

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093206-00006-0000

Fecha: 2015-08-11 16:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

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

Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE PIPERAZINA ALQUILADOS COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD BTK" -Clase C07D 471/04.- Expediente número 14-093.206.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 31 de Marzo de 2015, así como a mi solicitud de plazo de 18 de Junio de 2015 para dar respuesta al auto arriba mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de claridad del capítulo reivindicatorio y nivel inventivo, atentamente me permito presentar una serie de argumentos técnicos, así como una serie de modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

El señor Examinador ha objetado la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio aduciendo lo siguiente:

- ***"La reivindicación 1 no es clara cuando menciona el término "heterocíclico", pero no menciona cuales ni cuantos heteroátomos lo conforman y por lo tanto se pueden obtener múltiples opciones de posibles heterocíclicos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias o limitar la invención específicamente a los compuestos que se encuentran debidamente ejemplificados en el capítulo descriptivo."***

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido limitar la reivindicación 1 estableciendo que el término heterocíclico se refiere a un grupo cíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo comprende entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S. Lo anterior encuentra pleno sustento en, por ejemplo, la página 11 (segundo párrafo de la descripción), donde se define la expresión 'anillo heterocíclico'.

- ***"Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras y mucho menos concisas cuando no señalan particularmente los compuestos de dichas tablas 1 y 2 que se reseñan. Tales reivindicaciones hacen referencia a la descripción pero eso no es suficiente para comprender cuál es la materia objeto de protección y por tanto se sugiere nuevamente señalar uno a uno los compuestos de interés o limitar la invención a éstos."***

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que en dichas reivindicaciones 8 y 9 se han incluido explícitamente los nombres químicos de los compuestos divulgados en dichas Tablas 1 y 2 de la descripción.

- ***"La reivindicación 11 no es clara cuando menciona "que comprende además un agente terapéutico", pero no se señala a qué clase de compuestos se refiere y por lo tanto se podrían presentar múltiples opciones de posibles composiciones que dificultan entender el objeto de la invención. Se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio."***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 11 actualmente presentada ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 12 no es clara ya que si bien se reclama un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, no se menciona alguna condición, etapa y tampoco se menciona de qué manera se haría dicho proceso y por tanto no se puede comprender qué es lo que realmente se pretende proteger."***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 12 actualmente presentada ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"En cuanto a la reivindicación 13, que reclama "un equipo para tratar una condición mediada por tirosina cinasa de Bruton", se aclara que dicha reivindicación hace alusión al uso que se le da a los compuestos de la presente invención y por lo tanto contraría la Decisión 486. En este punto se le aclara a la solicitante, que si lo que realmente pretende reivindicar es***

*un kit de partes, dicho kit de partes debe estar conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. Sin embargo la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes es necesaria para el propósito final. La reivindicación 13 no se relaciona ni a una composición, ni a un "equipo" y mucho menos a un kit de partes porque las características técnicas esenciales no se reconocen con claridad y por lo tanto se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio."*

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 13 actualmente presentada ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente, con base en lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra plenos sustento en la descripción de la solicitud.

4. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD DE PATENTE.**

El señor Examinador aduce que la solicitud de patente en cuestión carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento WO 2010/122038 (D1).

Con respecto a lo anterior y con el ánimo de demostrar que la materia revelada en la presente invención es inventiva frente a las enseñanzas de dicha anterioridad, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- Inicialmente me permito señalar que existen diferencias estructurales marcadas entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en el documento D1:
  - a) El anillo de piperazina en los compuestos de la presente invención se caracteriza porque está sustituido obligatoriamente con al menos un grupo R<sup>5</sup>, toda vez que la variable 'n' representa un número entero entre 1 y 4.

En este sentido, es claro que todos los compuestos específicamente revelados en las Tablas 1 y 2 de la descripción (y que corresponden a las reivindicaciones 8 y 9) se caracterizan porque el anillo de piperazina está sustituido al menos una vez por un grupo alquilo.

Ahora, tal y como puede observar ese Despacho los compuestos químicos revelados en dichas tablas 1 y 2 presentan una actividad efectiva como inhibidores selectivos de la actividad de Btk (ver valores de  $IC_{70}$  ( $\mu M$ ) de CD69 Hu Blood FACS revelados por el solicitante).

Contrario a esto, los compuestos divulgados en el documento D1 se caracterizan porque en caso en que la estructura química comprenda un anillo de piperazina (tal y como ocurre únicamente en los ejemplos I-5 e I-10 de la Tabla 1) dicho anillo de piperazina **no** está sustituido.

