

P-11957

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0000475**
Solicitud de patente a nombre de **TP THERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad TP THERAPEUTICS, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, Solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15910** notificado electrónicamente el 09 de noviembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al Solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 1 a 12.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el

ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad de la solicitud

El Solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico.

3.1 Como primera medida, con respecto a la objeción de claridad y alcance, el Solicitante desea manifestar que, aunque no está de acuerdo con la caracterización de la reivindicación por parte del Examinador, las reivindicaciones han sido debidamente limitadas, y por lo tanto debe reconocerse que las reivindicaciones son una generalización razonable de los compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que están debidamente respaldados en la descripción.

Es así como se informa que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye las antiguas reivindicaciones 1 a 12. De esta manera, las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones han sido subsanadas.

Asimismo, se informa que se incluyeron las nuevas reivindicaciones 4 a 10, las cuales se encuentran debidamente soportada por el capítulo descriptivo inicialmente presentado.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye trece (13) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 18 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2011146336 (D1).

En este sentido, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del Solicitante presentar argumentos en contra de las declaraciones del Examinador objetando el nivel inventivo de la presente invención, es así como el Solicitante expresa que:

El Examinador ha rechazado las reivindicaciones por falta de actividad inventiva. En esa opinión, el Examinador ISA declaró que las presentes reclamaciones no permiten la posibilidad de formar un anillo heterocíclico a través de grupos L¹ que son -N(R^k)- y -C(R¹R²)-, que es una característica que es requerido por la

divulgación y los compuestos descritos en D1. En el documento citado, este anillo heterocíclico está etiquetado como anillo B. El anillo B es una parte indispensable del género de compuestos que enseña D1, y **no hay opción, enseñanza o sugerencia** alguna de ningún otro grupo posible en lugar del anillo B en D1.

El Examinador discute que “No se evidencia efecto por incluir aminoalquilos lineales, ya que los compuestos divulgados en D1 presentan IC₅₀ entre 1 y 100 nM en la modulación de la actividad tirosina quinasa y en ensayos de afinidad por TrkA (tabla 1 pág. 35). En la solicitud se menciona el ensayo de inhibición de quinasas pero no muestran resultados que demuestren nivel inventivo (ejemplo biológico 1). Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener compuestos alternativos”.

Esta conclusión y problema que resuelve la presente invención es incorrecta por al menos tres razones principales. En primer lugar, el Examinador ha malinterpretado el objeto de la presente invención y ha aplicado erróneamente su comprensión a las enseñanzas de la técnica anterior. En segundo lugar, el Examinador ha ignorado que D1 **no proporciona** ninguna opción, enseñanza o sugerencia alguna para motivar a un experto en la técnica para lograr los compuestos de la invención. En tercer lugar, el Examinador ha ignorado la imprevisibilidad inherente en las artes de descubrimiento de fármacos y ha aplicado las enseñanzas de la propia divulgación del Solicitante en su contra.

El Examinador ha malinterpretado el objeto de la presente invención y ha aplicado erróneamente su comprensión a las enseñanzas de la técnica anterior. La observación del Examinador de que el problema técnico objetivo que resuelve la presente invención se puede formular como la forma de modificar D1 para obtener compuestos alternativos es una comprensión **incorrecta** de la invención reclamada. De hecho, el problema que debe resolverse mediante la invención reclamada es desarrollar inhibidores de moléculas pequeñas de proteínas **múltiples** u objetivos de tirosina quinasas con propiedades farmacéuticas deseables (véase el párrafo de la presente solicitud [0015]). El Solicitante discute las numerosas quinasas que tienen implicaciones clínicas importantes en su asociación con ciertos estados de enfermedad, tales como cánceres, en los párrafos [0003] a [0014]. Es claro a partir

de la solicitud presentada que el objeto de la invención no es desarrollar compuestos que tengan una unión de Trk quinasa optimizada y actividad inhibidora de Trk tal como propone el Examinador, sino más bien proporcionar compuestos que tengan actividad **multi-quinasa**. En otras palabras, los inventores de la presente solicitud buscaron proporcionar compuestos que tuvieran actividad contra varias quinasas al mismo tiempo, tales como un solo compuesto que tenga actividad contra ALK, ROS, JAK2, TrkA, TrkB y TrkC. Como resultado de la incomprensión de la presente invención, el Examinador ha llegado a la conclusión incorrecta de que las enseñanzas de D1 proporcionarían cierta orientación a los expertos en la materia. De hecho, D1 **no lo hace**.

