

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273126- -00003-0000

Fecha: 2015-03-11 16:28:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudé
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincó
Mónica Cuevas
Andrés Alvarad
María C. Calderón
Mauricio Ávi
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mour
Miguel F. Porra
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andra
Sergio Arboles
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sien
Gina A. Ari
Guillermo Pan
Erika Jhisset Suárez
Luis Carlos Longo

Medell

María C. Múnci
Faldie Manro
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil

Gina de Echeor
Jose J. Dangon

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-273.126

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS NOVEDOSOS
COMO INHIBIDORES DE DIACILGLICEROL ACILTRANSFERASA"

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2)
LIMITED

Nuestra Ref.: P2013/000200

RESPUESTA AL OFICIO No. 15356, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 050,

DE FECHA 16 DE DICIEMBRE DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar la solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la nueva Reivindicación 1 se incluyeron las definiciones de los términos "cicloalquilo C₃-C₇" y "heteroarilo", de acuerdo con la página 30, líneas 2 a 9 y página 31, líneas 16 a 23 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, se incluyeron el número y naturaleza de los heteroátomos del sistema de anillo bicíclico que R¹ representa;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en las Reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8 se incluyó la definición de los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 29, líneas 6 a 10;
- el término “arilo” fue limitado a fenilo a lo largo del Capítulo Reivindicatorio, así como “amida” fue reemplazado por -C(O)NR^cR^d, y ácido carboxílico por “-COOH”;
- se eliminaron las Reivindicaciones 9 y 10;
- se incluyó la nueva Reivindicación 9 que reclama un listado de compuestos que corresponde a los compuestos ejemplificados, los cuales encuentran dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1 y encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo desde la página 11, línea 12, hasta la página 20, línea 6;
- la nueva Reivindicación 10 tiene soporte en la antigua Reivindicación 11.

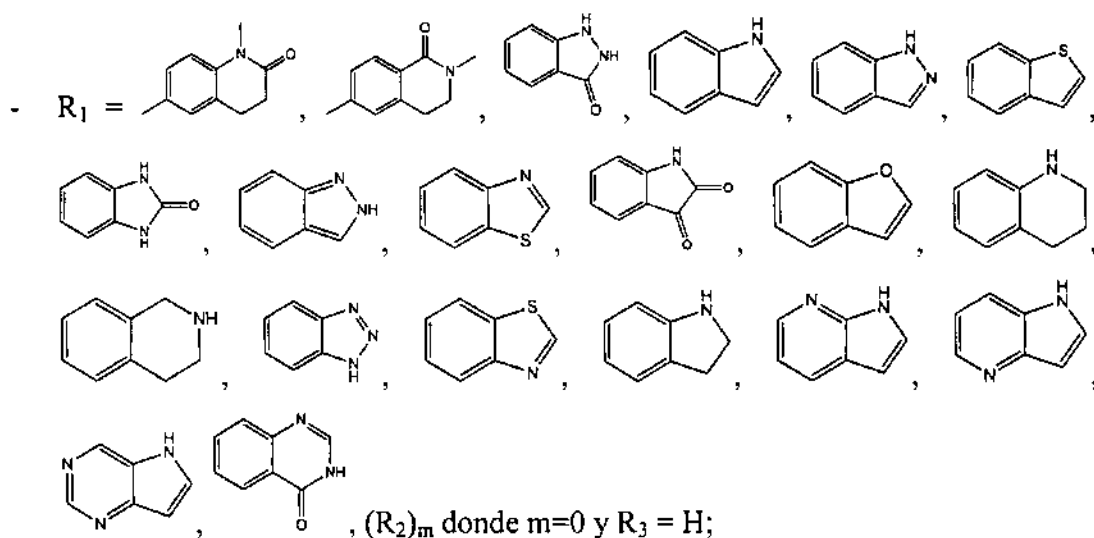
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 10 reclama materia no patentable ya que se refiere a un método de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto la Reivindicación 10 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 no es clara ya que incluye el término “sistema de anillo bicíclico” el cual es impreciso y no permite comprender el alcance de la materia reclamada;
- la Reivindicación 1 no es concisa ya que las definiciones de R₁, R₂ y R₃ son grupos funcionales, que según la Examinadora, no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora sugiere restringir el alcance de la materia reclamada a una generalización razonable de los compuestos que sí han sido sintetizados, es decir, si están sustentados en el Capítulo Descriptivo, en donde



- la Reivindicación 9 no aporta características técnicas diferentes a las de las Reivindicaciones 1-7, por lo que se considera redundante;
- la Reivindicación 11 no es clara pues al tratarse de una composición farmacéutica, es necesario definir componentes de acuerdo con su estructura y no de acuerdo con su función. Además, la Examinadora señala que el término “portador farmacéuticamente aceptable” es inadmisibles, y que la reivindicación debe definir las proporciones o concentraciones de los componentes que la conforman.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial.

