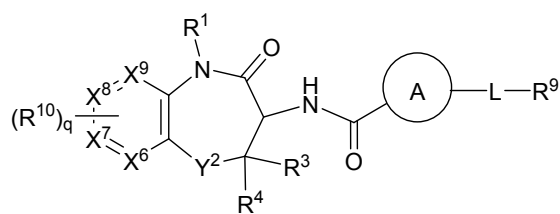


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto es de la fórmula II:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables; en donde

q es 0, 1 ó 2;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno N o CH;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxí o ciano;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

R⁵ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C₁–C₆–1-ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido o

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, o –NR⁷–

R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido; siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R³ y R⁴ son halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o –C(R⁸)₂– y cada R⁸ es alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o halo o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

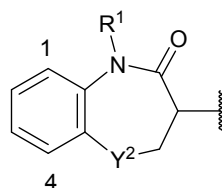
(3) Y² es –C(R⁶)₂–; y un R⁶ es hidrógeno, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido y el otro R⁶ es halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido; o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C₁–C₆–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(4) Y² es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;

(5) Y² es –O–; uno de X⁷ y X⁹ es nitrógeno; y A es distinto de isoxazol;

(6) R¹ es alquilo C₂–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(7) cuando X¹ y X² forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo



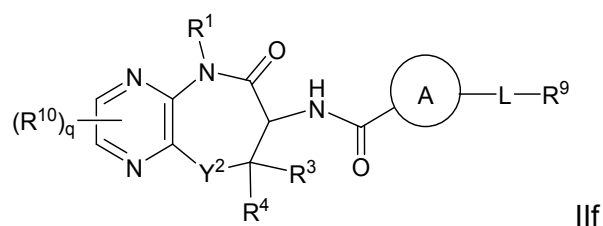
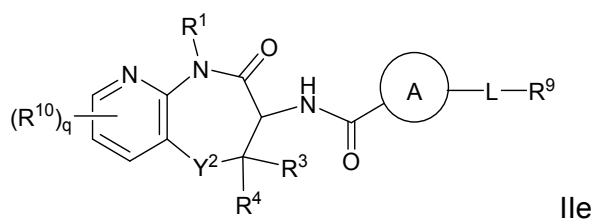
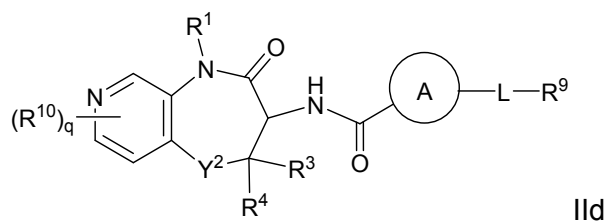
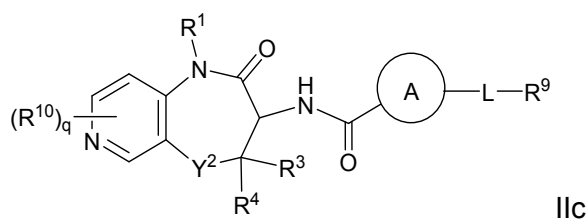
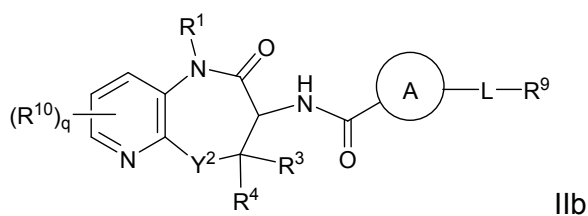
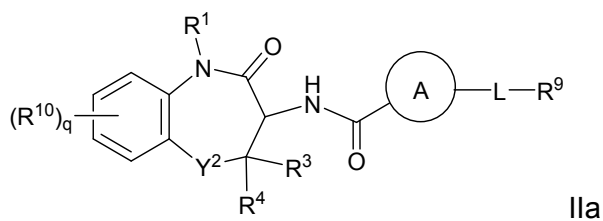
, al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahydro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida;

4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; o 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida.

5

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIe) o (IIf):



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

5 Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

R⁵ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

10 cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C₁–C₆–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 R³ y R⁴ son, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, –NR⁷– ;

25 R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

30 R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo, o alquilo opcionalmente sustituido

35 en donde, cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIa), ocurre al menos uno de los siguientes:

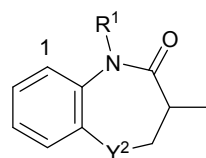
1) al menos uno de R³ y R⁴ son halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido, R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo
40 opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo

opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquén C_1-C_6-1 -ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (4) R^1 es alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano; o



- (5) para el fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo 4, al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 4-(1,4-dihidro-2-oxo-3(2H)-quinazolinil)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metiletil)-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperidincarboxamida; 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; o 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; y

cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIb), ocurre al menos uno de los siguientes:

- (1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquén C_1-C_6-1 -ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo

opcionalmente sustituido; o

(4) el compuesto no es 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-2-oxopirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; N-[(3S)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il]-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida; 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-2-oxopirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; o N-[(3S)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il]-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida, y

cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ild), ocurre al menos uno de los siguientes:

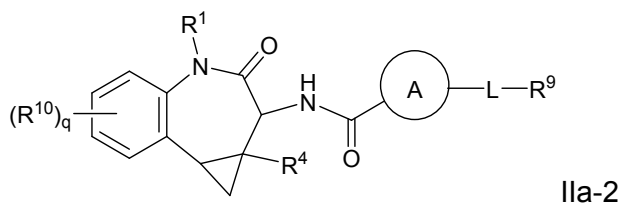
(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

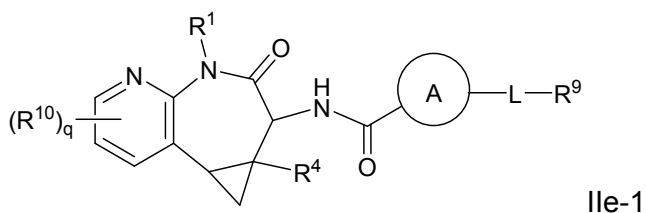
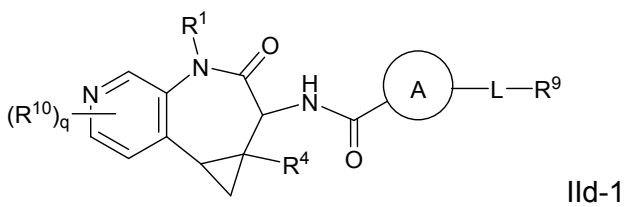
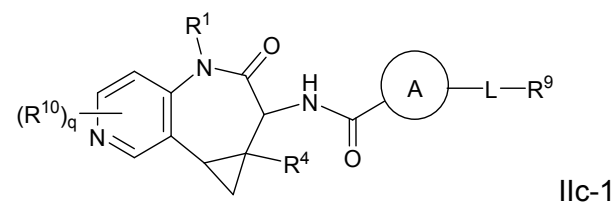
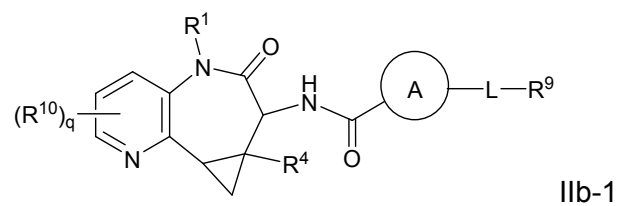
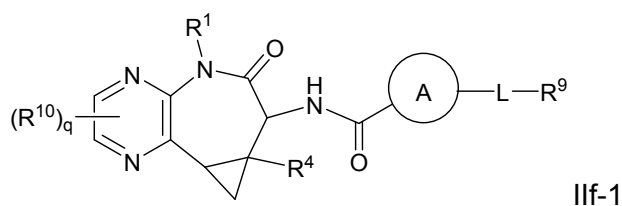
(2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno $C_1-C_6-1-ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(4) el compuesto no es 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxopirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; o 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxopirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula Ila-2, If-1, Ib-1, Ic-1, Id-1 o Ie-1:





o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxí o ciano;

R⁴ es H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

A es anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido,;

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, o –NR⁷– ;

R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

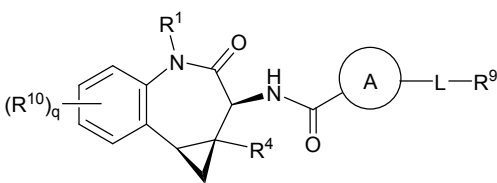
cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido

o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

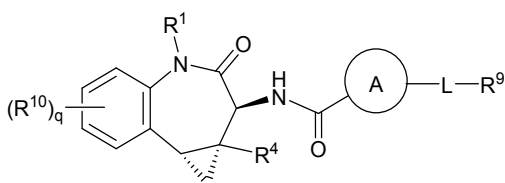
R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
5 opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

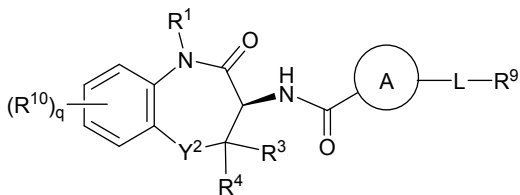
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula IIa-2a,
10 Fórmula IIa-2b, Fórmula IIa-3, Fórmula IIa-4 o Fórmula IIa-5:



