



No. 15-123397- -00003-0000

Fecha: 2015-10-02 13:52:58

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR

Tra: 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act: 412 REPOSPRESRECU

Folios: 32

U

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 412

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 15-123.397.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, y domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **50199** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 18 de Agosto de 2015 y notificada por fijación en lista el 25 de Agosto de 2015, por medio de la cual se deniega el privilegio de patente de invención solicitado para la solicitud divisional contenida en el expediente de la referencia.

## **I. FUNDAMENTOS DE DERECHO**

Como fundamento de mi recurso, me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **50199** establece que la solicitud de patente divisional en cuestión ha sido negada debido a:

*"Que la materia contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 15-123397-00000-0000, corresponde a aquella presentada en los capítulos reivindicatorios de la solicitud parental con radicado bajo el número 14-090476-00002-0000, la cual ya había sido evaluada en (...) El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No 14-090476-00002-0000 mediante examen de fondo comunicado a través del Oficio 238, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 20 de enero de 2015 (...)"*

Frente a lo anterior, en la Resolución impugnada este Despacho reconoce que:

*"La sociedad F. Hoffmann-La Roche AG, mediante escrito radicado bajo el N° 14-090476-00007-0000 el 29 de mayo de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo, Oficio 823 (...)"*.

Sin embargo, este Despacho traslada las objeciones frente al Nivel Inventivo de la solicitud parental radicada bajo el No. 14-090.476 y reitera que las reivindicaciones 1 a 20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo, argumentando básicamente que:

*"(...) la persona del oficio normalmente versada en la materia, formaría un ciclo como lo sugiere el documento D2 en el compuesto divulgado en el documento D1 con la expectativa de obtener compuestos alternativos inhibidores de BTK para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud (...) Por lo cual se considera obvia (...)".*

Además, el señor Examinador recalca que:

*"(...) no se acepta la reivindicación 21 visible en el escrito radicado bajo el No 15-123397-0000-0000, por cuanto aunque se encabeza como un "kit", se hace referencia al tratamiento de una afección y se incluye como característica las instrucciones de uso, las cuales hacen referencia a un método de tratamiento. El kit reclamado en la reivindicación 21, es un método para el tratamiento de una afección mediada por tirosina quinasa de Bruton, el cual no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 lit. d) de la referida Decisión 486 (...)".*

Frente a las anteriores consideraciones, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que los específicos compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona con actividad inhibitoria de la BTK de ninguna manera habrían podido ser predichos u obtenidos de manera evidente por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

Asimismo, se demostrará que tal rechazo de la solicitud divisional por parte de ese Despacho, va en contravía del derecho constitucional al debido proceso, toda vez que no se le dio la oportunidad al solicitante de la divisional en cuestión de tener un trámite independiente como cualquier usuario del sistema de Propiedad intelectual en Colombia, y que su solicitud tuviera un concepto técnico como resultado del estudio de fondo independiente por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio.

1. **MODIFICACIONES AL CAPITULO REINVIDICATORIO.**

Inicialmente y en razón de defender la patentabilidad de la presente solicitud divisional denegada, me permito manifestar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado únicamente por **una nueva reivindicación 1**, en la cual se definen compuestos específicos derivados de la Fórmula I que encuentran sustento en los Ejemplos de las Tablas 1 y 2 de las páginas 33 a 80 de la memoria descriptiva. Frente a lo anterior, me permito señalar que dicha modificación cumple con el propósito de restringir significativamente el alcance de la materia reclamada y así permitir una mayor diferenciación de la invención de la solicitud divisional denegada con el estado del arte previo.

Por lo tanto, el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 1 reivindicación**, la cual no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud original y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción. Con lo anterior, me permito reiterar que dicho capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

2. **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA.**

Ahora, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud divisional de patente negada.

En vista del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la solicitud divisional que aquí se estudia reclama de manera específica y exclusiva compuestos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona con una sorprendente actividad inhibitoria de la BTK (*Ver resultados de los ensayos de inhibición de BTK de acuerdo con los métodos de la presente invención en las Tablas 1 y 2*).

Con relación a las características esenciales de los compuestos reclamados, me permito resaltar ante ese Despacho que su caracterización cumple con los requerimientos necesarios para definir las características técnicas de un compuesto químico. En este sentido, la nueva reivindicación 1 presenta compuestos con grupos funcionales específicos que definen de manera particular los sustituyentes de la fórmula I, y por lo tanto, no sólo presenta claramente las características técnicas estructurales de los compuestos reclamados sino que también restringe considerablemente el alcance del objeto reclamado.