Así las cosas, el alcance de la materia reclamada fue drásticamente limitado pues la definición de los radicales R^1 , R^2 y R^3 fueron restringidas a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo. En particular, se incluyeron las definiciones de los términos “cicloalquilo C_3-C_7 ” y “heteroarilo”, así como el número y naturaleza de los heteroátomos que comprende el sistema de anillo bicíclico de R^1 . Teniendo en cuenta lo anterior, “cicloalquilo C_3-C_7 ” solo representará grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y el grupo heteroarilo representa los grupos benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinaxolina, tiazol, o tiofeno.

Adicionalmente, en las nuevas Reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8 se incluyó la definición de los grupos sustituyentes del grupo alquilo C_1-C_6 sustituido: 1 a 3 grupos independientes seleccionados del grupo que consiste de cicloalquil C_3-C_7 no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, $-NR'R''$, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , $-COOH$,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

-COO(metilo), -COO(etilo), y $-C(O)NR^cR^d$, en donde R^c y R^d son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, $-C(O)R^b$, y cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido, en donde R^b es alquilo C_1-C_6 no sustituido, cicloalquil C_3-C_7 , o heterocicilo; y endonde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

Adicionalmente, se remplazó el término “amida” por $-C(O)NR^cR^d$ (pág. 30, líneas 13 a 16 del Capítulo Descriptivo), el término “ácido carboxílico” se reemplazó por $-COOH$ (pág. 29, líneas 9 y 10 del Capítulo Descriptivo), y el término “arilo” fue sustituido por el término “fenilo” (pág. 31, líneas 10 y 11 del Capítulo Descriptivo).

En este punto me permito señalar que tal y como la Examinadora debe saberlo y es conocido en el ámbito de patentes, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Adicionalmente, llamo la atención de la Examinadora sobre las disposiciones de la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC) en donde se establece que “*se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos*”¹ (negrilla y subrayado fuera de texto).

En vista de lo anterior y a la luz de las limitaciones que se incluyeron en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, considero que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada y corresponde a la totalidad del concepto inventivo desarrollado por los inventores, por lo que considero superadas las objeciones de la Examinadora respecto a la falta de concisión y claridad de la materia reclamada.

ii) En relación con la expresión “sistema de anillo bibicílico” que está en la definición de R^1 en la Reivindicación 1, me permito señalar que dicho término es completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia, teniendo en cuenta que de la Reivindicación 1 dicha expresión se entiende que comprende dos ciclos (en tanto es bicíclico), que contiene de 9 a 11 miembros (la fracción bicíclica), y que en el anillo completo se incluyen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que comprende N, O y S.

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

Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes (MAP) determina que “la descripción debe estar escrita en el lenguaje común del campo técnico al cual pertenece la invención”², y en el presente caso, lo anterior se cumple con la expresión “sistema de anillo bibicílico” pues su estructura está definida mediante el número de miembros en el anillo y el número y naturaleza de heteroátomos, y dicha expresión hace parte del lenguaje común del campo técnico químico. Teniendo en cuenta lo anterior, la persona medianamente versada en la materia puede determinar de manera clara el significado y alcance de dicha expresión, con lo que considero superada la objeción de la Examinadora.

iii) La Examinadora también presentó objeciones respecto a la Reivindicación 9, la cual fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial. En su lugar, se incluyó una lista de los compuestos específicos caracterizados por su nombre químico que corresponde a 101 compuestos que encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo, página 11, línea 12, hasta la página 20, línea 6, por lo que también considero superada la objeción de la Examinadora pues dicha lista en la nueva Reivindicación 9 no repite la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 8 anteriores.

iv) En cuanto a la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” y al requerimiento de incluir los ingredientes y concentraciones específicas de las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 11), me permito señalar que dicho término es ampliamente utilizado en el ámbito de las patentes y encuentra soporte y definición en el Capítulo Descriptivo en la pág. 33, líneas 7 a 12.