Adicionalmente, D1 proporciona enseñanzas dirigidas solo a un conjunto limitado de compuestos que son específicos de TrkA. La descripción completa de D1 está dedicada a compuestos macrocíclicos que tienen un anillo B que es un heterociclo. D1 no ofrece ninguna enseñanza o sugerencia de ninguna otra opción en lugar del anillo B. La divulgación se limita estrictamente a la discusión y ejemplos que incluyen un anillo B. El Examinador ha ignorado por completo esta estrecha dirección de las enseñanzas de D1. Además, D1 proporciona solo datos enzimáticos muy limitados sobre la actividad de TrkA de los compuestos descritos allí, y esos datos no sugieren ninguna modificación del anillo B. Los datos proporcionados en D1 están dirigidos casi exclusivamente a compuestos que tienen un anillo de pirrol como anillo B, y también proporcionan alguna variación limitada en el anillo A y el enlazador entre el anillo A y el anillo heterobícíclico. De hecho, los dos únicos compuestos que no incluyen un anillo de pirrol son los ejemplos 30 y 31 que también incluyen un heterociclo de 5 miembros como anillo B (anillo de oxooxazolidina).

Además de las enseñanzas muy estrechas de D1, un experto en la materia entenderá fácilmente a partir de los datos proporcionados que la actividad de los compuestos descritos en D1 es muy sensible a los cambios estructurales. Por ejemplo, los compuestos 10 y 31 difieren solo en la identidad del anillo B (compuesto 10 = pirrol y compuestos 31 = oxooxazolidina), sin embargo, los dos compuestos muestran una gran diferencia en actividad con la desviación menor lejos del pirrol del anillo B que proporciona un compuesto menos significativo. También, los compuestos 21-24 de

D1 demuestran que cambios muy pequeños en la estructura del enlazador entre el anillo A y el grupo heterobíclico pueden provocar cambios dramáticos en la actividad de TrKA con poca explicación. La imprevisibilidad en la relación de la actividad de la estructura demostrada por D1 es de conocimiento común para los expertos en la materia, y se destaca por los datos proporcionados en el mismo.

A pesar de la comprensión común por parte de alguien experto en el arte de la imprevisibilidad inherente de incluso pequeños cambios estructurales en las artes de descubrimiento de fármacos y respaldada por los datos en D1, el Examinador ha ignorado los datos y ha llegado a una conclusión falsa. Debido a que D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia de ningún grupo que no sea un anillo B y los datos demuestran que incluso pequeños cambios en este grupo tienen un gran efecto en la actividad, un experto en la materia se queda con un proyecto de investigación completamente nuevo y desconocido para descubrir compuestos que no solo tienen actividad TrKA, sino también actividad contra los otros objetivos quinasas deseadas por los inventores de esta solicitud. Y fue solo a través del ingenio y el trabajo de los inventores de la presente invención que se logró tal avance. Además, debido a que D1 no proporciona ninguna guía sobre la fabricación de un compuesto que no sea el anillo B, e incluso menos pautas para preparar un compuesto inhibidor de la quinasa múltiple, el Examinador debe haber utilizado la propia divulgación del Solicitante contra el Solicitante para concluir que D1 enseña más de lo que hace.

Por al menos estas razones, la antigua reivindicación 13 debería considerarse que posee una actividad inventiva.

Asimismo, se debe considerar que las antiguas reivindicaciones dependientes 14-25 poseen actividad inventiva en virtud de su alcance más estrecho que la antigua reivindicación 13, la cual posee actividad inventiva.

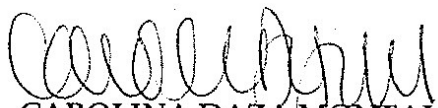
De esta forma, teniendo que en cuenta que el documento D1 *no menciona, enseña o sugiere* todas las características técnicas reclamadas por el Solicitante, no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dicho documento.

Considerando lo anterior, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al Examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