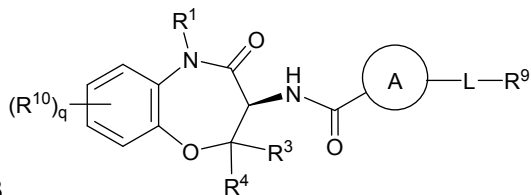
IIa-2a



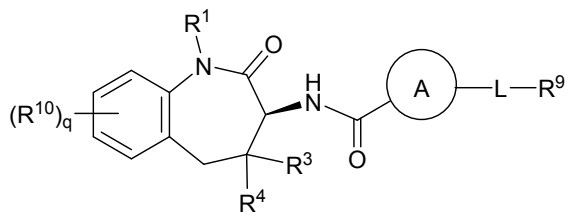
IIa-2b



IIa-3



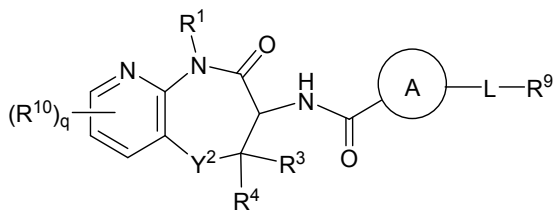
IIa-4



IIa-5

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

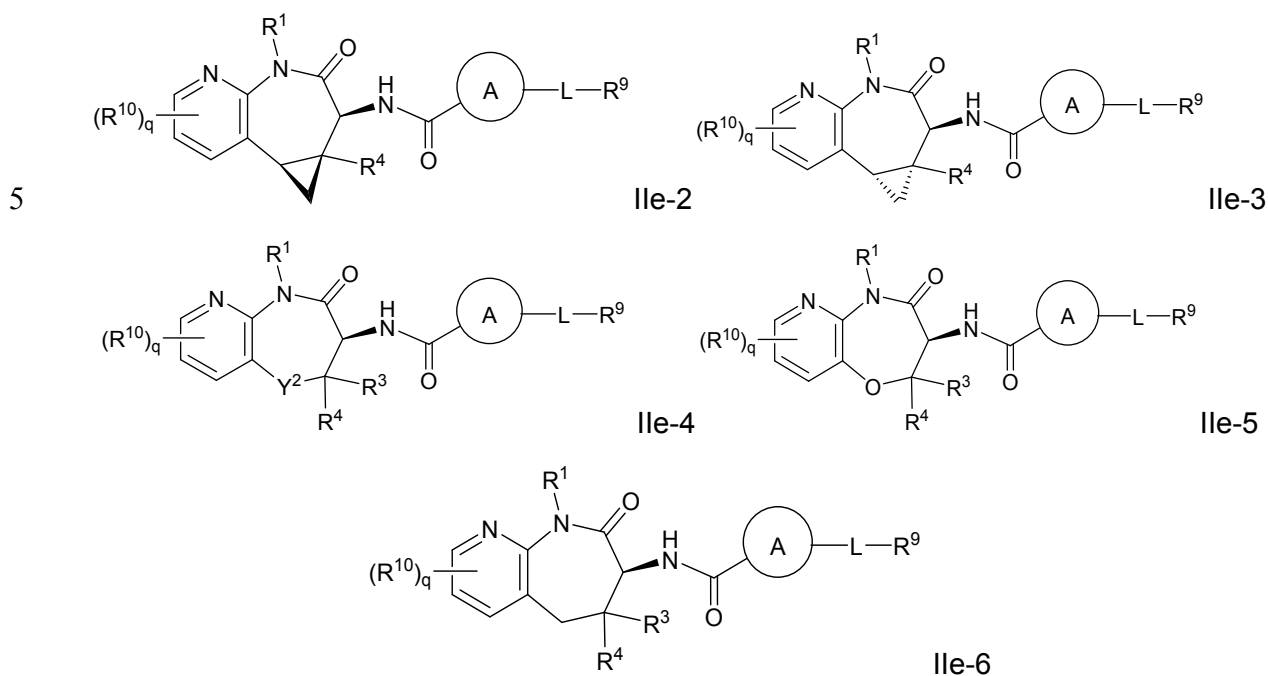
5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula (IIe):



IIe

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto es de Fórmula IIe-2, Fórmula IIe-3, Fórmula IIe-4, Fórmula IIe-5 o Fórmula IIe-6:

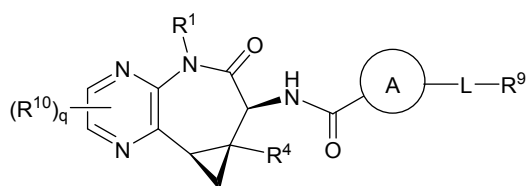


o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

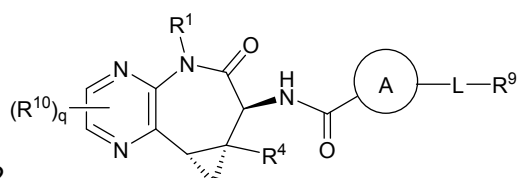
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto es de Fórmula IIe-2 o IIe-4, o una sal, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula II, o una sal, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptable del mismo.

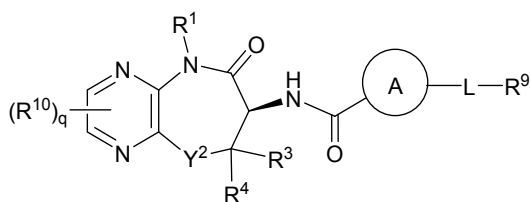
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es de Fórmula If-2, Fórmula If-3, Fórmula If-4, Fórmula If-5 o Fórmula If-6:



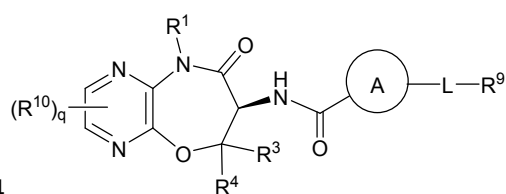
II-f-2



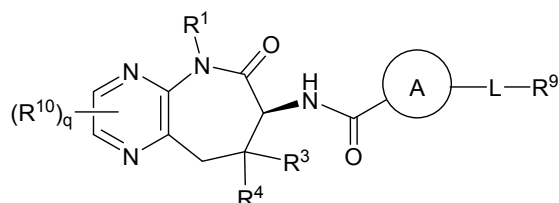
II-f-3



II-f-4



II-f-5



II-f-6

5 o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

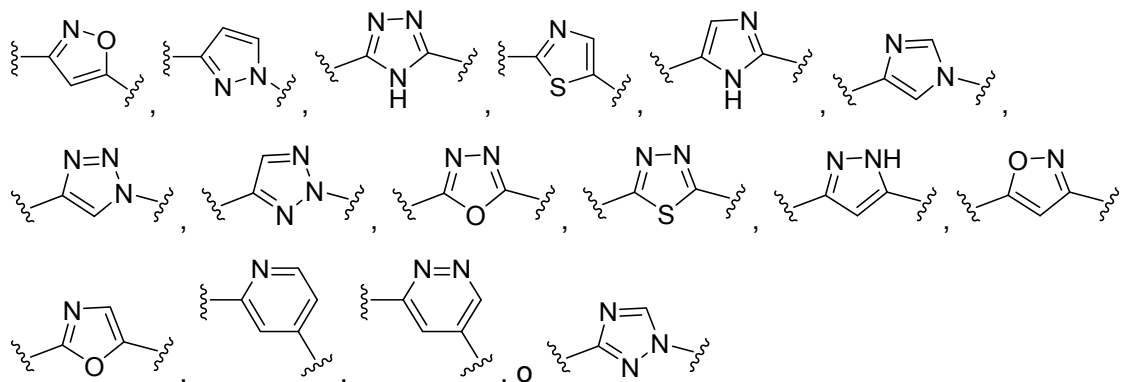
10

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que A es fenilo.

15

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anillo A es:



20

en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o alquilo C₁-C₆.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que A es fenilo, fenilbenzo [d] tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo [1,2-b] pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo o azetidino.

25

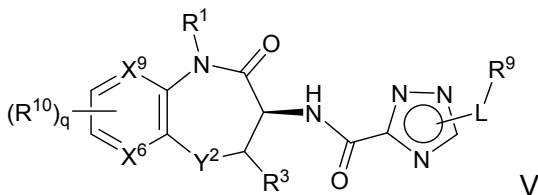
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es oxadiazolilo.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es triazolilo.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que L es $-C(R^8)_2-$.

19. Un compuesto de la fórmula V:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X⁶ y X⁹ son, de modo independiente, N o CR¹⁴;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

Y² es $-O-$ o $-C(R^6)_2-$;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es $-C(R^8)_2-$;

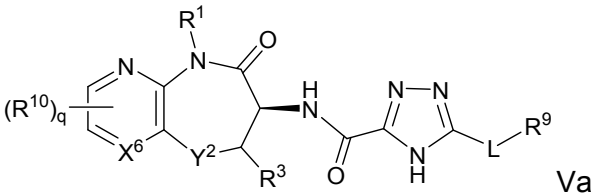
cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido o –S(O)₂–alquilo C₁–C₆; y
 cada R¹⁴ es, de modo independiente, hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo;
 siempre que, cuando tanto X⁹ sea CR¹⁴, uno o varios de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) sean verdaderos (i) R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, (ii) L es –C(R⁸)₂– y cada R⁸ se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo, (iii) R⁹ está sustituido con al menos un ciano, (iv) X⁹ es distinto de C–H, C–F, C–Cl, C–CH₃ o C–CF₃, y/o (v) X⁶ es distinto de N o C–H, C–F o C–CH₃.

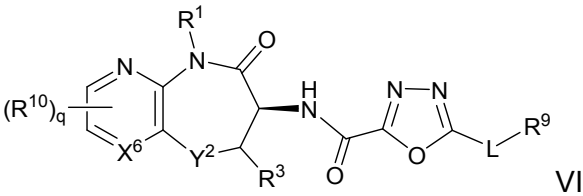
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto de la fórmula V está representado por la fórmula Va:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

21. El compuesto de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que R¹⁴ es hidrógeno, ciano, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoro u oxo.

22. Un compuesto de la fórmula VI:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X⁶ es N o CR¹⁴;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

5

L es –C(R⁸)₂–;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

10

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ es, de modo independiente, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido; y

15

R¹⁴ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo u oxo o alcoxi C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo u oxo.

20

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que X⁶ es CR¹⁴.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que X⁶ es N.

25

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que R¹⁴ es hidrógeno.

26. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ es alquilo C₁–C₆.

30

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R¹ es metilo.

28. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 – 2 y 4 - 27 en donde Y² es O.

35

29. El compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R³ es hidrógeno o fluoro.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R³ es hidrógeno.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-27, en el que R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 5 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.
33. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
- 10 34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R^4 es metilo.
35. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R^4 es H.
- 15 36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que L es $-C(R^8)_2-$ y cada R^8 es independientemente H, o dos R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 20 37. El compuesto de la reivindicación 36, en el que L es $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo.
38. El compuesto de la reivindicación 37, en el que L es $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.
- 25 39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en el que L es CH_2 .
40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 30 41. El compuesto de la reivindicación 40, en el que R^9 es fenilo, dihidroindenilo, piridilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-ciano -4-fluorofenilo o 5-fluoropiridin-3-ilo.