Adicionalmente, la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto”³ (negrilla y subrayado fuera de texto). La misma Guía de la SIC también establece que si “la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales”⁴ (negrilla y subrayado fuera de texto).

Entendiendo que los compuestos de la presente invención corresponden al objeto de la presente invención y la solución al problema técnico, la patentabilidad de las composiciones que contienen los compuestos de la invención recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de dichos

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 3.2 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.7.3, página 94. 2014.

⁴ Ibídem. Sección 2.6.5.4, página 76. 2014.

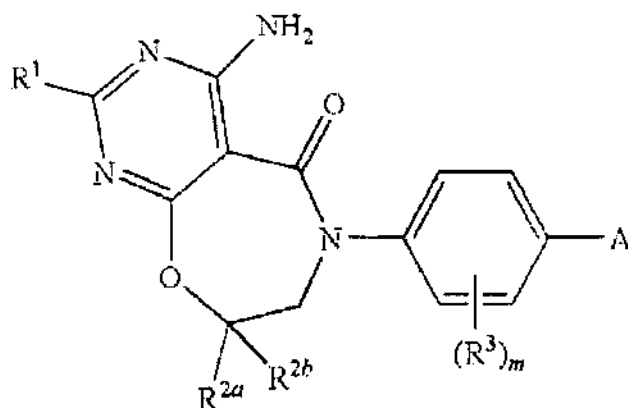
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

compuestos, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. En otros términos, la nueva Reivindicación 10 reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene a los compuestos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación en la que se presente, por lo que considero superada la objeción relacionada con dicha reivindicación.

En vista de todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la solicitud de patente US2010/204119 (D1), la cual describe inhibidores de DGAT-1 derivados de 4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)fenilo, útiles en el tratamiento de la resistencia a la insulina y leptina, cuya fórmula se muestra a continuación:



Para la Examinadora la única diferencia entre la presente invención y D1 consiste en el sustituyente que se encuentra sobre el grupo -NH del núcleo de oxazepina, ya que en los compuestos aquí reclamados éste corresponde a un grupo biciclo heteroaromático (R^1), en los que A es un anillo de 5 miembros, mientras que en D1 éste corresponde a un grupo fenilo sustituido.

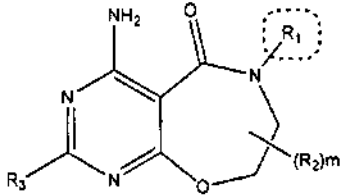
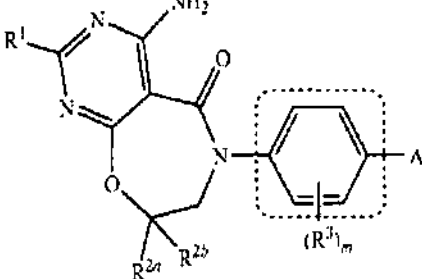
Sin embargo, no hay evidencia de un efecto técnico inesperado al reemplazar un anillo fenilo sustituido por un anillo heteroaromático. Los datos de la actividad de los compuestos de la presente invención presentan un valor de IC_{50} menor a $10\mu M$ y los descritos en D1 presentan valores menores o iguales a $100nM$; específicamente el compuesto 1S, el cual es estructuralmente el más cercano a la presente solicitud, presenta un valor IC_{50} menor a $10.7nM$.

Finalmente la Examinadora señala que la sustitución de un grupo aromático por uno heteroaromático es una estrategia usada comúnmente para la modificación y diseño de compuestos con actividad farmacológica, y cuyos ejemplos se pueden encontrar en documentos como Moreira et al.⁵ en donde se realizan estas modificaciones en relación de bioisosterismo que presentan los anillos heteroaromáticos con el grupo fenilo.

La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría sustituido el anillo fenilo de los compuestos de D1 por un anillo heteroaromático, de acuerdo con lo divulgado en Moreira *et al*, como estrategia para obtener compuestos alternativos a los de D1 que posean actividad como inhibidores de DGAT-1, llegando así al objeto de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas sobre en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en particular, sobre las limitaciones de las reivindicaciones como fueron descritas anteriormente.