En conexión con lo anterior, es preciso señalar que tal restricción corresponde a una limitación significativa del alcance de los 240 compuestos de las Tablas 1 y 2, con el detalle que: a) se eliminan los 14 compuestos de la reivindicación 7 de la solicitud parental No. 14-090.476 (*Incluida en el radicado No. 14-090476-00009-0000*) y b) se excluyen además 5 compuestos que, si bien no fueron directamente reivindicados por el pliego reivindicatorio de la solicitud parental, sí caben en el alcance de dicha solicitud. Así las cosas, me permito señalar que la materia de la solicitud de patente divisional rechazada no corresponde a la misma materia presentada en el capítulo reivindicatorio de fecha 2 de Junio de 2015 para la solicitud parental de patente 14-090.476.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito resaltar ante ese Despacho que los compuestos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona constituyen novedosos compuestos con una alta actividad inhibitoria de la BTK, lo que los convierte en potenciales componentes de productos medicinales y terapéuticos. Dichas características técnicas esenciales de los particulares compuestos se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud, particularmente en los ejemplos realizados.

### 3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO.

Ahora, habiendo resaltado el alcance del nuevo capítulo reivindicatorio presentado de la solicitud divisional en cuestión, me permito manifestar ante ese Despacho que los específicos compuestos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona, en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **US 2009/0082330 (D1)** y **US 2010/0273768 (D2)**, siendo D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo puesto que, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría derivar de manera evidente el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Ante al anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la nueva reivindicación 1 reclama compuestos específicos derivados de la fórmula I, los cuales no se pueden obtener de manera evidente a partir de los documentos D1 y D2. En realidad, **las enseñanzas de dichos documentos, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona con todos y cada uno de los particulares grupos funcionales de sus estructuras, tal y como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.**

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dichas anterioridades.

**3.1. Las diferencias estructurales existentes entre los particulares compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en el documento D1 no son evidentes para la persona medianamente versada en la materia**

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador en la Resolución aquí impugnada, el documento D1 divulga novedosos compuestos de fórmula I que inhiben la actividad de BTK. Específicamente, dicho documento reclama compuestos derivados de amidas, los cuales comparten algunas semejanzas estructurales con los compuestos particulares de la presente invención.

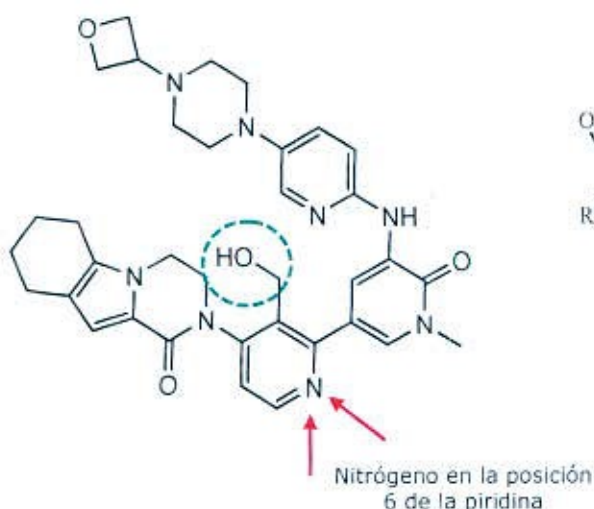
Sin embargo, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de D1, **me permito manifestar que los compuestos de tal documento no sólo difieren en los grupos funcionales definidos para la posición del sustituyente R<sub>7</sub>, sino también presentan otras relevantes diferencias estructurales relacionadas con la naturaleza de los sustituyentes en la fórmula I de D1.**

En primer lugar, y en comparación con los compuestos la fórmula I de D1, el heteroarilo enlazado al anillo central de piridona de los compuestos de las invenciones es estructuralmente diferente al mismo heteroarilo en los compuestos de D1. Tomando como referencia inicial (*posición 1*) el carbono donde se enlaza el heteroarilo al anillo de piridona central, los compuestos de D1 exhiben el sustituyente X en la posición 2, el sustituyente Y en la posición 4 y el sustituyente Z en la posición 5. Por su parte, el mismo heteroarilo de los compuestos de la presente invención puede tener un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en las posiciones 4, 5 y 6, con la condición que al menos una o dos de dichas posiciones son N.

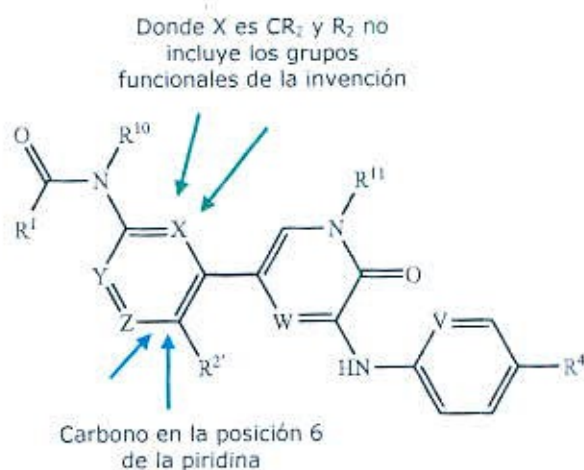
En este sentido, es claro que, en la posición 6 de dicho heteroarilo, los compuestos de la invención pueden tener un nitrógeno (*ver flechas rojas*) mientras que los compuestos de D1 están limitados a un átomo de carbono (*ver flechas azules*). Así las cosas, la fórmula de D1 no puede ser útil para sugerir el remplazo de un átomo de carbono por uno de nitrógeno en la posición 6 de dicho heteroarilo, y así obtener, por ejemplo, el compuesto 104 reclamado.