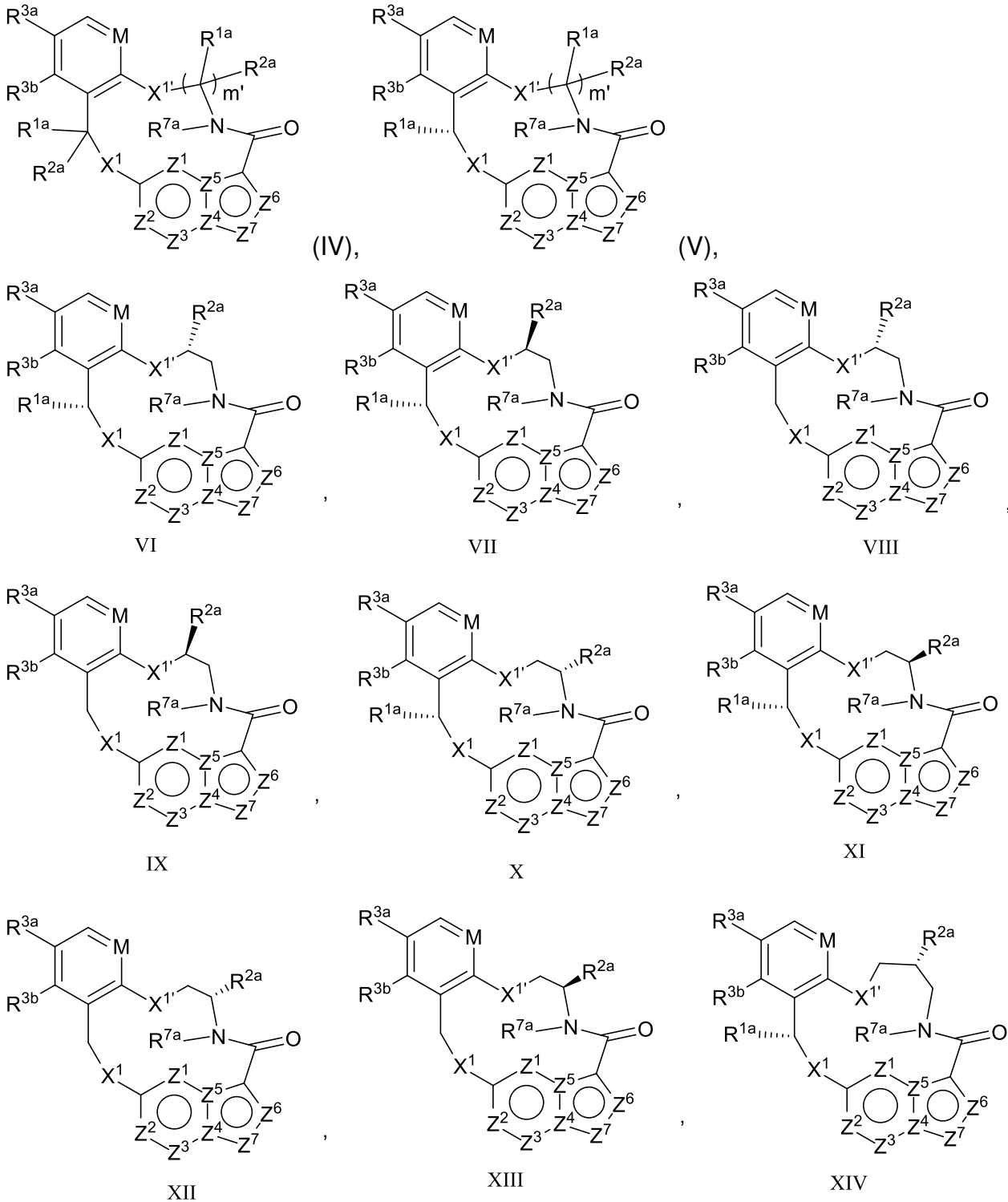
notificaciones@clarkemodet.com.co

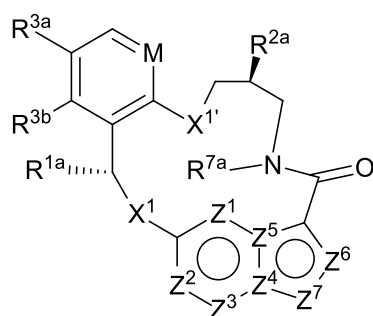
ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de





XV

en donde:

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son, de manera independiente, -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o N(R^{k'})-;

cada R^{1a} y R^{2a} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^{a'}, -C(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}R^{b'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)NR^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, -S(O)₂NR^{a'} o -OR^{a'} en donde alquilo C₁₋₆ no es sustituido, o alquilo C₁₋₆ es sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NH alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NH alquilo C₁₋₄, NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -S alquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros no es sustituido, o cada alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, de manera independiente, se sustituye por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, -CN, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, y heterocicloalquilo monocíclico;

cada R^{k'} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo monocíclico o bicíclico no es sustituido, o cada alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo monocíclico o bicíclico, de manera independiente, se sustituye por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR^{a'};

en donde cada R^{a'} y R^{b'} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo;

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es, de manera independiente, N, NH, o C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN, o -CF₃, con la condición que

Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z², Z³ y Z⁴ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z² y Z⁴ son N y Z³, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; o

Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H; y

m' es 2 o 3;

o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^k se selecciona del grupo que consta de H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, y N-metil-pirrol-3-ilo, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{3a} y R^{3b} son de manera independiente H, flúor, o cloro, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{7a} es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂, o 3-pirrolidinilmetilo, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1a} y R^{2a} son, de manera independiente, H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, en donde cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo no es sustituido, o cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo es sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O) alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O) alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NH alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NH alquilo C₁₋₄, NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)O

alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)O alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -S alquilo C₁₋₄, -S(O) alquilo C₁₋₄, -S(O)₂ alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1a} es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1a} es deuterio, -CONH₂, --CO₂ alquilo C₁₋₄, metilo, hidroximetilo, fluorometilo, metilciclopropilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2a} es H, deuterio, -OH, -CONH₂, o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1a} es H, o metilo, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
11. Un compuesto seleccionado del grupo que consta de:
 - (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 - 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 - (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 - 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 - (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;