Ahora bien, respecto al arte previo, me permito señalar que D1 divulga de manera general derivados de 4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)fenilo los cuales son activos como inhibidores de DGAT-1. Así, D1 difiere de la presente invención en que los compuestos allí divulgados comprenden un grupo carbocíclico unido al átomo de nitrógeno del núcleo de oxazepina, mientras que la presente invención presenta un grupo heterocíclico unido al mismo núcleo, tal y como se muestra a continuación:

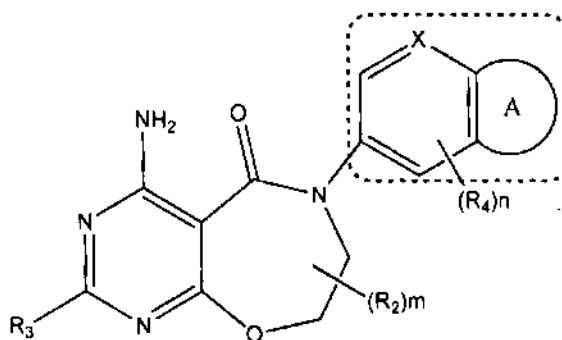
Presente Invención	D1
 en donde R¹ es un sistema de anillo bicíclico que contiene 9 a 11 miembros del anillo incluyendo 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, O y S	

De forma particular, la Fórmula (I)(A) de la Reivindicación 2 hace más claro el componente heterobicíclico fusionado que sustituye al núcleo oxazepina en la presente invención:

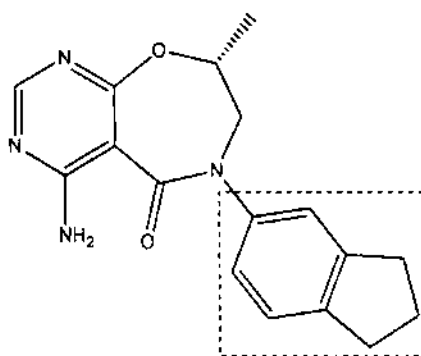
⁵ Moreira Lima, L. y Barreiro, E. J. (2005). Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. *Current Medicinal Chemistry*, 12(1), 23-49. doi: 10.2174/0929867053363540.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



en donde A es anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces sustituido por 1 a 3 sustituyentes. Contrario a lo reclamado en la presente invención, D1, y en particular el compuesto 1S, que fue denominado por la Examinadora como el compuesto más cercano a la presente invención, ilustra un **fenilo fusionado con un grupo ciclopentano**:



Ejemplo 1S de D1

Como se resalta en la estructura anterior, el Ejemplo 1S de D1 tiene un sustituyente **carbocíclico fusionado**, y no un sustituyente **heterobícíclico fusionado** como R¹ en los compuestos de la presente invención.

Es importante llamar la atención sobre el hecho que el único ejemplo de los 44 ejemplos ilustrados en D1 que presenta un anillo carbocíclico fusionado en su estructura es el Compuesto 1S mostrado anteriormente. Esto es, la mayoría de los Ejemplos de D1 (43 compuestos de 44 totales) muestran diferentes sustituciones sobre el grupo fenilo que no corresponden ni siquiera a un grupo carbocíclico fusionado. Se puede concluir de lo anterior que D1 no sugiere derivados de 4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona que presenten un grupo carbocíclico fusionado en la posición 6 pues solamente un ejemplo muestra ese patrón de sustitución, y mucho menos un grupo heterobíciclico en la misma posición como el que aquí se reclama.

En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a modificar los compuestos de D1 para incluir grupos heterobícíclicos en la posición 6 del núcleo de oxazepina como R¹ en la Reivindicación 1, y mucho menos a sustituir dicho grupo por cualquiera

de los grupos alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , halo, $-C(O)NR^cR^d$, $-COOH$ o $-C(O)R_a$, para llegar así inequívocamente a la materia reivindicada actualmente.