A su vez, es preciso resaltar que, el sustituyente X en la posición 2 del heteroarilo de los compuestos de D1 está definido como N o CR<sub>2</sub>, donde R<sub>2</sub> se selecciona de H, CH<sub>3</sub>, F, Cl, CN, OCH<sub>3</sub> y OH (*ver flechas verdes*). En la misma posición, el heteroarilo de los compuestos de la invención tiene un CR<sub>4</sub>, donde R<sub>4</sub> -según la lista específica de

compuestos de las Tablas 1 y 2- puede ser CH<sub>2</sub>OH, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub> o (*ver círculo verde*). De lo anterior, entonces es claro que en tal posición -cuando el átomo es carbono- D1 no sugiere ninguno de los posibles grupos funcionales que se encuentran en los compuestos particulares de la invención:

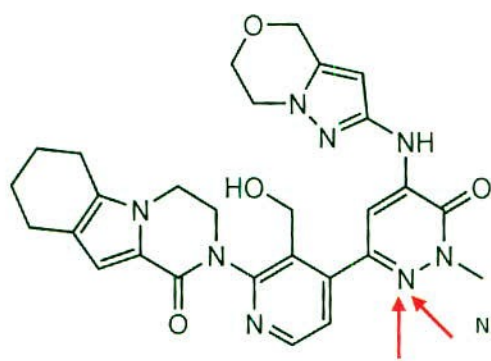


**Compuesto 104 de la invención**



**Fórmula I de D1**

Ahora bien, la piridona del núcleo central de los compuestos de D1, se encuentra sustituida en la posición 4' por el sustituyente W, el cual se define como nitrógeno o CH. Por su parte, la misma piridona de los compuestos de la invención, se encuentra sustituida en las posiciones 2' y 4' por los sustituyentes Y<sub>1</sub> y Y<sub>2</sub>, respectivamente, donde Y<sub>1</sub> y Y<sub>2</sub> pueden ser CH y N también. Sin embargo, de tales sustituyentes, es evidente que D1 no proporciona información alguna sobre la sustitución de un átomo de carbono (*ver flechas azules*) por uno de nitrógeno (*ver flechas rojas*) en la posición 2' de la piridona. Entonces, D1 no da la enseñanza suficiente para poder obtener al menos 15 compuestos de la invención que tienen en dicha posición un átomo de nitrógeno en vez de uno de carbono:



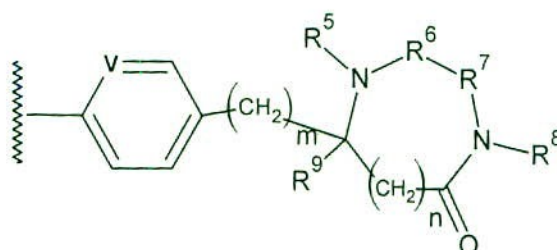
Compuesto 132 de la invención



Fórmula I de D1

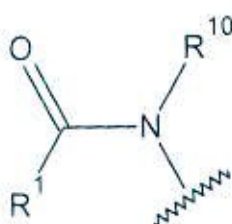
Aunado a lo anterior, tanto los compuestos de la invención como los de D1 tienen una amina unida a la piridona de la estructura central en la posición 5'. En ambas estructuras, donde dicha amina sirve para enlazar una porción estructural relevante al núcleo central de los compuestos.

Para los compuestos de la invención, dicha porción corresponde a uno de los más de 95 grupos funcionales definidos particularmente en dicha posición (*posición del sustituyente  $R_5$  en la fórmula I*). Por su parte, para los compuestos de D1, dicha porción tiene la estructura



Al comparar las anteriores porciones, se encuentra que de las más de 95 opciones de grupos funcionales para los compuestos de la invención, sólo 5 incluyen en su estructura un grupo carbonilo. Sin embargo, ninguno de dichos grupos funcionales consta de un anillo de 7 miembros unido al heteroarilo a través de una unidad de CH<sub>2</sub> que se puede repetir  $m$  veces –como es el caso de los compuestos de D1. Así las cosas, es claro que D1 tampoco tiene las enseñanzas suficientes para sugerir una estructura que sea idéntica a los grupos funcionales que se encuentran en la posición discutida en los compuestos de la invención.

Finalmente, y de acuerdo con lo que señala el señor Examinador en la Resolución aquí impugnada, los específicos compuestos de la invención también se diferencian de aquellos de D1 en los grupos funcionales que ocupan lo posición del sustituyente  $R_7$  de la fórmula I. En este sentido, los compuestos de la presente invención tienen un tipo de los 14 grupos funcionales particulares unidos en la posición 3 del heteroarilo de la estructura central (*tomando como posición 1 el carbón donde se une a la piridona*) mientras que los compuestos de D2 tienen en la misma posición la siguiente estructura:



Al comparar los grupos funcionales en tal posición y la anterior estructura de D1, también es claro que ninguno de los 14 grupos funcionales comparte características estructurales con tal porción. Si bien dichos grupos pueden incluir un grupo carbonilo unido a la piperazina que se encuentra en tales estructuras, todos ellos comparten un núcleo central que consta de tres estructuras cíclicas fusionadas. Así las cosas, es claro que las estructuras resultantes de D1 en dicha posición 3 del heteroarilo no sirven para sugerir o derivar los mismos grupos funcionales particulares que se encuentran en la posición del sustituyente  $R_7$  de los compuestos de la invención.

