materia tendría que cambiar el grupo X1 de D2 (NH) a un grupo NR3 de la presente invención.

Así entonces, las piridopirazinas anticancerígenas vía la inhibición de cinasas del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) presentan una serie de características como sustituyentes específicos con un perfil de selectividad diferenciado que proporciona propiedades sorprendentes que de ninguna manera son divulgadas por los documentos del estado de la técnica.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN.

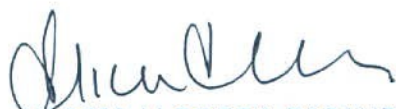
Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir piridopirazinas anticancerígenas vía la inhibición de cinasas del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) que están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B), lo cual es objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser anticipados y de ninguna manera resultarían evidentes a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **382 a 393** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **18 reivindicaciones**.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

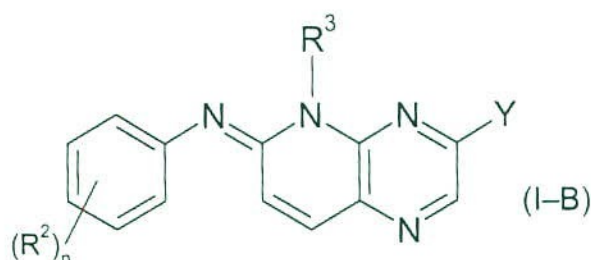
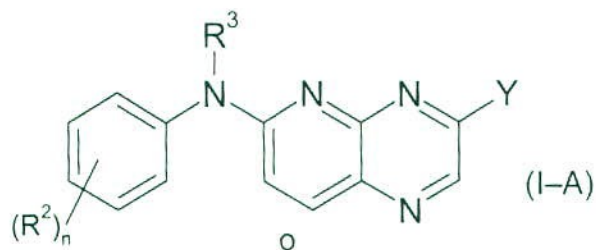


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B):



- 15 incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, caracterizado porque:

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de alcoxi de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , o $C(=O)-NR^7R^8$.

20

Y representa $-E-D$;

- 25 D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros del anillo, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1 ;

E representa un enlace;

- 30 R^1 representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-C(=O)-O-$ alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-4} , hidroxialquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , cianoalquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-NR^4R^5$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, $-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-$ alquilo de $C_{1-6}-NR^4R^5$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6}
- 35

sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , alquilo de C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo de C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo de C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{-alquilo de } C_{1-6})_2$;

R^3 representa alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , halohidroxialquilo de C_{1-6} , cianoalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, alcoxi de C_{1-6} de alquilo de C_{1-6} donde cada alquilo C_{1-6} puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con alquilo $-O-C(=O)-C_{1-6}$, alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo de C_{2-6} .

R^4 y R^5 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O-$ alquilo de C_{1-6} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo de C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

R^6 representa cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; tal cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno sustituido, de modo independiente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado, de modo independiente, de ciano, alquilo de

C₁₋₆, cianoalquilo de C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo de C₁₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxihaloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo de C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ y R⁸ representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxihaloalquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆;

R⁹ representa cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquenilo de C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquenilo de C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado, de modo independiente, de =O, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo de C₁₋₄, ciano, cianoalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo de C₁₋₄-C(=O)-, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, en donde cada alquilo de C₁₋₄ puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxihaloalquilo de C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi de C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo de C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo de C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo sustituido o no sustituido con R¹⁶, fenilalquilo de C₁₋₆, en donde el fenilo está sustituido o no sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde tal heterociclilo sustituido o no sustituido con R¹⁶; o cuando dos de los

sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

5 R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, carboxilo, alquilo de C_{1-6} , cianoalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -
10 alquilo de C_{1-6} , en donde cada alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo de C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo de C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$,
15 alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

20 R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido con alcoxi de C_{1-4} ;

R^{13} representa cicloalquilo de C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o
25 S, en donde tal cicloalquilo de C_{3-8} o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno seleccionado, de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , $=O$, ciano, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

30 R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o haloalquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino o mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino;

35 R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

n representa, de modo independiente, un número entero igual a 2, 3 ó 4;

Uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

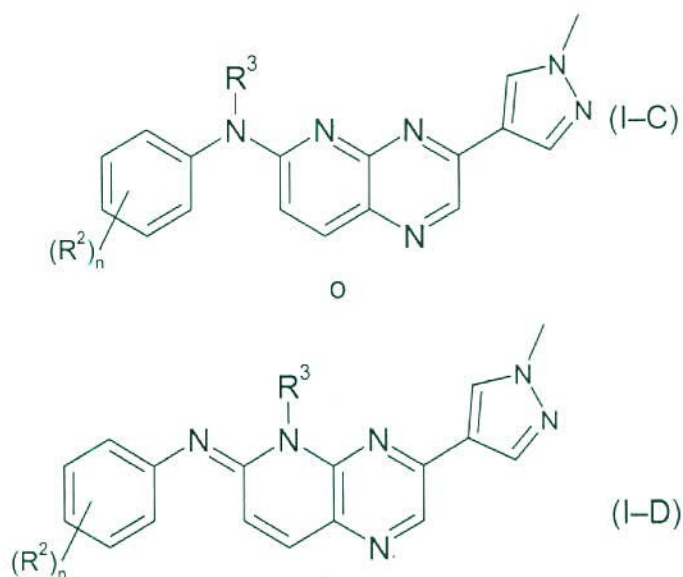
- 5 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I-A) que incluye cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas; uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.
- 10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I-B), que incluye cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas; uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.
- 15 4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque D es pirazolilo sustituido o no sustituido.
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4 donde D es pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆.
- 20 6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde D representa un fenilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo.
- 25 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R² representa alcoxi de C₁₋₄ o halógeno.
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R² representa alcoxi de C₁₋₄, por ejemplo, CH₃O- o halógeno, por ejemplo, fluoro; R³ representa hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxihaloalquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo de C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, en donde cada alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo de C₂₋₆; Y representa -E-D, en donde E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆; R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; R⁹ representa un heterociclo aromático de 5
- 30
- 35

miembros sustituido o no sustituido tales como, por ejemplo, imidazolilo o un heterociclo aromático de 6 miembros sustituido o no sustituido tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo.

- 5 9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de C_{1-4} , por ejemplo, CH_3O- , halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , por ejemplo, metilo o $-C(=O)-NR^7R^8$, por ejemplo, $-C(=O)-NH-CH_3$; R^3 representa alquilo de C_{1-6} , por ejemplo, metilo o etilo,
- 10 hidroxialquilo de C_{1-6} , hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , cianoalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$ alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6}
- 15 sustituido con $-S(=O)_2-$ alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} —alquilo de C_{1-6} , en donde cada alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$ alquilo de C_{1-6} , alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9 , alquinilo de C_{2-6} ; Y representa $-E-D$, en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo,
- 20 fenilo o un heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo, un heterociclilo saturado o aromático de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido tales como, por ejemplo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular, D representa pirazolilo sustituido o no sustituido con alquilo de C_{1-6} , más en particular, D
- 25 representa pirazolilo sustituido con alquilo de C_{1-6} , y R^1 representa alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , hidroxihaloalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} —alquilo de C_{1-6} , caracterizado porque cada alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-$ alquilo de C_{1-6} , R^6 , alquilo de C_{1-6} sustituido con R^6 ;
- 30 R^9 representa un heterociclo saturado de 4 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclo saturado de 5 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclo aromático de 5 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclo aromático de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclo bicíclico sustituido o no sustituido o cicloalquilo de C_{3-6} ; R^{10} y R^{11} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(=O)-$ alquilo de C_{1-6} o R^6 ; R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros o un heterociclilo saturado
- 35

monocíclico de 6 miembros o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros; R^4 y R^5 representan hidrógeno; R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} , R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido con hidroxilo.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I-C) o (I-D)