De hecho, si la persona medianamente versada en la materia hubiese seguido las enseñanzas de D1 y de la mayoría de sus ejemplos (43 de 44 ejemplos), habría producido compuestos de núcleo oxazepina sustituido en la posición 6 con un grupo fenilo sustituido y no con un grupo carbocíclico fusionado. De hecho, vale la pena preguntarse ¿por qué la persona medianamente versada en la materia habría seguido las enseñanzas de un solo ejemplo (Ejemplo 1S) cuando otros 43 ejemplos diferentes enseñan características estructurales diferentes?

Ahora bien, tomando como cierto que dicha persona eventualmente habría tomado dicho ejemplo (el Ejemplo 1S) como punto de partida para su desarrollo, aunque las probabilidades de que eso ocurra son bajas teniendo en cuenta los otros ejemplos, dicha persona habría tenido que modificar de la estructura del compuesto del Ejemplo 1S el anillo carbocíclico fusionado y reemplazarlo por un grupo heterobícíclico sin más enseñanzas que aquellas proporcionadas por un documento que habla sobre bioisosterismo. Lo anterior corresponde al argumento de la Examinadora que falla al establecer por qué dicha persona habría tomado como base de la presente invención el compuesto del Ejemplo 1S y por qué dicha persona, entre todas las modificaciones que podría hacer, habría cambiado específicamente el grupo carbocíclico por uno heterobícíclico.

En este sentido, y en relación con los argumentos que la Examinadora sobre el bioisosterismo, vale la pena señalar que dicho documento no motiva de una forma específica a la persona medianamente versada en la materia a sustituir un anillo de fenil fusionado con ciclopentano por un heterobíciclo que presenta 9 a 11 miembros y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El documento citado por la Examinadora es muy general para generar de forma específica una motivación para llegar directamente al objeto reclamado.

Teniendo en cuenta lo anterior, pareciera que la Examinadora no se retrotrae al momento en el que la presente invención fue realizada y basa sus objeciones en un análisis parcializado o en retrospectiva de la invención. La Examinadora toma como enseñanza más importante de D1 el Compuesto 1S, pero únicamente porque ya conoce las características estructurales de la invención aquí reivindicada. De otra manera, y si efectivamente la Examinadora no se viera influenciada por el conocimiento que ya tiene de la invención, como lo proscribe la misma Guía de la SIC *"Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene*

de la Invención que se está evaluando”⁶ y “el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante”⁷ (subrayado fuera de texto), podría concluir que la enseñanza principal de D1 es derivados de oxazepina que presentan en la posición 6 un grupo fenilo sustituido, de acuerdo con 43 de los 44 ejemplos de dicho documento.

No contenta con lo anterior, la Examinadora además sustenta su posición parcializada encontrando en el arte previo un documento que proporcione la enseñanza faltante de D1, como si se tratara de armar un rompecabezas, y cita el documento Moreira et al en un pie de página. Sin embargo, dicho documento no soluciona el hecho que la mayoría de los ejemplos de D1 enseñan una estructura diferente a la del Compuesto 1S allí divulgado, por lo que tampoco ayuda a concluir por qué dicha persona no se iría con las enseñanzas de 43 ejemplos, sino de un único ejemplo estructuralmente diferente al resto de los ejemplos. Lo anterior se encuentra de acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC, que respecto a los documentos o enseñanzas adicionales establece que *“en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”⁸ (subrayado y negrilla fuera de texto).*

Sin embargo, y como la Examinadora debe saberlo, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues los compuestos de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el presente caso, el hecho de que exista la posibilidad remota de que al combinar D1 y Moreira et al se llegue a los compuestos reclamados, la pregunta que se debe responder es si dicha persona lo habría hecho motivada y conducida inequívocamente por dichos documentos. El hecho es que las enseñanzas de D1 no conducen siquiera a compuestos derivados de oxazepina sustituidos

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, p. 131.

⁷ Ibídem, p. 138.

⁸ Ibídem, p. 133 y 34.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

en posición 6 con un grupo carbocíclico fusionado, y mucho menos a uno heterobíciclo, y las falencias de D1 no son superadas al incorporar Moreira *et al.* al análisis, por lo que se puede concluir que a partir de D1 y Moreira *et al.* no se llega de manera obvia e inequívoca a los compuestos de la presente invención.

iii) Finalmente, me permito llamar la atención a la Examinadora en cuanto el Manual Andino de Patentes (MAP), señala que, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁹. En el presente caso, ni siquiera es necesario proporcionar datos demostrando efectos inesperados y comparados con el arte previo, ya que la presente invención presenta una estructura inesperada a la luz del arte previo citado (como se demostró anteriormente).