En vista de las anteriores diferencias, es evidente que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos de modificaciones *-que a su vez son complejas-* a las moléculas del documento D1, para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. En este sentido, **dicho documento no brinda ninguna sugerencia acerca de que estas modificaciones deben realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos alternativos y adecuados para la inhibición de BTK.**

En este punto, considero oportuno resaltar que el simple cambio de un átomo de carbono por uno de nitrógeno, por ejemplo en el anillo de piridona, o el remplazo de la porción correspondiente al sustituyente  $R_7$  no son acciones suficientes para obtener de manera evidente los compuestos de la solicitud denegada. Al revisar las definiciones de los sustituyentes en el capítulo reivindicatorio de D1, es claro que la persona versada en la materia se vería en dificultad de escoger los sustituyentes específicos de la invención y seleccionar los que son idénticos a los reclamados, dado que la información sobre dichos grupos funcionales es insuficiente en D1.

Es más, al revisar las específicas estructuras de los compuestos reclamados en D1, tampoco se encuentra motivación suficiente para obtener los 221 compuestos de la presente solicitud, dado que no existe tan sólo un compuesto en D1 que reúna en su estructura todos los grupos funcionales que se encuentran exclusivamente definidos para los compuestos reclamados. Es así como, en ninguna otra parte del documento D1 -ni del documento D2 como se verá a continuación-, existe enseñanza alguna sobre, por ejemplo, la totalidad de los 14 grupos funcionales que se encuentran en la posición  $R_7$  o de los 95 grupos funcionales de la posición  $R_5$  de la estructura de los compuestos de la invención.

Consecuente, me permito reiterar que sustituir una porción para formar un ciclo en los compuestos de D1, tal y como señala el señor Examinador en la Resolución aquí impugnada, no llevaría a la obtención de los compuestos específicamente reclamados. Por otro lado, si dicha sustitución de dicha porción se llevara a cabo, **los compuestos resultantes todavía serían diferentes a los aquí reclamados ya que aún carecerían de otros grupos funcionales y/o heteroátomos de los compuestos que se reclaman con el nuevo capítulo reivindicatorio.**

**3.2. Las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en el documento D2 tampoco son evidentes para la persona medianamente versada en la materia**

Ahora bien, me permito reiterar que los compuestos de la presente invención tampoco pueden ser obtenidos de manera obvia a partir de las enseñanzas del documento D2, el cual –de acuerdo a la Resolución aquí impugnada– divulga novedosos compuestos derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona, 6-fenil-1H-piridazin-3-ona y 5-fenil-1H-pirazin-2-ona, que son útiles en la inhibición de BTK, y por lo tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a actividad excesiva de BTK.

Frente a la afirmación del señor Examinador, de acuerdo con la cual

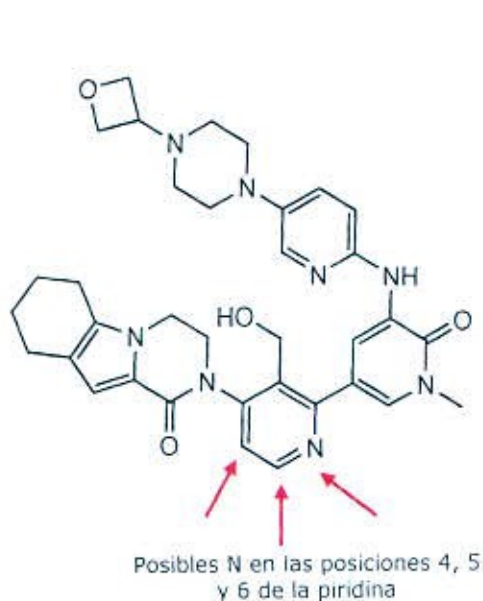
*"(...) el documento D2 revela compuestos con actividad inhibitoria de BTK en los que se forma un ciclo entre el nitrógeno del grupo amida y el ciclo adyacente",*

Considero de gran importancia destacar ante ese Despacho que, si bien los compuestos del documento D2 presentan actividad inhibitoria de BTK e incluyen una posible estructura cíclica que une el nitrógeno del grupo amida con el ciclo adyacente, dichos compuestos tiene un patrón de sustitución completamente diferente al de los compuestos particulares de la nueva reivindicación 1 de la presente invención.