42. El compuesto de la reivindicación 40, en el que R⁹ es arilo opcionalmente sustituido.
43. El compuesto de la reivindicación 42, en el que R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo.
- 5 44. El compuesto de la reivindicación 43, en el que R⁹ es fenilo sustituido con uno o dos halo.
- 10 45. El compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R⁹ es piridilo opcionalmente sustituido, fenilo o 2,3-dihidro-1H-indenilo.
46. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que cada R¹⁰ es independientemente halo.
- 15 47. El compuesto de la reivindicación 46, en el que cada R¹⁰ es independientemente flúor.
48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde q es 2.
49. Un compuesto que es:

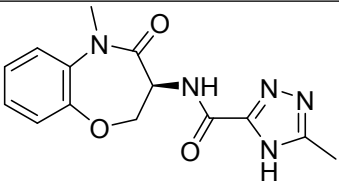
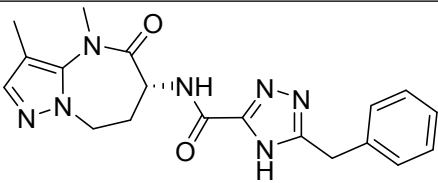
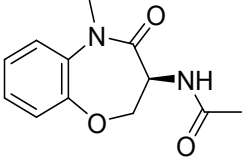
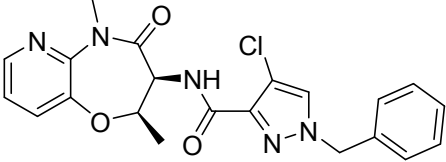
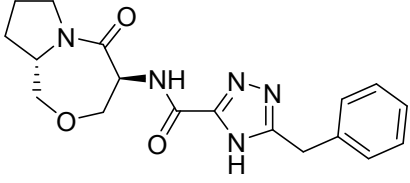
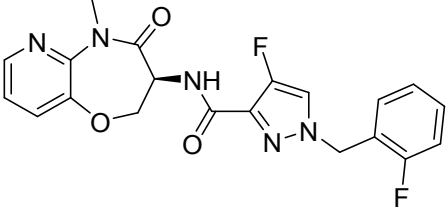
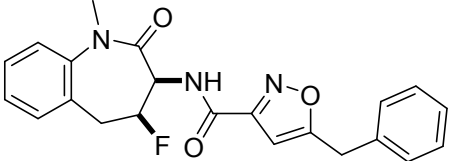
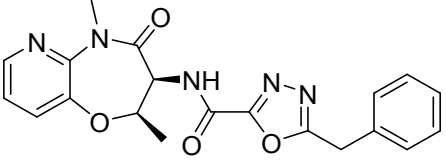
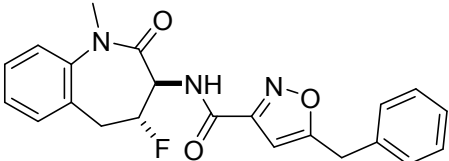
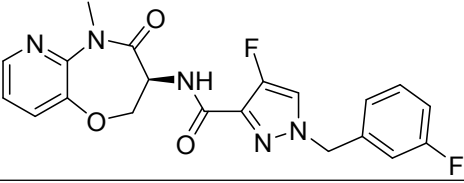
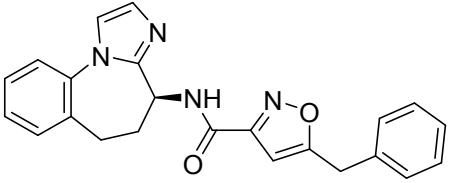
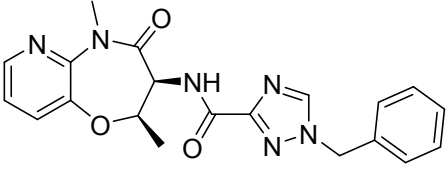
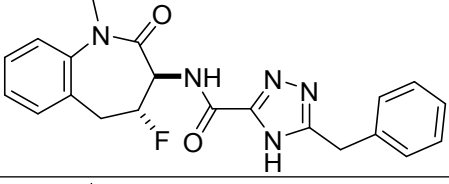
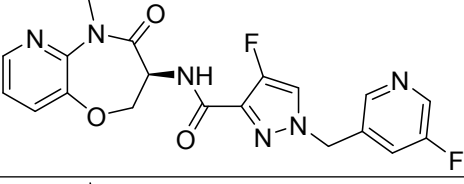
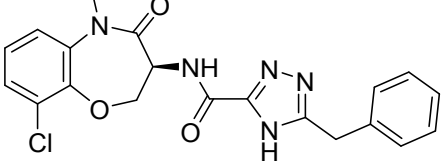
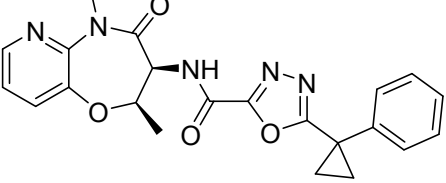
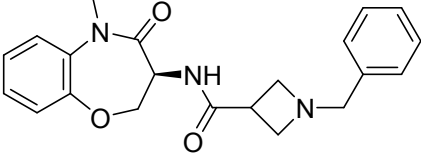
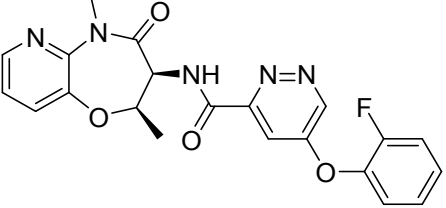
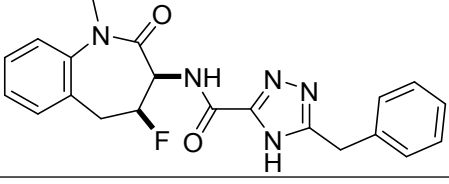
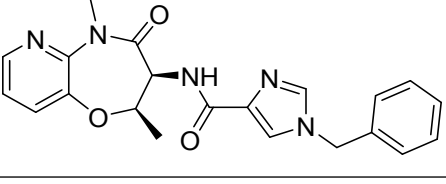
20

No.	Estructura	No.	Estructura
1		109B	
1A		110A	
1B		110B	
2		111A	
3		111B	

No.	Estructura	No.	Estructura
4		112	
5		113	
6		114A	
7		114B	
7A		115	
7B		116	
8		117	
9		118A	
10		118B	

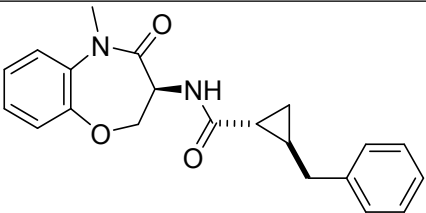
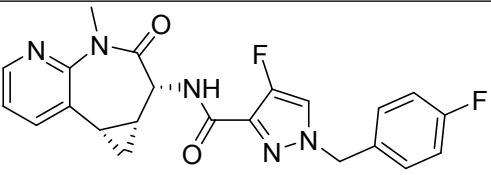
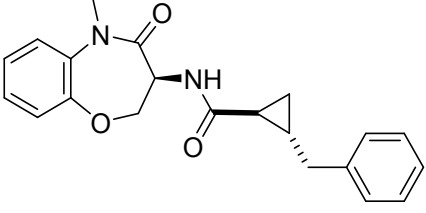
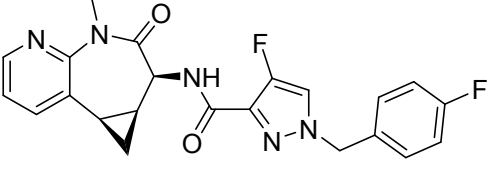
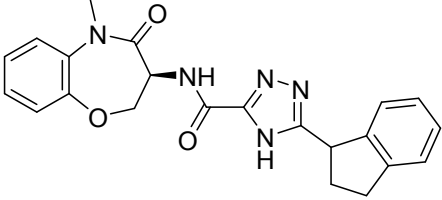
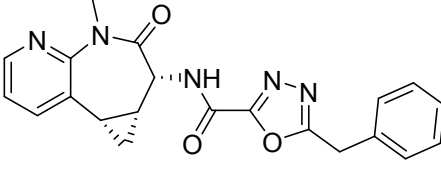
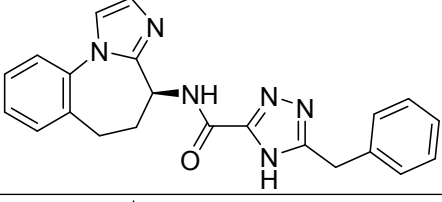
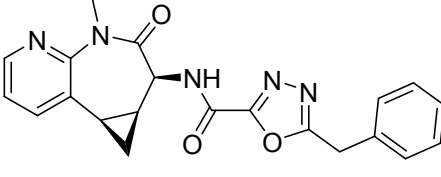
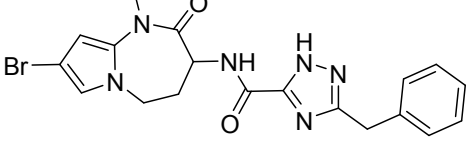
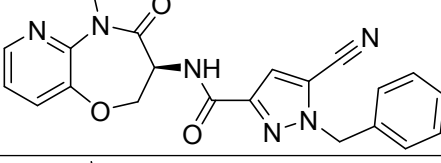
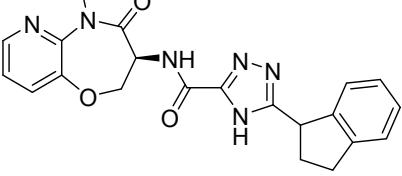
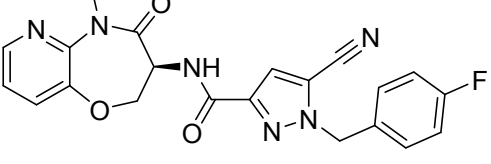
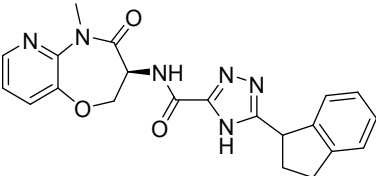
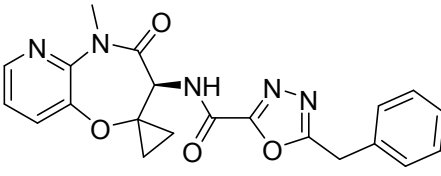
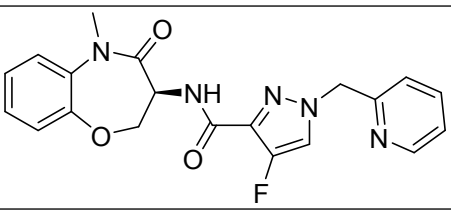
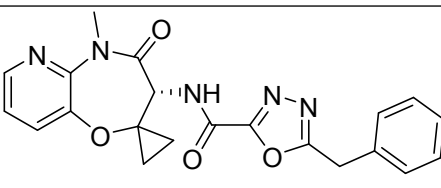
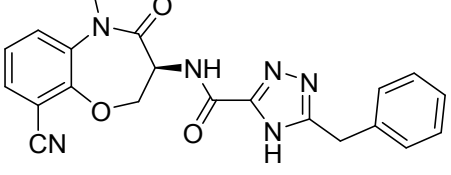
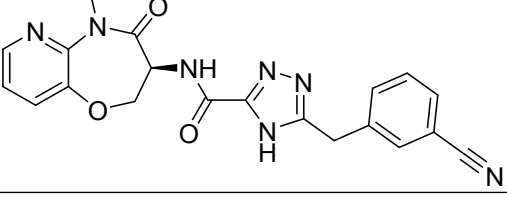
No.	Estructura	No.	Estructura
11		119A	
11A		119B	
11B		120A	
12		120B	
12A		121A	
12B		121B	
13		122	
14		123	
15		124	