- b) La variable  $R^7$  en la fórmula química general de los compuestos de la presente invención representa un anillo tricíclico sustituido seleccionado entre un grupo específico de 29 anillos.

Contrario a lo anterior, las enseñanzas del documento D1 establecen que los compuestos allí divulgados comprenden en esa misma posición, a lo sumo, un anillo bicíclico.

Dichas diferencias estructurales fijas entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en D1 de ninguna manera resultan evidentes para la persona medianamente versada en la materia.

- Sumado a lo anterior, si bien las variables  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en los compuestos de la presente invención se seleccionan independientemente entre H, F, Cl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , y alquilo $C_1-C_3$ , es claro que los compuestos específicamente divulgados en los ejemplos de la invención se caracterizan porque al menos una de dichas variables no corresponde a un átomo de hidrógeno.

Contrario a lo anterior, y tal como lo señala el señor Examinador en su Concepto técnico, aquellos compuestos químicos divulgados en D1 y relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención en realidad se caracterizan porque el anillo fenilo equivalente tan sólo presenta la sustitución equivalente a la variable  $R^4$ , esto es, a un grupo  $-CH_2OH$ .

- Ahora bien, en éste punto considero relevante destacar que luego de llevar a cabo cualquier cambio estructural en un compuesto químico no es posible predecir la actividad biológica del compuesto químico resultante, y para el caso que nos ocupa son claras diferencias estructurales entre los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente en cuestión y aquellos compuestos divulgados en el documento D1, razón por la cual no es posible que para la persona medianamente versada en la materia fuera evidente que los novedosos compuestos de la presente invención se caractericen por presentar una actividad biológica eficaz como inhibidores efectivos de Btk.

En este sentido considero de gran importancia destacar que si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva obtención del producto deseado. A este respecto, por ejemplo, resulta bien conocido por la persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

- Por último considero relevante destacar ante ese Despacho que el análisis realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevos fármacos con actividad inhibitoria de Btk efectiva, es decir, el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

## 5. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, mientras que el documento del arte previo señalado por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera afecta el nivel inventivo de los compuestos químicos revelados por el solicitante.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **163** a **170** del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **10 reivindicaciones** y que reemplaza el documento actualmente presentado.

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

Señor Superintendente,

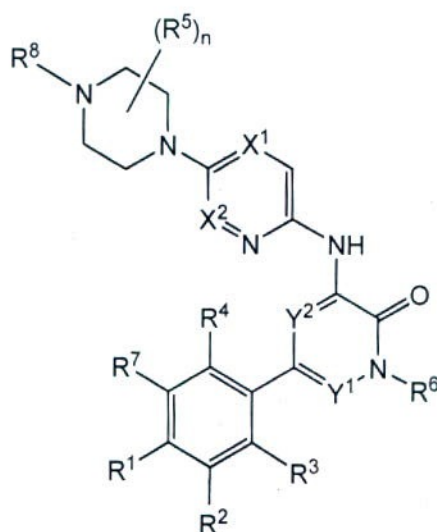


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula I:



o sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, F, Cl, CN, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidin-1-ilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