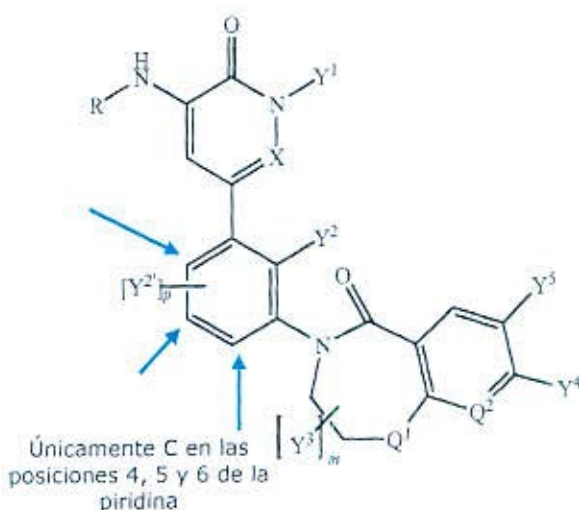
De acuerdo con la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dicho documento, me permito resaltar que no existe razón alguna que motive a la persona versada en la materia a obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D2. A pesar de que dichos compuestos comprenden una porción de su estructura que es similar a la de los particulares compuestos de la presente invención, **es evidente que también existen varias diferencias estructurales significativas entre los compuestos específicos de la nueva reivindicación 1 de la presente invención y los compuestos del documento D2**, las cuales se describen a continuación:

En primer lugar, y tomando de nuevo como referencia (*posición 1*) el carbono donde se hace la unión del arilo o heteroarilo con la piridona del núcleo central, los compuestos de D2 tienen en las posiciones 4, 5 y 6 exclusivamente átomos de carbono mientras que los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en las posiciones 4, 5 y 6, con la condición que, de los 3, al menos uno o dos átomos en dichas posiciones son N.

En este sentido, es claro que, en las posiciones 4, 5 y 6 de dicho heteroarilo, los compuestos de la invención pueden tener un nitrógeno (*ver flechas rojas*) mientras que los compuestos de D2 están limitados a átomos carbono (*ver flechas azules*). Así las cosas, los compuestos de D2 no pueden ser útiles para sugerir el remplazo de uno o dos átomos de carbono por uno o dos de nitrógeno en cualquiera de dichas posiciones, y por lo tanto, no sirven para obtener la totalidad de los compuestos reclamados:

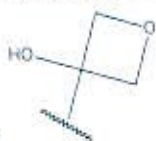


**Compuesto 104 de la invención**



**Fórmula I de D2**

En segundo lugar, si bien ambos compuestos cuentan con un sustituyente en la posición 2 del anterior arilo o heteroarilo (*ya sea  $R_4$  en los compuestos de la invención y  $Y_2$  en los compuestos de D2*), es preciso resaltar que,  $Y_2$  se selecciona de H, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno mientras que  $R_4$  -según la lista específica de compuestos de las Tablas 1 y 2- puede ser  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,



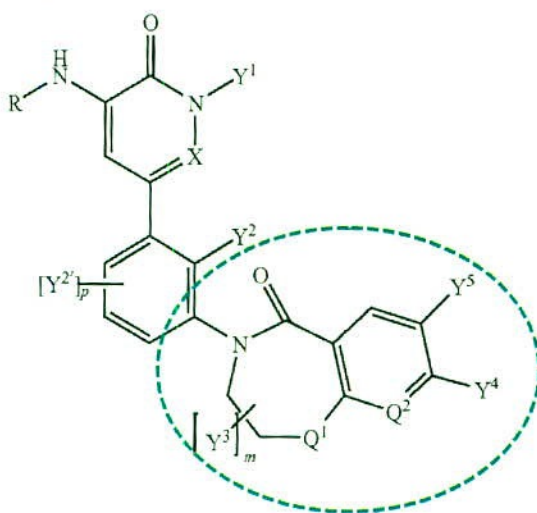
$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$  o . De tales opciones, sólo  $\text{CH}_2\text{OH}$  podría ser sugerida; sin embargo, D2 no tiene sugerencia alguna o estructura que se le parezca al resto de posibles grupos funcionales que se encuentran en los compuestos particulares de la invención.

En tercer lugar, y similar a las diferencias con D1, tanto los compuestos de la invención como los de D2 también tienen una amina unida a la piridona de la estructura central en la posición 5'. De igual manera, en ambas estructuras, dicha amina sirve para enlazar una porción estructural relevante al núcleo central de los compuestos, en donde:

- ✓ Para los compuestos de la invención, dicha porción corresponde a uno de los más de 95 grupos funcionales definidos particularmente en dicha posición (*posición del sustituyente  $R_5$  en la fórmula I*), y
- ✓ Para los compuestos de D1, dicha porción es definida por el sustituyente R, el cual se selecciona de H,  $-R^1$ ,  $-R^1R^2R^3$ ,  $-R^1R^3$  o  $-R^2R^3$ .

Al comparar las anteriores definiciones, se encuentra que D2 solo puede sugerir 3 de las más de 95 opciones de grupos funcionales para los compuestos de la invención. Por ende, las enseñanzas de D1 no son suficientes para sugerir la totalidad de las estructuras de los grupos funcionales que se encuentran en la posición discutida en los compuestos de la invención.