No.	Estructura	No.	Estructura
16		125A	
17		125B	
18		126	
19		127	
20		128	
21		129A	
22		129B	
23		130	
24		131A	

No.	Estructura	No.	Estructura
25		131B	
26		132	
27		133	
28		134	
29		135	
30		136	
31		137	
32		138	
33		139	
34		140	

No.	Estructura	No.	Estructura
35		141A	
36		141B	
37		142	
38A		143	
38B		144	
39		145A	
40		145B	
41		146	
42		147	
43		148A	

No.	Estructura	No.	Estructura
43A		148B	
44		149	
45		150	
46		151	
46A		152A	
46B		152B	
47		153	
48		154A	
49		154B	
50		155	

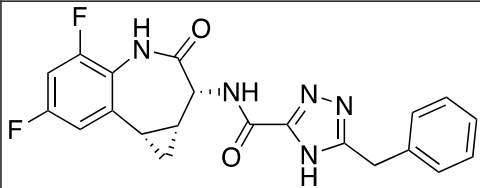
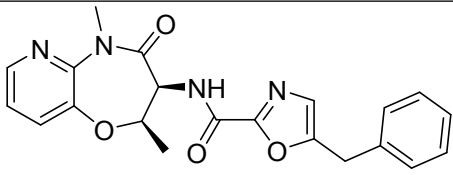
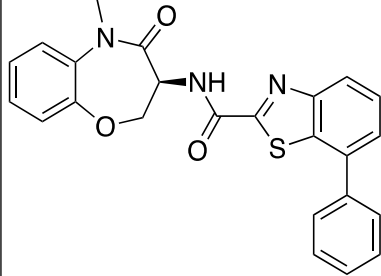
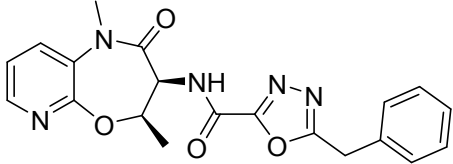
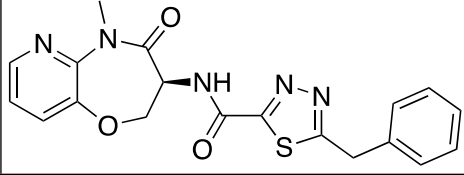
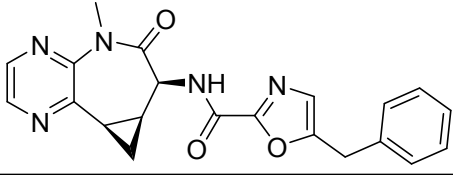
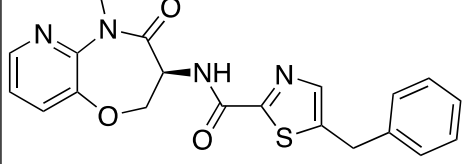
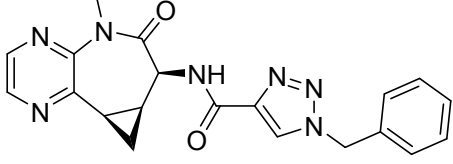
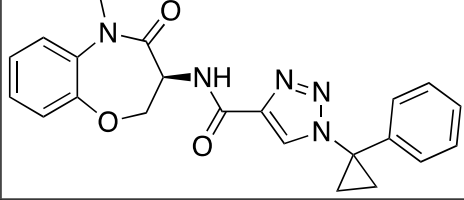
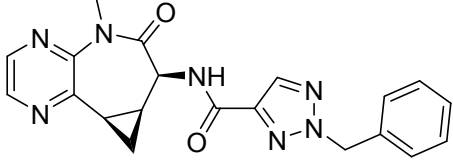
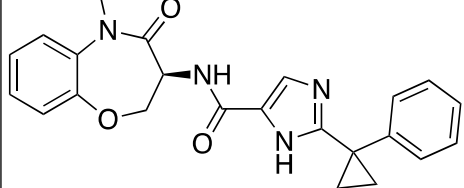
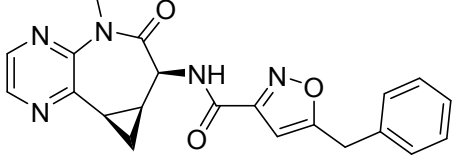
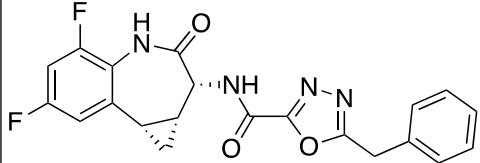
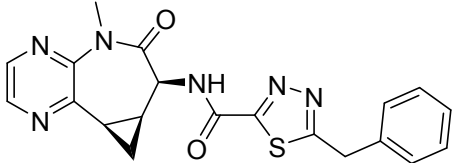
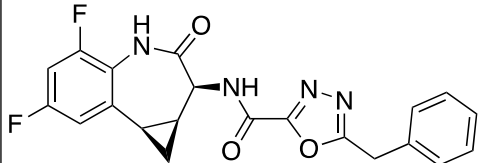
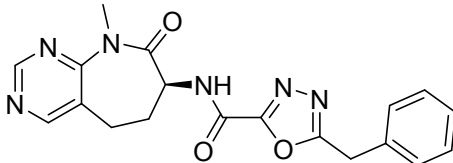
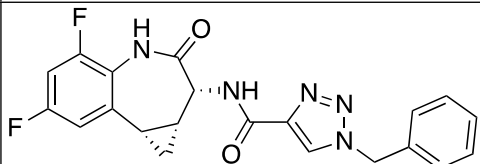
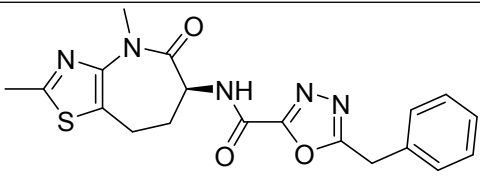
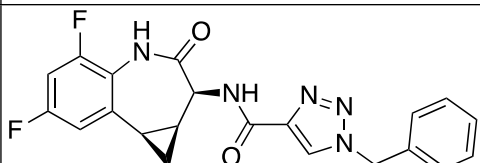
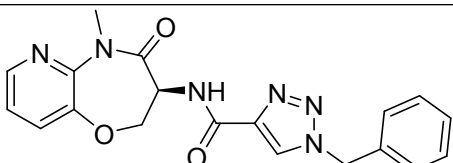
No.	Estructura	No.	Estructura
50A	 Primer isómero eluyente	156A	
50B	 Segundo isómero eluyente	156B	
51		157A	
52		157B	
53		158	
54A	 Diastereómero 1	159	
54B	 Diastereómero 2	160A	
55		160B	
56		161	

No.	Estructura	No.	Estructura
57		162	
58		163	
59		164	
60		165	
60A		166	
60B		167	
61		168	
62		169	
63		170A	
64		170B	

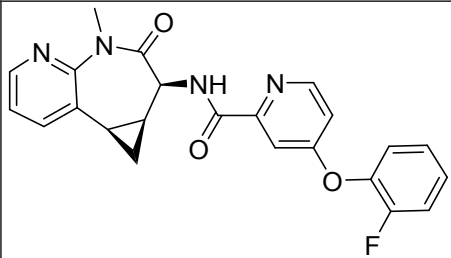
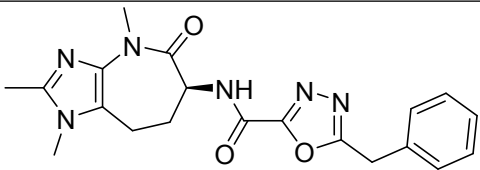
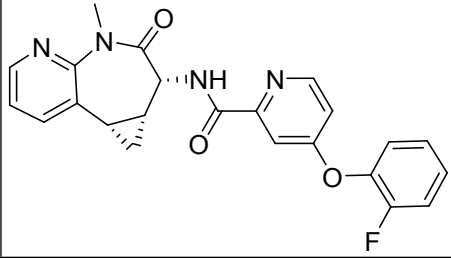
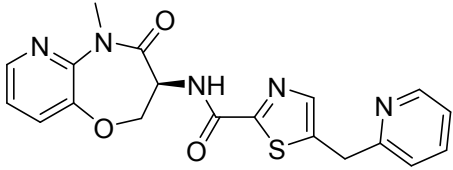
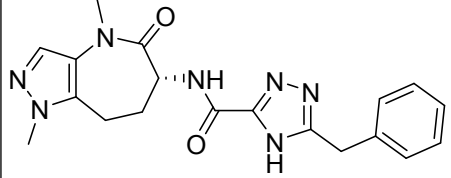
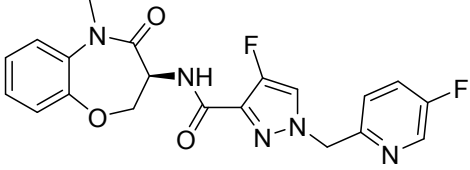
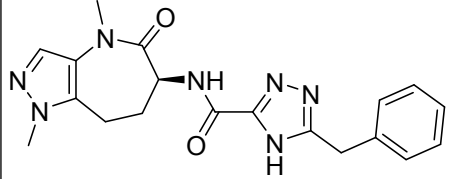
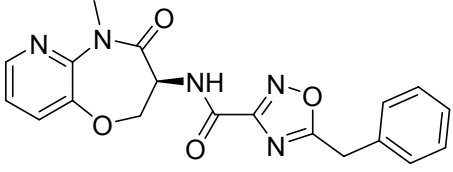
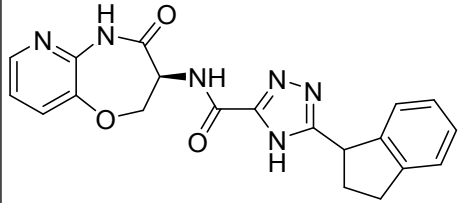
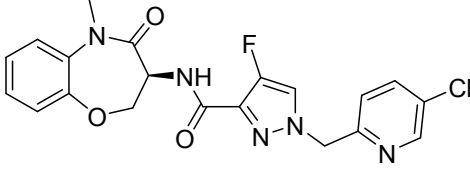
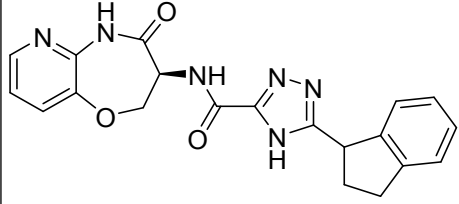
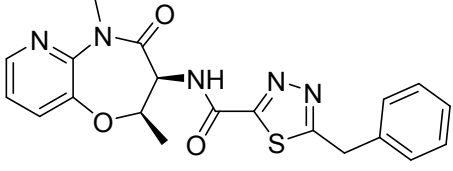
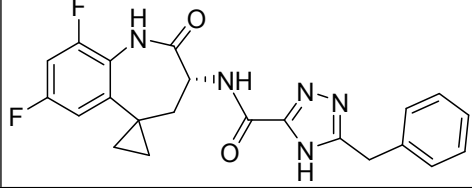
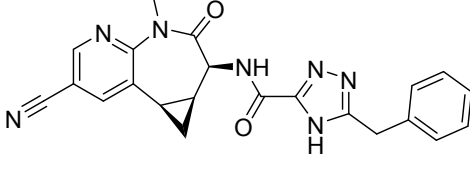
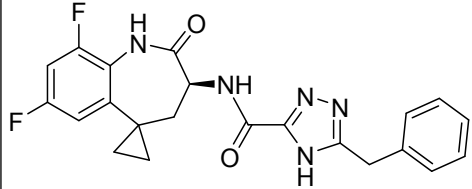
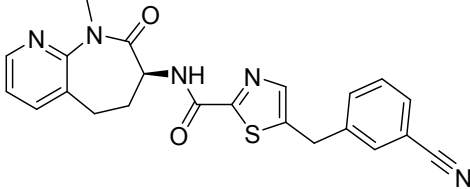
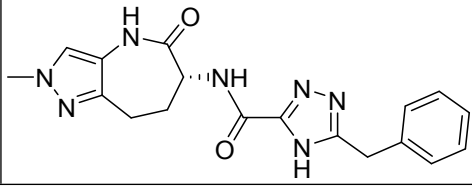
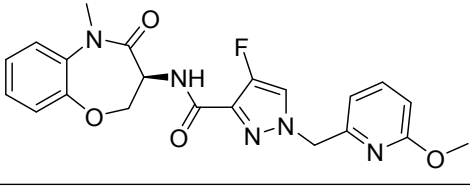
No.	Estructura	No.	Estructura
65		171	
66		172	
67A		173	
67B		174	
68A		175	
68B		176	
69A		177A	
69B		177B	
70A		178A	