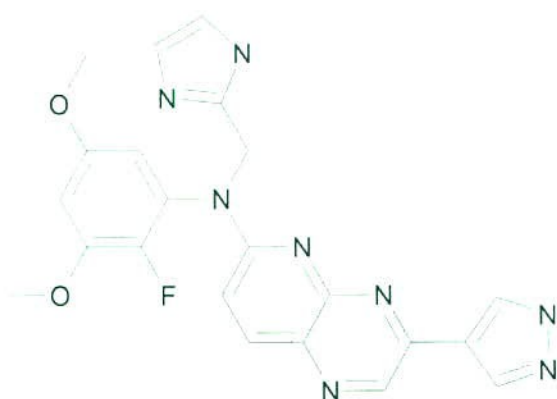


incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas; en donde n , R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^2 representa alcoxi de C_{1-4} (por ejemplo, CH_3O-) o halógeno (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo; R^3 representa alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$) sustituido con R^9 (por ejemplo, caracterizado porque R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol-2-ilo) o triazolilo no sustituido (por ejemplo, triazol-3-ilo) o R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo, 2-pirrolidinonilo (por ejemplo, 2-pirrolidinon-5-ilo o 2-pirrolidinon-1-ilo) o 2-oxazolidinonilo (por ejemplo, 2-oxazolidinon-5-ilo)) o R^3 representa alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2CH_2-$) sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de C_{1-6} , por ejemplo, $-$

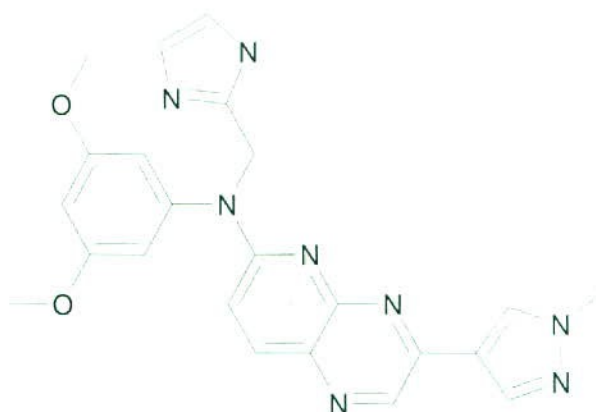
CH₃ o -CH(CH₃)₂ (por ejemplo, R³ representa -CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂) o -C(=O)-alquilo de C₁₋₆, por ejemplo, -C(=O)-CH₃ (por ejemplo, R³ representa -CH₂CH₂NH-C(=O)-CH₃) o R⁶ (por ejemplo, en donde R⁶ representa un heterociclo saturado de 4 miembros sustituido o no sustituido (por ejemplo, oxetanilo)); n es 2, 3 ó 4.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



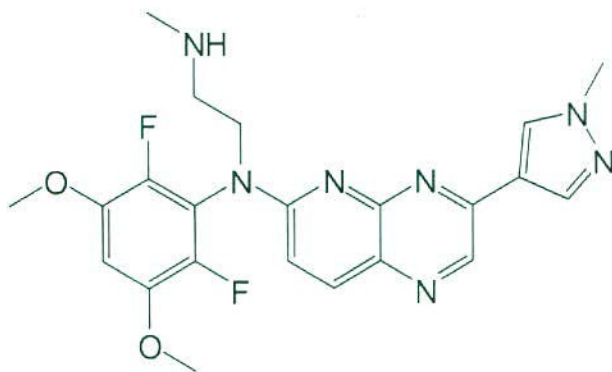
uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con uno o más de los siguientes agentes anticancerígenos:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel (AbraxaneTM) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como, compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecano, SN-38, topotecano, HCl de topotecano;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como, epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados nucleosídicos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, HCl de gemcitabina, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalano (melfalano), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, ifosfamida; opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;
5
- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, HCl de epirubicina, valrubicina;
- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
10
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo de HER2), rituximab (anticuerpo de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
15
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
20
- inhibidores de la aromatasa tales como, exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, acutano;
25
- inhibidores de ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
30

- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 5 – agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión con tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 10 – inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasas multisitio), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- 15 – inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido de suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricotatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;
- 20 – Yondelis;
- inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de metaloproteínasa de matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- 25 – interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denilecuina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- inhibidores de MAPK
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
- trióxido de arsénico
- 30 – asparaginasa
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona

- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
 - talidomida, lenalidomida
 - 5 – mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
 - miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737
 - inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040.
 - análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoldronato, ácido zoldrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.
 - 10 – un inhibidor esteroide de citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona, acetato de abiraterona.
 - 15
18. Un compuesto en combinación con uno o más agentes anticancerígenos de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque uno o más agentes anticancerígenos constan de un inhibidor de cinasa.