Finalmente, los específicos compuestos de la invención también se diferencian de aquellos de D2 en los grupos funcionales que ocupan la posición del sustituyente  $R_7$  de la fórmula I. En este sentido, los compuestos de la presente invención tienen una porción seleccionada de 14 posibles grupos funcionales particulares unidos en la posición 3 del heteroarilo de la estructura central (*tomando como posición 1 el carbono donde se une a la piridona*) mientras que los compuestos de D2 tienen en la misma posición la siguiente estructura (*ver círculo verde*):



De manera similar con las diferencias de D1, al comparar los grupos funcionales en tal posición y la anterior estructura de D2, también es claro que ninguno de los 14 grupos funcionales comparte características estructurales con dicha estructura. De nuevo, si bien dichos grupos pueden incluir un grupo carbonilo unido a la piperazina que se encuentra en tales estructuras, todos ellos comparten un núcleo central que consiste

de tres estructuras cíclicas fusionadas y en ningún caso presentan un anillo de 7 miembros. Así las cosas, es claro que las estructuras resultantes de D2 en dicha posición 3 del heteroarilo tampoco sirven para sugerir o derivar los mismos grupos funcionales particulares que se encuentran en la posición del sustituyente R<sub>7</sub> de los compuestos de la invención.

De acuerdo a las anteriores observaciones, los compuestos específicos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona de la invención **son significativamente diferentes en cuanto a la naturaleza y posición de la mayoría de sus sustituyentes y fracciones; especialmente, en cuanto a: a) las exactas posiciones de los átomos de nitrógeno en el anillo de piridina unido a la piridona (o en la presencia de los mismos átomos) y b) en los exactos grupos funcionales que se incluyen en las posiciones correspondientes a los grupos funcionales R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub>.**

En este sentido, muy amablemente me permito señalar que, contrario a lo que sostiene el señor Examinador, la creación de un ciclo en los compuestos del documento D1 a partir de las estructuras del documento D2 no es una acción obvia ni evidente puesto que no sólo no existe sugerencia alguna en D2 sobre las posibles estructuras a reemplazar sino que tampoco hay evidencia suficiente para lograr modificar el resto de las moléculas de D1 y obtener los específicos compuestos reclamados.

En realidad, la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a las moléculas de D1 – *a partir de lo que enseña D2*- para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. Y, como ya se demostró, D2 no tiene las enseñanzas suficientes para abarcar todos y cada uno de las porciones o fracciones de la estructura principal de los compuestos reclamados. Consecuentemente, **me permito manifestar que ni en el documento D1 ni en el documento D2 existen las sugerencias o motivaciones correspondientes para realizar todas las modificaciones necesarias para obtener los compuestos que son objeto de la solicitud denegada.**

Efectivamente, dichos compuestos de D1 y D2 exhiben actividad inhibitoria de la actividad de la BTK. Sin embargo, estructuralmente son significativamente diferentes, teniendo en cuenta la naturaleza y la posición de los sustituyentes en sus respectivas fórmulas Markush. Por lo tanto, la persona versada en la materia no podría acudir a las enseñanzas de D2 con el fin de encontrar información relevante para motivarse a reemplazar los sustituyentes de los compuestos de D1 y obtener así los particulares compuestos de la solicitud denegada.

Aunado a lo anterior, me permito resaltar que las modificaciones necesarias con respecto a la posición y la naturaleza específica de los sustituyentes no son actividades de rutina, puesto que dichos cambios implican impactos significativos en la interacción de la molécula con otros compuestos. Por lo tanto, dichas modificaciones –sin motivación evidente– no aseguran que el efecto inhibitorio en la correspondiente proteína se mantenga.

Sin estar sugeridas ni propuestas en ningún documento del estado del arte previo, dichas modificaciones no podrían ser el resultado de un proceso obvio o evidente. Por lo tanto, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la inclusión de un ciclo en el compuesto divulgado en el documento D1, y se evidencia el nivel inventivo de los compuestos derivados de heteroaril piridona y aza-piridona con actividad inhibitoria de la BTK de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1 sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué los compuestos del documento D2 le motivaron a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar los compuestos de D1, a partir de los compuestos de D2, de manera que las estructuras resultantes comprendan los específicos compuestos derivados de fórmula I, y no otro tipo de modificaciones?**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando compuestos específicos dentro del documento D1, los cuales modifica, según una característica estructural específica de los compuestos de D2 –*que en realidad no es idéntica a la que se espera obtener*–, de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas sustituciones resuelven el problema planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la las enseñanzas de D1 y D2 compuestos particulares derivados de heteroaril piridona y aza-piridona, como los considerados en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dichos compuestos mantendrían la actividad inhibitoria de BTK, es claro que ni el documento D1 ni el documento D2 pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

#### **4. VIOLACIÓN DEL DERECHO AL DEBIDO PROCESO Y A LA DEBIDA DEFENSA POR PARTE DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.**

Ahora bien, habiendo discutido a profundidad el inequívoco carácter inventivo de la presente invención, me permito demostrar que el rechazo de la solicitud divisional por parte de ese Despacho es una manifiesta violación al derecho fundamental al debido proceso así como al derecho a la debida defensa, toda vez que no se le dio la oportunidad al solicitante de la divisional en cuestión, de tener un trámite independiente como cualquier usuario del sistema de Propiedad intelectual en Colombia, y que su solicitud tuviera un estudio de fondo independiente por parte de la SIC.