12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietyl)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietyl)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida;
 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;

(8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8] benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8] benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona;
 3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona;
 (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,3,7,10]oxatriaza ciclotridecin-12(10H)-ona;
 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4] benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrol[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;

12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrol
 [3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-
 f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-
 f][1,4,7,8,10]benzoxatetraaza ciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-
 f][1,4,7,10] benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirrol[2,1-
 f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)
 imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazol[3,4-
 f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclo tridecin-17(14H)-ona;
 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-
 (azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-
 17(14H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-
 (azenometeno)pirrol [3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-
 (azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-16(13H)-
 ona;
 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-
 (azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,10] benzoxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-5,14 -dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-
 (azenometeno)pirrol[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f]
 [1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-
 f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;
 (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno) pirrol[3,4-
 f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona;
 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-
 f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclo tridecin-16(13H)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;

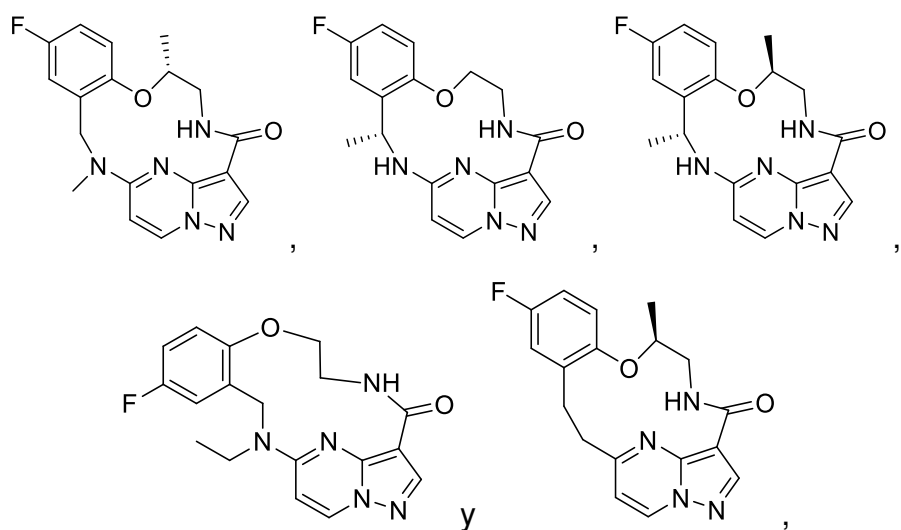
10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclo tridecin-17(14H)-ona;
 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclo tridecin-17(14H)-ona;
 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 (13*R*)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida;
 11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida;
 11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecina-7-carboxamida;
 11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxa triazaciclotridecin-4(5H)-ona;

11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo tridecina-13-carboxilato de metilo;
 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxamida;
 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclo tridecin-4(5H)-ona;
 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona 14,14-dioxido; 6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][10,1,4,8] benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13,13-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatriazaciclotridecin-4(14H)-ona;
 13,13-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatriazaciclo tridecin-4(14H)-ona;
 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriaza ciclotetradecin-4-ona;
 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriaza ciclotetradecin-4-ona;
 (14*R*)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriaza ciclotetradecin-4-ona;
 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclo tridecin-8-ona;

11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-
 e][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5H)-ona;
 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-
 e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona;
 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-
 e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona;
 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-etenopirazol[3,4-
 e][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona;
 4,4-dióxido de 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzotriaza ciclotridecin-8(5H)-ona;
 4,4-dióxido de 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-
 etenopirazol[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotiatetraazaciclotetradecin-9-ona;
 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-
 etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11] benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona;
 (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-
 etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona;
 (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14 -tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona;
 (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
 f][1,4,8,10]benzoxa triazaciclotridecin-4(5H)-ona;
 12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-
 etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona;

(7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-
g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona;
 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro -1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-
g][1,5,9]benzoxadiazaciclotetradecin-4-ona;
 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3-
f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 8-óxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3-
f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 8,8-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzotriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-
 dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza
 ciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; y
 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; o una de sus sales
 aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

12. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

13. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0000475
Recibo: 18-4373
Fecha: 23/01/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 147176
CUS: 309687795

Patente PCT
MACROCICLOS DE DIARILO COMO MODULADORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400