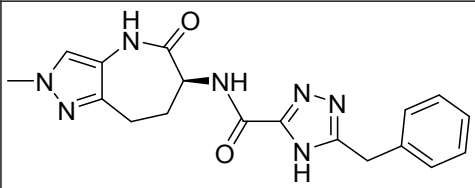
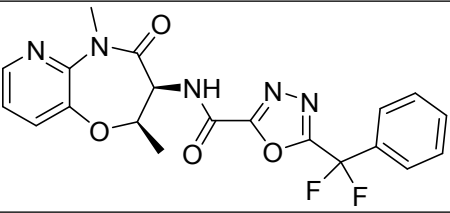
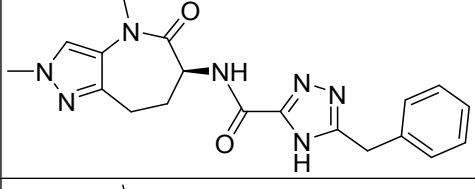
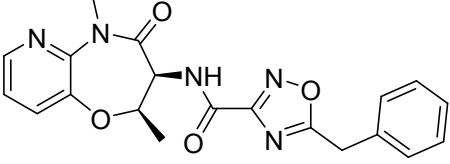
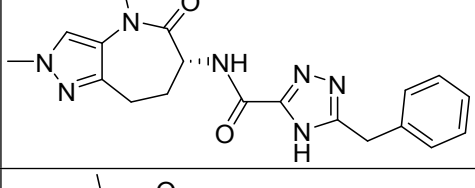
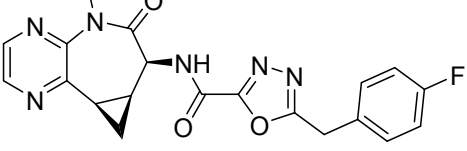
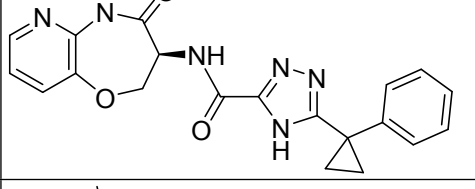
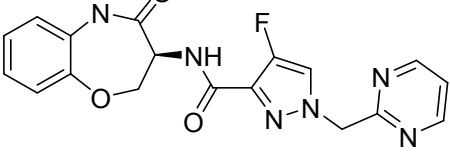
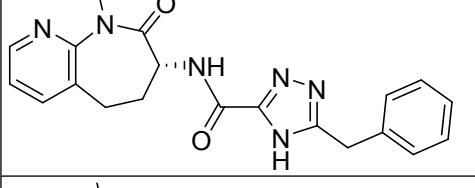
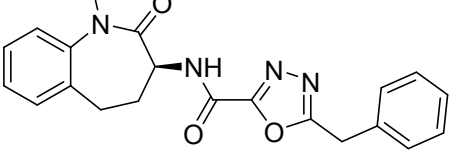
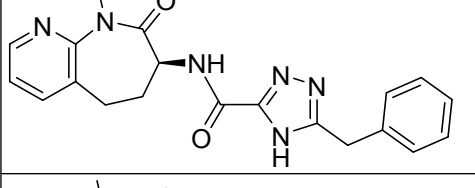
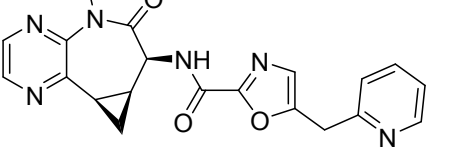
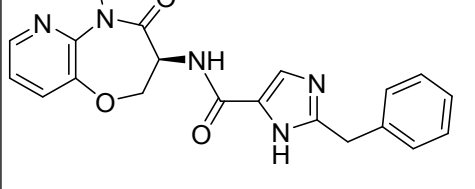
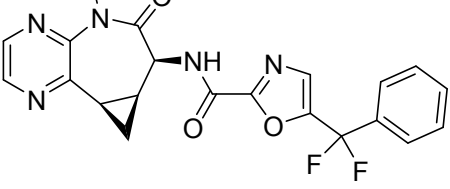
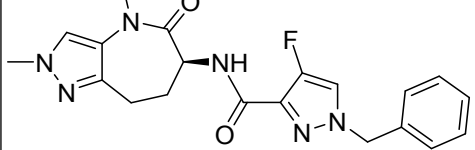
No.	Estructura	No.	Estructura
70B		178B	
71A		179A	
71B		179B	
72		180A	
73		180B	
74		181A	
75A		181B	
75B		182A	
76		182B	

No.	Estructura	No.	Estructura
77		183A	
78		183B	
79		184	
80A		185	
80B		186	
81A		187	
81B		188	
82A		189	
82B		190	
83A		191	

No.	Estructura	No.	Estructura
83B		192	
84		193	
85		194	
86		195	
87		196	
88		197	
89A		198	
89B		199	
90A		200	
90B		201	

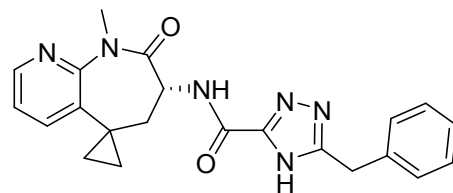
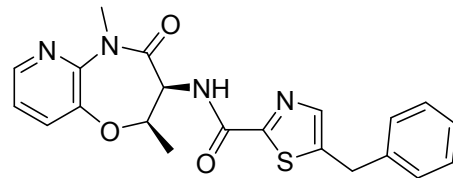
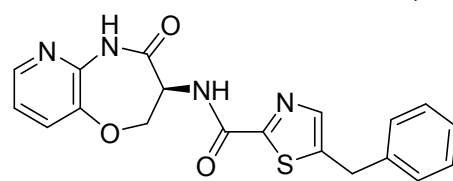
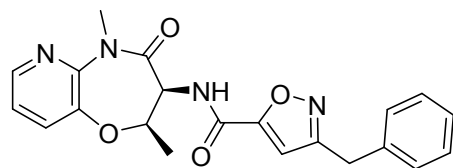
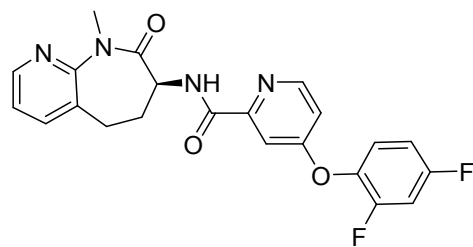
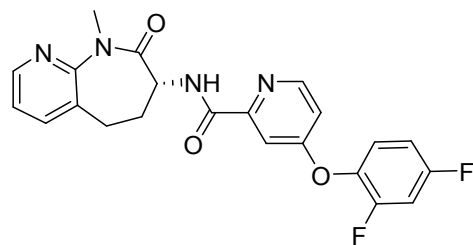
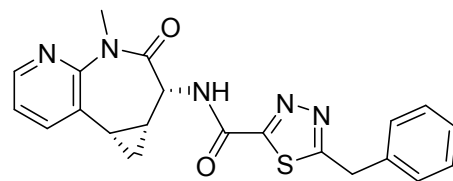
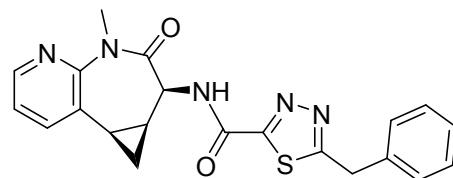
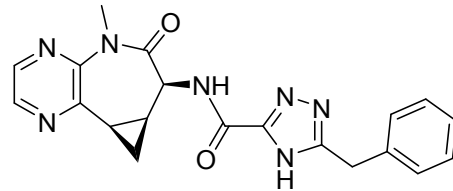
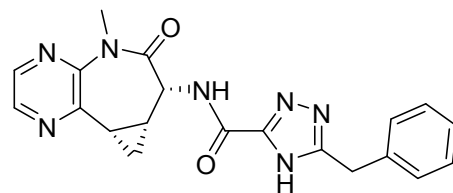
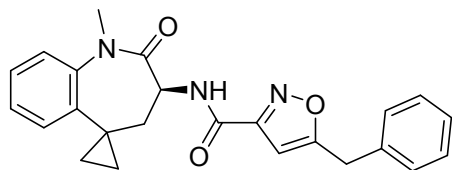
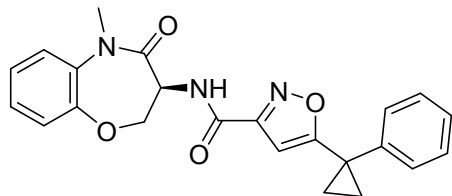
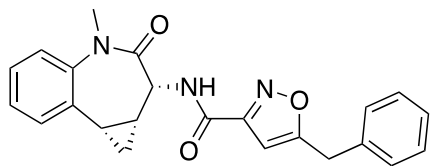
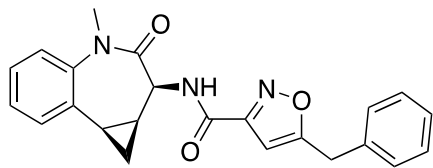
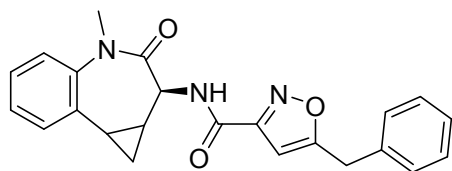
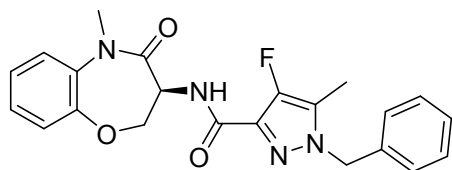
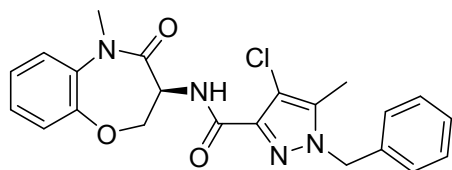
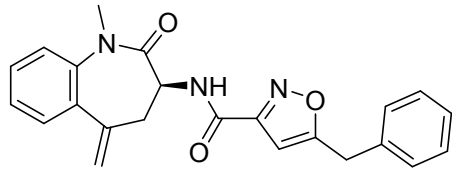
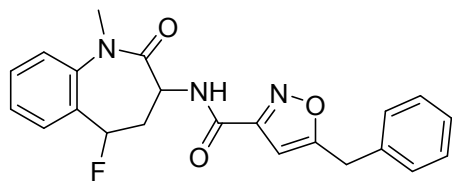
No.	Estructura	No.	Estructura
91		202	
92		203	
93		204	
94		205	
95		206	
96		207	
97		208	
98A		209	
98B		210	
99		211	