Tal como se ha señalado anteriormente, dentro de la Resolución Número **50199**, ese Despacho resolvió rechazar la divisional, debido a que según la opinión del señor Examinador, la materia reclamada a que se refiere la presente solicitud, corresponde a la misma materia reclamada en la solicitud parental, y en consecuencia, considerando que se trata de materia que "*ya había sido evaluada en (...) el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No. 14-090476-0002-0000 (...)*".

En virtud de lo anterior, y teniendo claro que la presente solicitud divisional es un proceso independiente a la solicitud parental en virtud de lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, debemos señalar que es deber de la oficina examinadora darle trámite autónomo a la solicitud divisional y por tanto, es deber del examinador realizar el concepto técnico señalado en el Artículo 45 de la mencionada Decisión.

En este orden de ideas, en caso que el examinador haya encontrado objeciones relacionadas con la patentabilidad de la invención o que la misma no cumple con los requisitos establecidos en la normatividad vigente, es obligación de la Superintendencia, notificar tal concepto a fin que el solicitante responda en la debida forma y en el término establecido; sin embargo, la Superintendencia de Industria y Comercio omitió su deber de emitir el concepto técnico de fondo establecido en el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000 ya que la SIC emitió la Resolución Número 50199, alegando la negación de la divisional bajo el argumento que la solicitud fraccionaria contiene materia que ya había sido evaluada en "(...) el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No 14-090476- 00002-0000 mediante examen de fondo comunicado a través del Oficio 238, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 20 de enero de 2015".

No obstante, vale señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio correspondiente a la presente solicitud divisional en ningún caso reclama la misma materia que es objeto de la solicitud parental bajo el radicado No. 14-090476-0009-0000, y por lo tanto, tal afirmación no es aplicable al presente caso.

Ahora, si bien es cierto que en Colombia no se acepta la doble patentabilidad, esto es, dos patentes concedidas para un mismo objeto, esto no es requisito ni motivo para que la divisional sea denegada de plano y no sea aceptada a trámite, sin que se efectúe un estudio de fondo independiente correspondiente. Tan es así, que con fin de poder dilucidar el examinador que existe un doble patentamiento, deberá efectuar un estudio de fondo y en ese sentido emitir un concepto técnico a la luz del Artículo 45 de la Decisión Andina, comunicando esa objeción de que existe un solapamiento claro de materia y en consecuencia un posible doble patentamiento, para que el solicitante tenga la oportunidad legal de defenderse (Debido proceso) frente a esa objeción. Si la objeción se mantiene, se podrá proceder a emitir una negación de fondo de la solicitud, pero no es oportuno el rechazo de plano, tal como lo ha efectuado ese Despacho frente a la presente divisional.

i) **El rechazo de la solicitud divisional va en contra de los lineamientos propios de la SIC, establecidos en la "Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad".**

Al respecto del examen de solicitudes divisionales, la "Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad" establece lo siguiente:

*"...el examinador debe verificar si se presentaron solicitudes fraccionarias. En caso afirmativo, debe asegurarse que ninguna de las fraccionarias implique una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud parental.*

*Debe analizar las solicitudes fraccionarias junto con la solicitud parental para identificar si después de la división se mantiene materia superpuesta. Si las solicitudes fraccionarias no están bien presentadas porque haya materia que esta reivindicada en más de una de ellas (materia superpuesta) **se aceptarán todas para examen**; sin embargo en el examen de cada una de las fraccionarias se requerirá la corrección del error, es decir que se retire esa materia de una de ellas y se deje solo en la otra. Esto quiere decir que el estudio de cada una las fraccionarias deberá efectuarse de manera simultánea".<sup>1</sup> (Resaltado fuera del texto).*

Teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en tal Guía, es claro que en caso de que el examinador realice objeciones a la patentabilidad de la solicitud, ese Despacho deberá aceptar a examen la divisional y requerir al solicitante dentro de dicho trámite para que corrija esta superposición de materia. Esto por supuesto se entiende deberá hacerse mediante un requerimiento de Artículo 45, y no mediante una resolución de negación como se hizo en el presente caso.

Así las cosas, si el examinador considera que la materia reclamada en la divisional ya fue objeto de estudio, no es procedente una negación de la divisional por parte de la SIC, sino que la misma debe ser aceptada a trámite para que se emita un requerimiento en el cual se informe al solicitante sobre el solapamiento de materia y el estudio ya realizado y así mismo éste tenga la oportunidad de superar la mencionada objeción.

En este orden de ideas, es claro que a la divisional presentada bajo el número de expediente No. 15-123.397, se le ha debido dar el trámite correspondiente como a cualquier solicitud de patente, haciéndole un estudio de fondo que permitiera al solicitante tener la oportunidad de responder cualquier objeción a la patentabilidad que el examinador pudiera tener.