En otras palabras, el hecho que una diferencia estructural y química tan drástica como no seguir las enseñanzas de D1 y sustituir una oxazepina con un grupo heterobíclico como resultado compuestos que son activos sobre la diacilglicerol aciltransferasa DGA-1 es completamente sorprendente e inesperado, pues, como la persona versada debe saberlo, no es igual tener un carbobíciclo a un heterobíciclo en una molécula al momento de su actividad farmacológica, como aquellas de D1 y la presente invención.

Además, la Guía de la SIC establece claramente que “si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”¹⁰ (subrayado y negrilla fuera de texto). Evidentemente, la dicha persona medianamente versada en la materia necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir los compuestos reivindicados. Teniendo en cuenta lo anterior, el arte previo citado no afecta al nivel inventivo de la materia aquí reivindicada.

⁹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹⁰ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



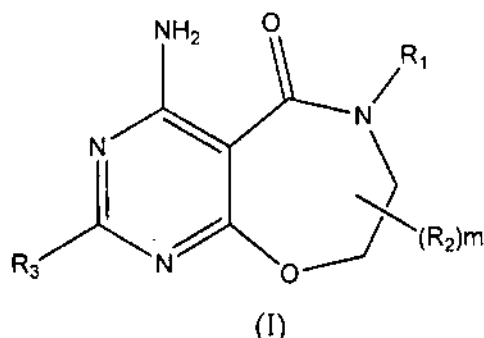
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXOS: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

R_1 es un sistema de anillo bicíclico que contiene 9 a 11 miembros del anillo incluyendo 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde dicho sistema de anillo bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , halo, hidroxilo, oxo, $-C(O)NR^cR^d$, $-COOH$, $-C(O)R_a$, $-SO_2R_a$, fenilalquilo, $-(alquil\ C_1-C_3)feniloxi$, fenilo, heteroarilo y alcoxi C_1-C_4 ;

en donde cada R_a es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido o cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido;

cada R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, halo, hidroxilo, $-C(O)NR^cR^d$, $-COOH$ o alcoxi C_1-C_4 ; y

m es 0-2;

en donde cualquiera de dicho cicloalquilo C_3-C_7 se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

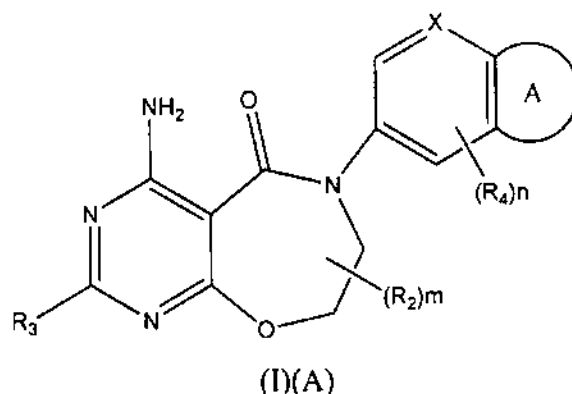
en donde cualquiera de dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinaxolina, tiazol, y tiofeno;

en donde cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, $-NR'R''$, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , $-COOH$, $-COO(metilo)$, $-COO(etilo)$, y $-C(O)NR^cR^d$, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, $-C(O)R^b$, y cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido, en donde R^b es alquilo C_1-C_6 no sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, que está representado por la Fórmula (I)(A)



en donde

A es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, halo, hidroxilo, oxo, -C(O)NR^cR^d, -COOH, -C(O)R_a, -SO₂R_a, fenilalquilo, -(alquilo de C₁-C₃)feniloxi, fenil, heteroarilo y alcoxi de C₁-C₄,

en donde cada R_a es independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido;

cada R₂ y R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, halo, hidroxilo, -C(O)NR^cR^d, -COOH o alcoxi C₁-C₄;

R₄ es halo o alcoxi;