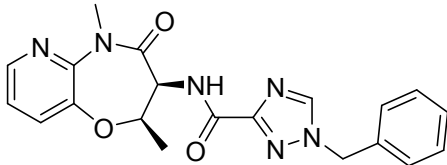
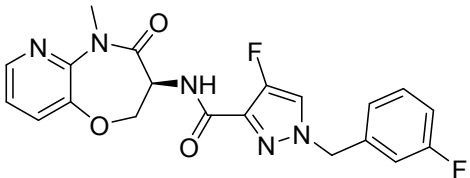
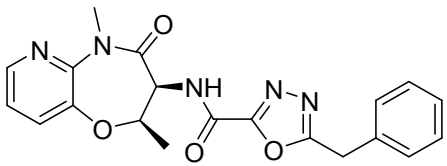
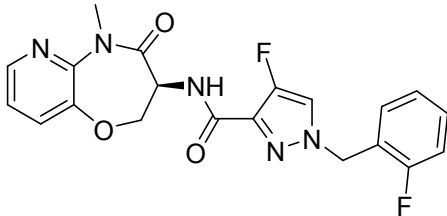
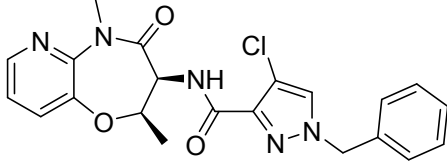
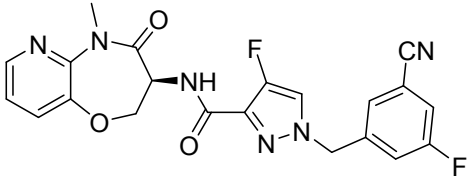
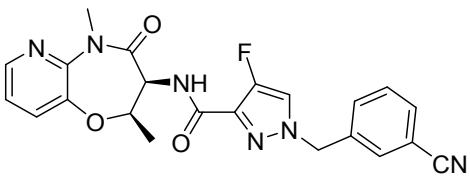
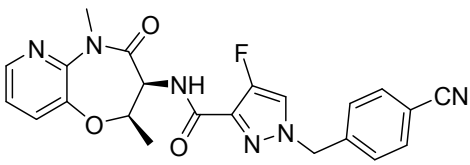
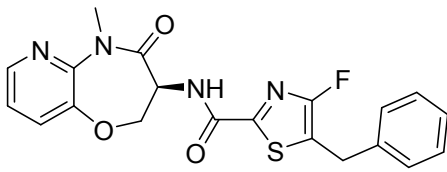
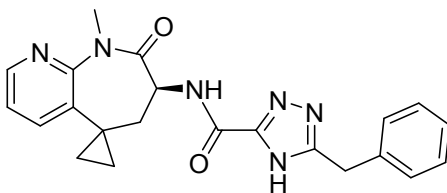
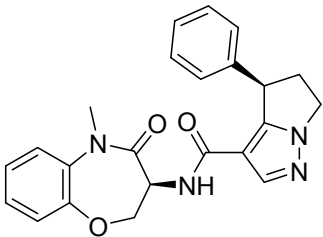
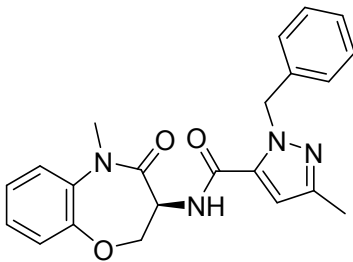
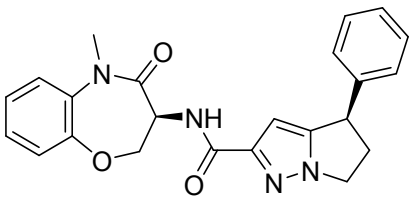
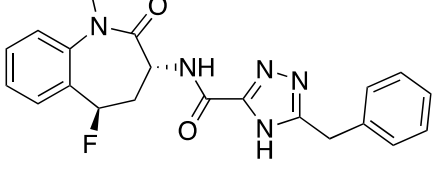
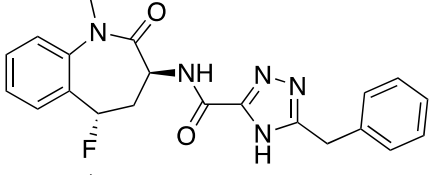
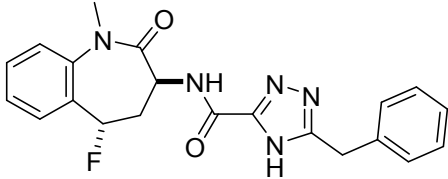
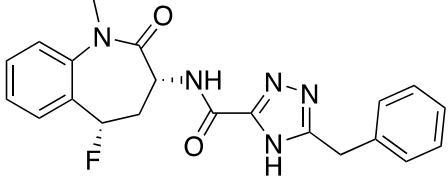
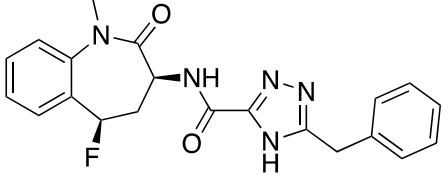
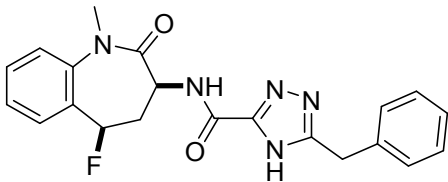
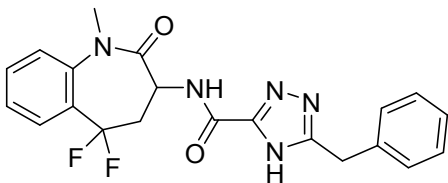
No.	Estructura	No.	Estructura
100A		212	
100B		213	
101A		214	
101B		215	
102A	 Primer isómero eluyente	216	
102B	 Segundo isómero eluyente	217	
103A		218	
103B		219	
104A		220	

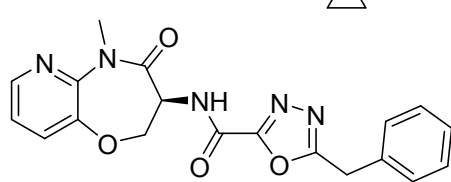
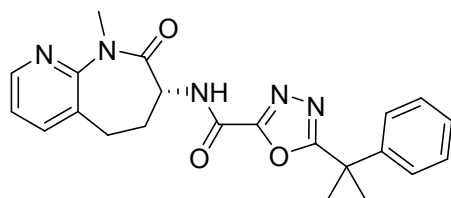
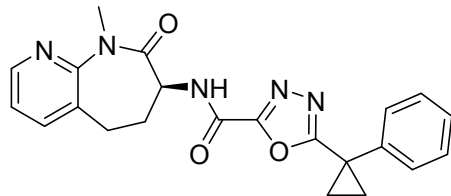
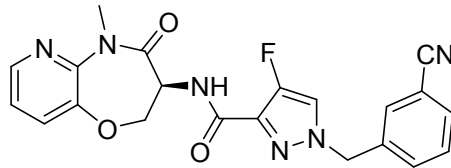
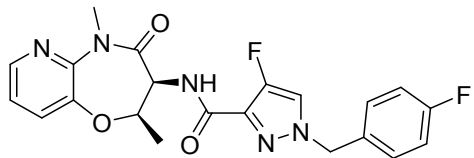
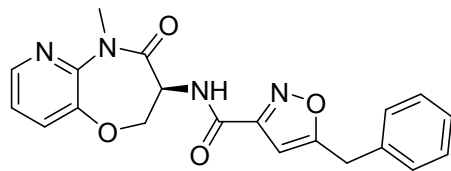
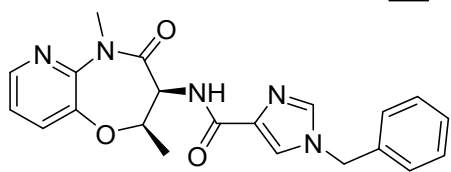
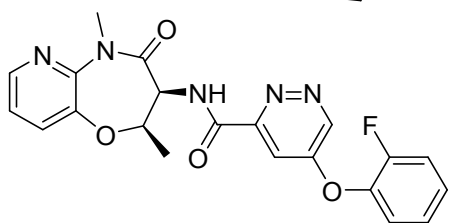
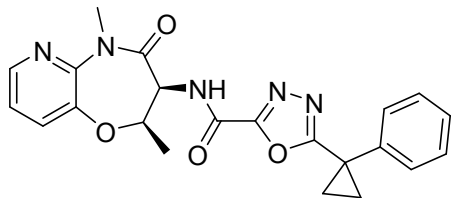
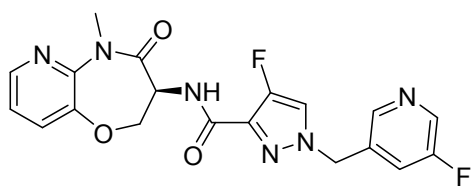
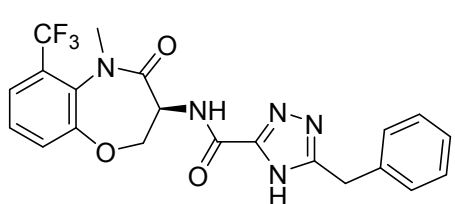
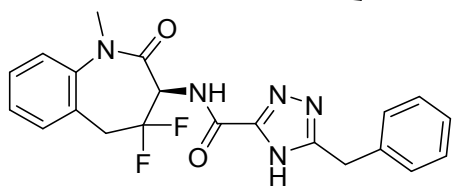
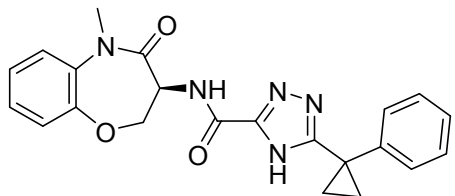
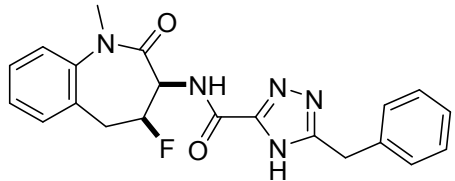
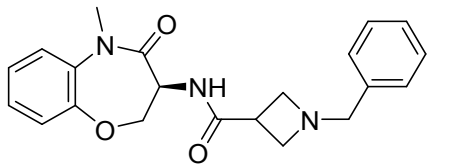
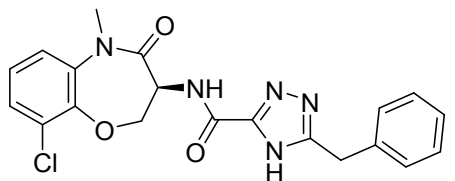
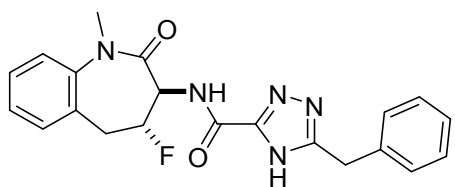
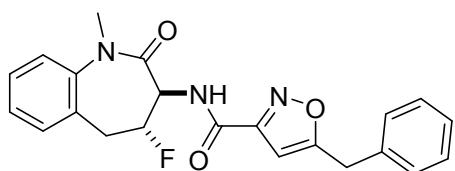
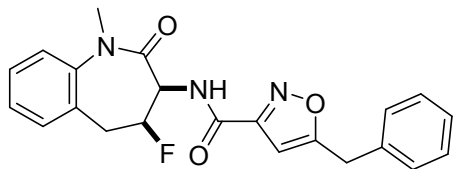
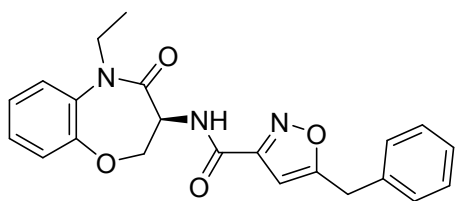
No.	Estructura	No.	Estructura
104B		221	
105A		222	
105B		223	
106		224	
107A		225	
107B		226	
108		227	
109A			