---

<sup>1</sup> Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad. (2012) Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.1.8 pagina 26.

**ii) El rechazo de la solicitud divisional va en contra del derecho al debido proceso y el derecho de defensa.**

Para finalizar, el hecho que ese Despacho haya negado a mi representada la posibilidad de que se hiciera un estudio de fondo en relación con la patentabilidad de la solicitud divisional 15-123.397, trámite que se debe dar a cualquier divisional, es una clara violación del derecho al debido proceso, contemplado en el Artículo 29 de nuestra Constitución Política, la cual establece que el derecho al debido proceso es un derecho fundamental que se debe aplicar tanto a las actuaciones judiciales como a las administrativas.

De igual forma, el Nuevo Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso administrativo, establece que una de las finalidades de las autoridades administrativas (en este caso la SIC) es garantizar dentro de los procedimientos administrativos el principio del debido proceso y en virtud de este el derecho a una defensa:

*Artículo 3: "...1. En virtud del principio del debido proceso, las actuaciones administrativas se adelantarán de conformidad con las normas de procedimiento y competencia establecidas en la Constitución y la Ley, con plena garantía de los derechos de representación, defensa y contradicción..." (Resaltado fuera del texto).*

Así las cosas, queda claro que el hecho de que la presente solicitud divisional haya sido negada, sin la posibilidad de que se le haya aceptado a trámite y se le haya hecho un estudio de fondo independiente en relación con la patentabilidad de la misma, es una clara vulneración del derecho al debido proceso y a la debida defensa, toda vez que el solicitante no tuvo la oportunidad de controvertir con argumentos de fondo las objeciones que se pudieran tener en relación con los méritos de la solicitud, sino que ahora debe solicitar la aceptación de la misma mediante este recurso, con el fin de que se revoque una negación que no está sustentado en la ley.

En el caso en cuestión, los requisitos específicos para aceptar el trámite de una divisional son claros y fueron cumplidos a cabalidad por parte de mi representada, razón por la cual ese Despacho ha debido admitirla a trámite y hacer el estudio de fondo correspondiente, manteniendo así el espíritu del debido proceso, y del derecho de defensa, dando la oportunidad al solicitante de dar respuesta a las objeciones de fondo (patentabilidad, doble patentamiento, etc...) y obtener así, una decisión fundamentada en relación con la patentabilidad de la misma. Sin embargo, el hecho de haber rechazado la divisional tal como lo hizo es una clara violación de los derechos antes mencionados.

## II. CONCLUSIÓN

En primer lugar, y con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial goza de un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la cual dicha materia es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

Así mismo me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de claridad exigidas por el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, respectivamente.

Ahora bien, también me permito señalar que la materia reclamada en la presente solicitud divisional no ha sido objeto de ningún estudio independiente por parte de ese Despacho, siendo esto una clara violación a las *Guías para examen de patentes y modelos de utilidad* emitidas por esa Entidad y al derecho constitucional al debido proceso y defensa.

Por lo tanto amablemente solicito a su Despacho proceder con el estudio de patentabilidad de la presente solicitud divisional.

## III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted revocar la Resolución Número 50199, con el fin de que se admita a trámite la solicitud divisional de la referencia, y se proceda a estudiar la misma a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados, y en consecuencia se conceda el privilegio de patente solicitado.

## IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue allegado junto con la presentación de la presente solicitud divisional el 29 de Mayo de 2015.

## V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- i) Recibo número 15-0096213, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

# LLOREDA CAMACHO & CO

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

---

- ii) Copia de las páginas **487 a 507** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio modificado, compuesto por **1 reivindicación**, tal y como se describe en el numeral 1.1 del presente memorial;

## VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

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

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona;

6-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona;

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

6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(4-{6-[4-((R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

2-[3'-Hidroximetil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(3'-Hidroximetil-5-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

7,7-Difluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona;

6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona;

10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

2-{3'-(3-Hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona;

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona;

2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;

(1*S*,11*R*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona;

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

(1*R*,11*S*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona;

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

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

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

3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

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

6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona;

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

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

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

2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona;

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

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida;

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

3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona;

3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

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

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

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

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

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

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

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

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

(R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

(S)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

(R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

(S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;

3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona;

3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona;

3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona;

2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona;

3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo;

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona; y

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0096213**

Bogotá D.C., Septiembre 01 de 2015 - 16:38:42

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

**\*\*\* Soporte del Pago \*\*\***

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 698959236 | 01/09/2015 | 3.582.000.00 |

**\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\***

| CANT. RENTISTICO                                                                                            | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|--------------|
| 1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA |          | 132.000.00   | 132.000.00   |
|                                                                                                             |          |              | \$132.000.00 |

**SON: \*\*CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 15-123397-00003-0000**  
 Fecha 2015-10-02 13:52:58 Dep 2020 DIR NUEVASCR  
 Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
 Act 412 REPOSPRESRECU Folios 32