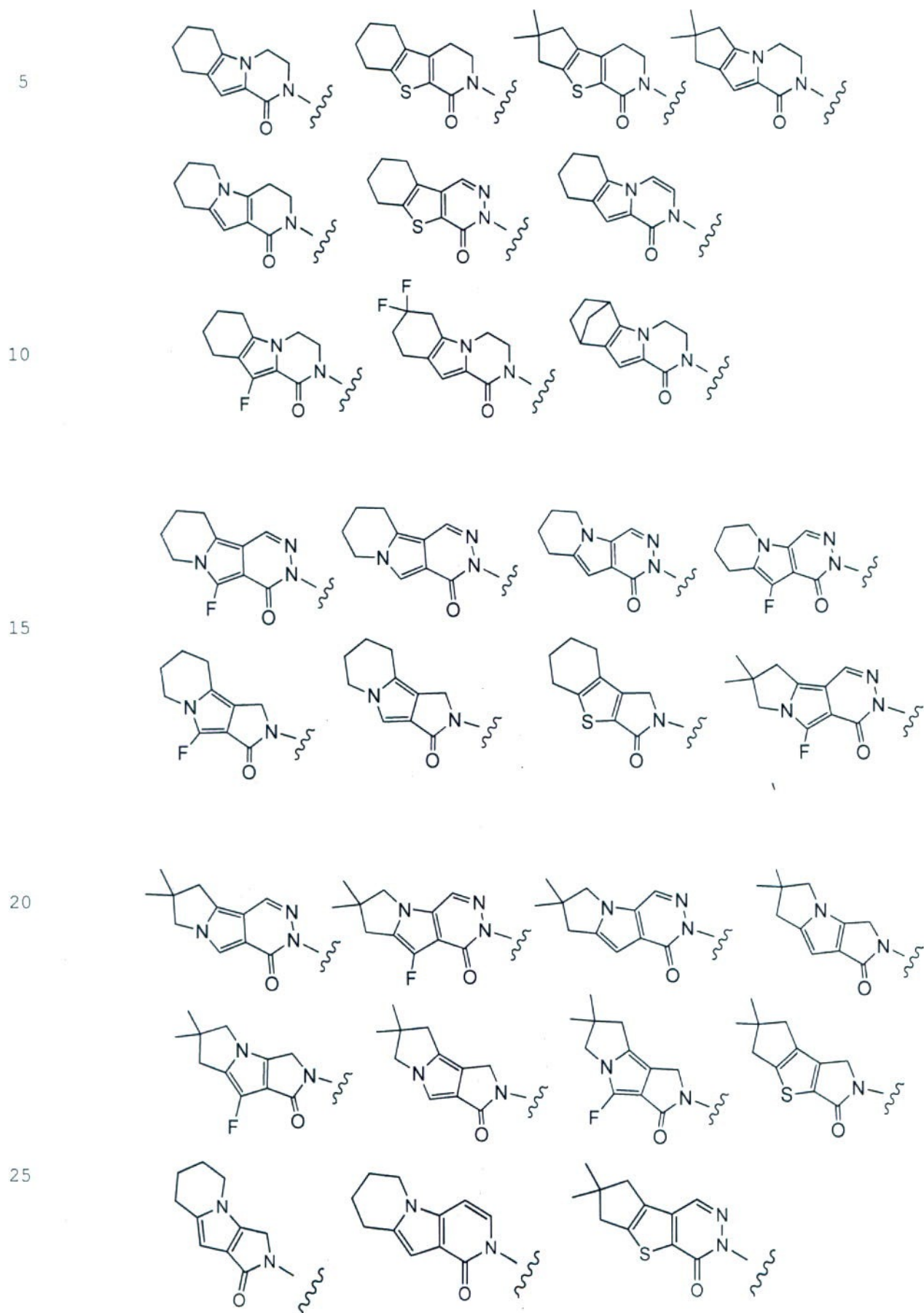
o dos grupos R<sup>5</sup> forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S;

o un grupo R<sup>5</sup> y un grupo R<sup>8</sup> forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S;

n es 1, 2, 3, o 4

R<sup>6</sup> se selecciona de H, F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, y -OH;

R<sup>7</sup> se selecciona de las estructuras:



en donde la línea ondulada indica el sitio de unión;

R<sup>8</sup> se selecciona de -CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, azetidin-3-ilo, oxetan-3-ilo, y morfolin-4-ilo;

5 X<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup> o N, en donde R<sup>9</sup> se selecciona de H, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

X<sup>2</sup> es CR<sup>10</sup> o N, en donde R<sup>10</sup> se selecciona de H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; y

10 Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de CH y N, en donde Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> no son cada uno N.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde X es CR<sup>9</sup>, y R<sup>9</sup> es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde X es N.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde R<sup>2</sup> es F.

20 6. El compuesto de la reivindicación 5 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

25 (S)-2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona;

(S)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona;

5 (2S)-10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-(5-[2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;

10 2-(3-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

15 (S)-2-(3-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

(S)-2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

20 (S)-2-(3-(5-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

25 (R)-2-(3-(5-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

(R)-2-(3-(5-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

5 (S)-2-(3-(5-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

10 2-(5-fluoro-3-(5-(5-(3-(fluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

15 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(9-metil-7-oxa-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

20 (S)-7,7-difluoro-2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

2-(3-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-5-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

25 (R)-2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

2-(3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-5-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

5 3-(5-fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

10 3-(3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-5-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

15 (S)-10-fluoro-2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

3-(3-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-5-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

20 2-(3-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

25 (S)-2-(3-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

(S)-2-(3-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona;

5 2-(5-fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona; y

10 2-(3-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona.

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

15 2-[3-[5-[[5-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

20 2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]fenil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona;

25 Ácido 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-fluoro-6-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]benzoico;

2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-fluoro-N-metil-6-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]benzamida;

5 3-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]fenil]-6,7, 8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona; y

10 3-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]fenil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona.

15 **10.** Una composición farmacéutica comprendida de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.