X es N o CH;

m es 0-2; y

n es 0-2;

en donde cualquiera de dicho alquil C₁-C₆ está sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, -NR'R'', ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -COOH, -COO(metilo), -COO(etilo), y -C(O)NR^cR^d, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R^b, y cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, en donde R^b es alquilo C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, en donde A es un anillo heterocíclico de 5 miembros, que puede contener 1 o 2 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, halo, hidroxilo, oxo, -C(O)NR^cR^d, -COOH, -C(O)R_a, -SO₂R_a, fenilalquilo, -(alquilo C₁-C₃)feniloxi, fenilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₄;

en donde cada R_a es independientemente alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo de C₃-C₇ no sustituido;

en donde cualquiera de dicho alquil C₁-C₆ está sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, -NR'R'', ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -COOH, -COO(metilo), -COO(etilo), y -C(O)NR^cR^d, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R^b, y cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, en donde R^b es alquil C₁-C₆ no sustituido, cicloalquil C₃-C₇, o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, en donde

A es un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener 1 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, halo, hidroxilo, oxo, -C(O)NR^cR^d, -COOH, -C(O)R_a, -SO₂R_a, fenilalquilo, -(alquilo C₁-C₃)feniloxi, fenilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₄,

en donde cada R_a es independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido;

en donde cualquiera de dicho alquil C₁-C₆ es sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste de cicloalquil de C₃-C₇ no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, -NR'R'', ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₄, -COOH, -COO(metilo), -COO(etilo), y -C(O)NR^cR^d, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R^b, y cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, en donde R^b es alquil de C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en donde

m es 0;

n es 0;

R₃ es hidrógeno; y

X es N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en donde

m es 0;

n es 0;

R₃ es hidrógeno; y

X es CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde

m es 0;

R₃ es hidrógeno;

R₁ es un sistema de anillo bicíclico seleccionado de grupo que consiste en tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolilo, dihydroindolilo, indazolilo, dihydroindazolilo, benzotiofenilo, benzodiazolilo, dihydrobenzodiazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihydroquinazolinilo, y pirrolopirimidinilo;

en donde dicho sistema de anillo bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, halo, hidroxilo, oxo, $\text{-C(O)NR}^c\text{R}^d$, -COOH , -C(O)R_a , $\text{-SO}_2\text{R}_a$, fenilalquilo, $\text{-(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)feniloxi}$, fenilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₄;

en donde cada R_a es independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido;

en donde cualquiera de dicho alquil C₁-C₆ es sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de cicloalquil C₃-C₇ no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, $\text{-NR}^c\text{R}^d$, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -COOH , -COO(metilo) , -COO(etilo) , y $\text{-C(O)NR}^c\text{R}^d$, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R^b , y cicloalquil C₃-C₇ no sustituido, en donde R^b es alquilo C₁-C₆ no sustituido, cicloalquil C₃-C₇, o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 7, en donde:

R₁ es un sistema de anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en

tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, dihidroindazolilo, y pirrolopiridinilo;

en donde dicho sistema de anillo bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, halo, hidroxilo, oxo, -C(O)NR^cR^d, -COOH, -C(O)R_a, -SO₂R_a, fenilalquil, -(alquilo C₁-C₃)fenilo, fenilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₄, en donde cada R_a es independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido;

en donde cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ es sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciclo alquilo C₃-C₇ no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, -NR'R'', ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -COOH, -COO(metilo), -COO(etilo), y -C(O)NR^cR^d, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R^b, y cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido, en donde R^b es alquilo C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclilo; y

en donde cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)acético;

acetato 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il) de etilo;

ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)acético;

acetato 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il) de etilo;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-benzil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-benzil-1-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-benzotiofen-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1,3-dipropil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona;

4-amino-6-(2-propil-2H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1,3-benzotiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indole-2,3-diona;

4-amino-6-(1-benzofuran-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-(2,2-difluoroetil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

6-amino-4-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(2-propil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-ciclopropil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

ácido 3-(5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1H-indol-1-il)propanoico;

4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(pentan-3-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[2-(benziloxi)etil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-benzil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-metanesulfonil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-ciclopropil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

ácido 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1H-indole-2-carboxílico;

4-amino-6-[1-propil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-propil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-[1-fenil-3-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3-benzil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;
6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;
4-amino-6-(1-benzil-6-fluoro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-{5-propil-5H-pirrol-3-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
4-amino-6-(1-propil-1H-pirrol-3-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
4-amino-6-(1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona; and
4-amino-6-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