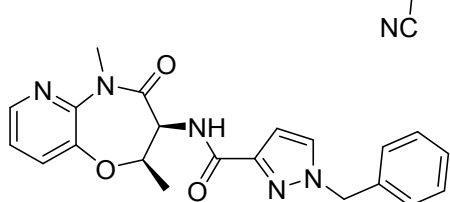
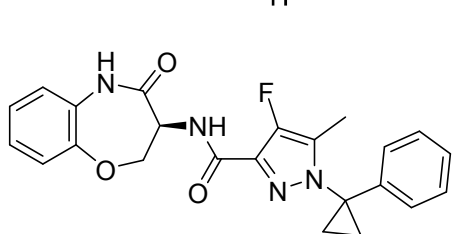
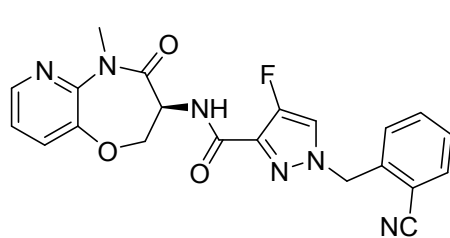
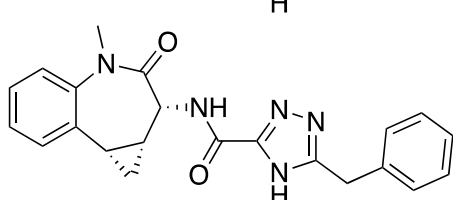
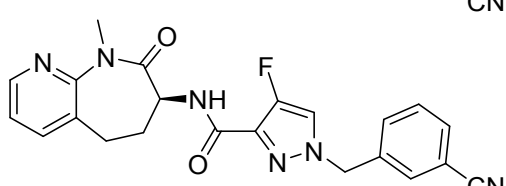
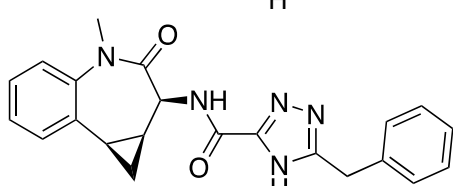
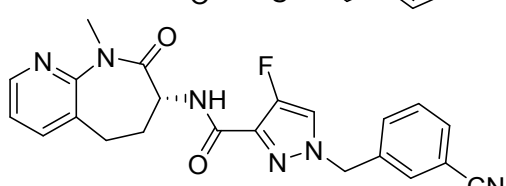
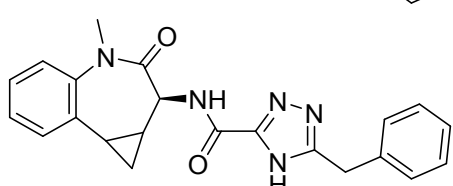
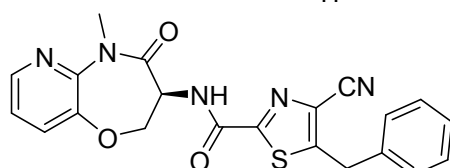
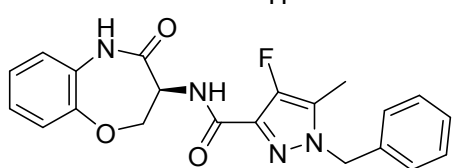
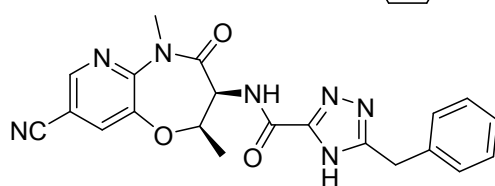
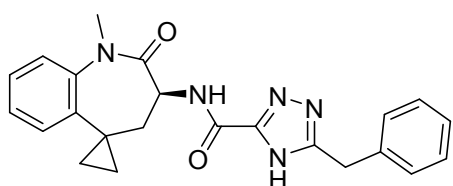
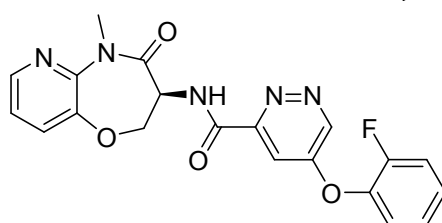
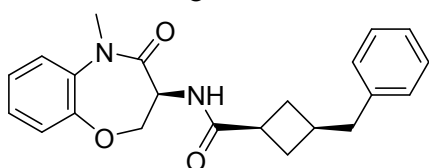
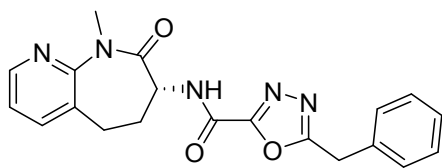
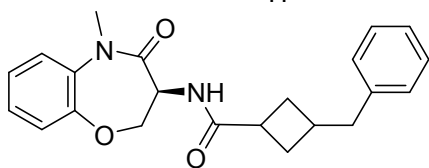
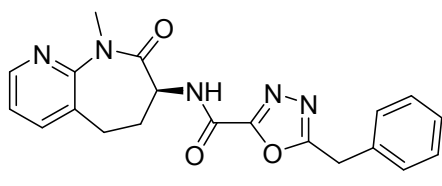
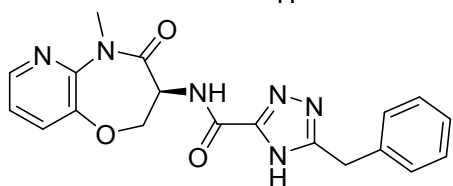
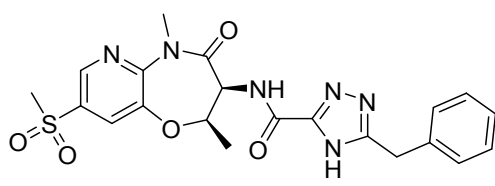
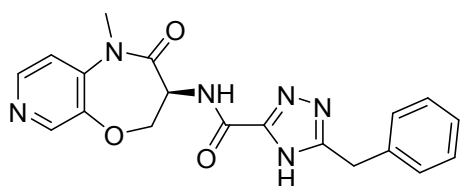
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

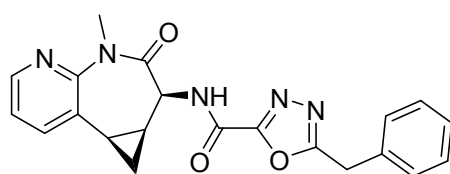
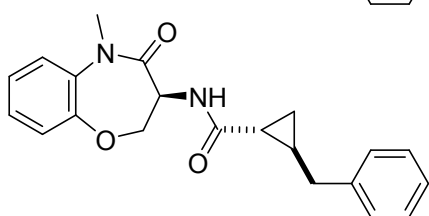
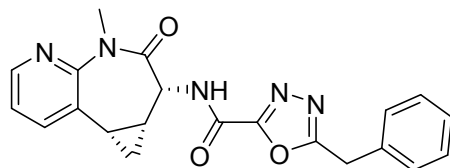
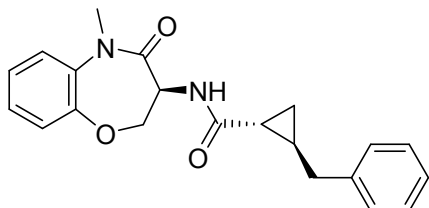
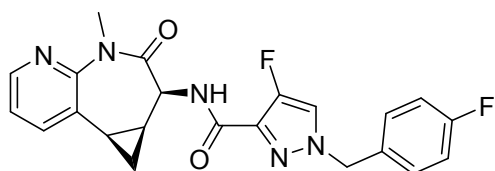
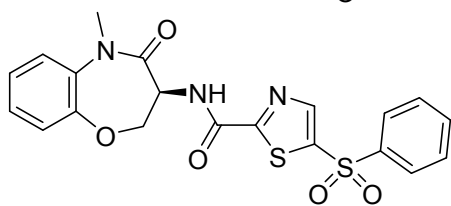
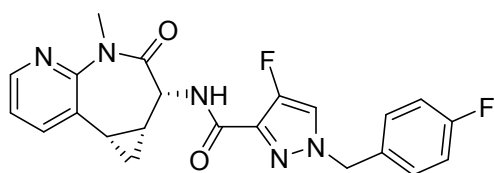
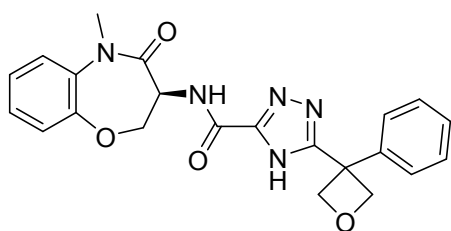
50. Un compuesto que es:



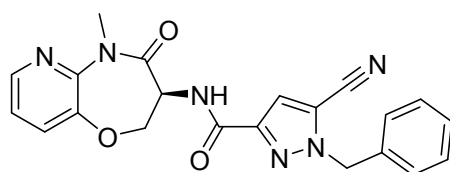
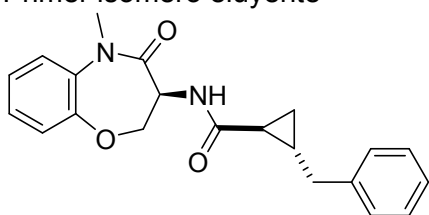




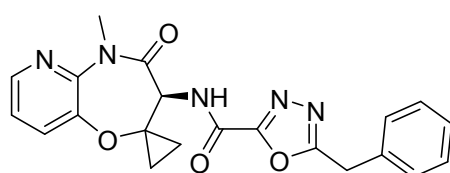
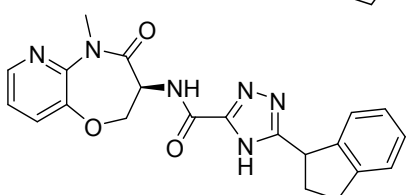
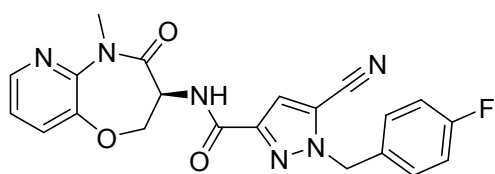
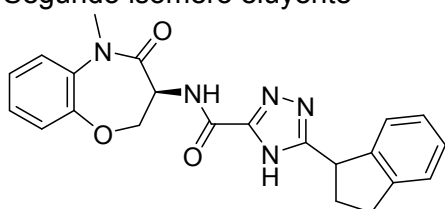




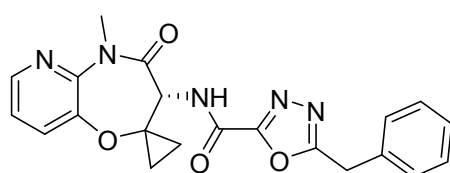
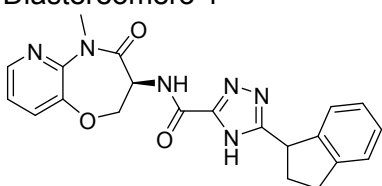
Primer isómero eluyente



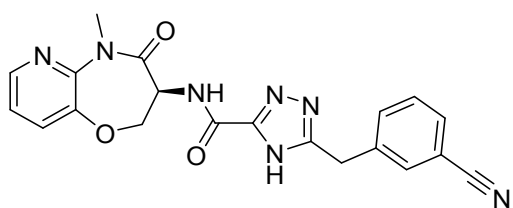
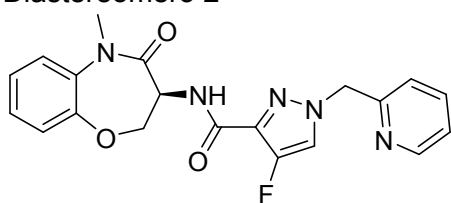
Segundo isómero eluyente

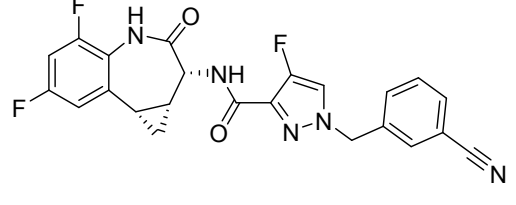
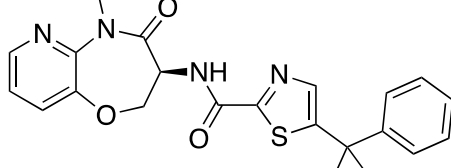
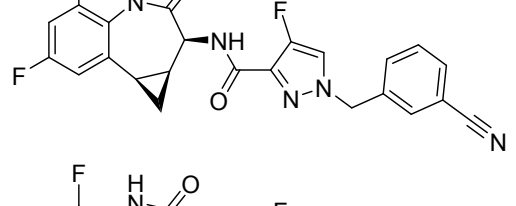
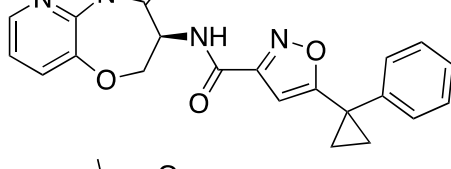
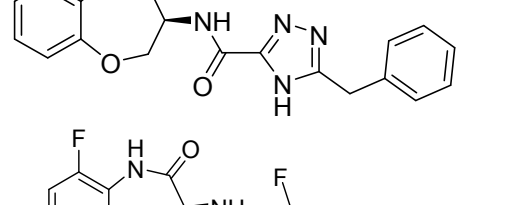
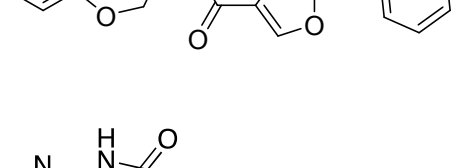
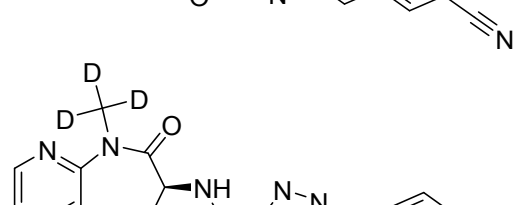
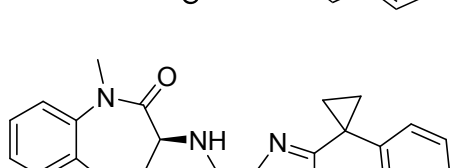
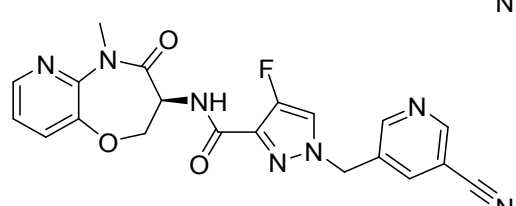
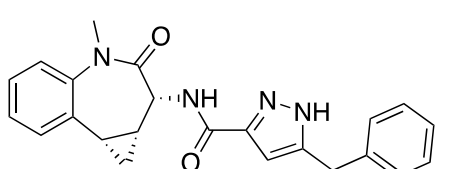
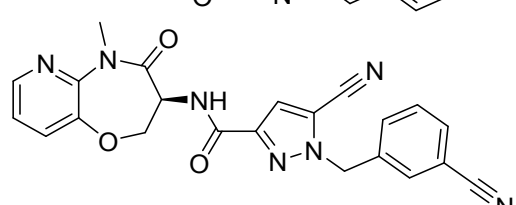
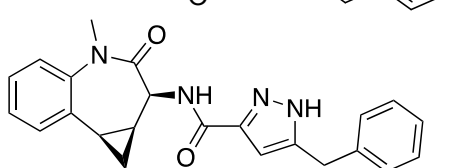
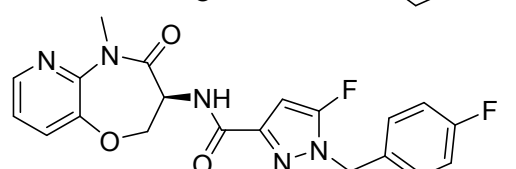
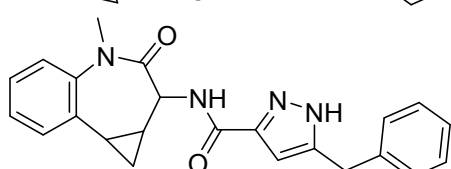
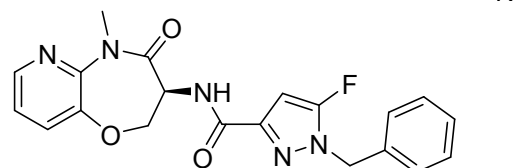
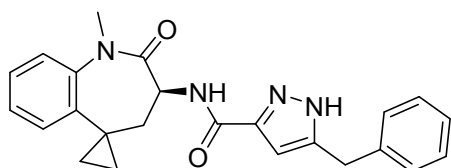
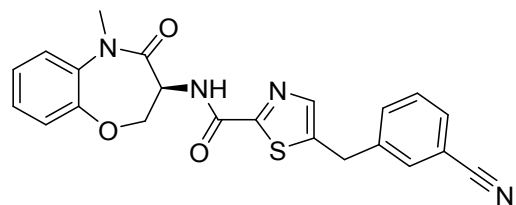
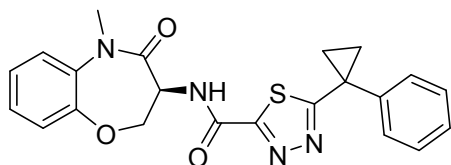
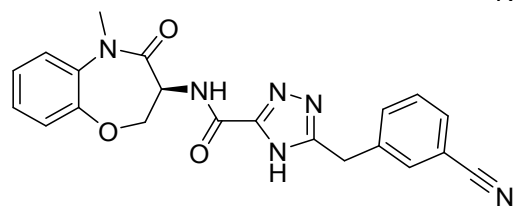
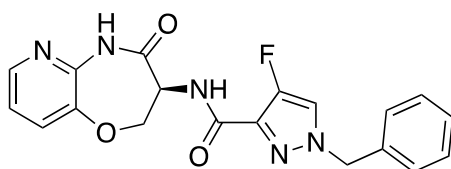
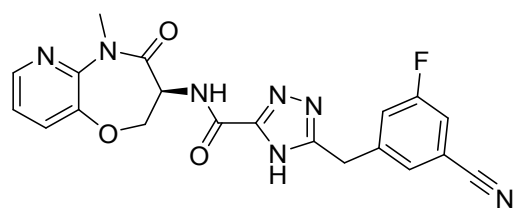
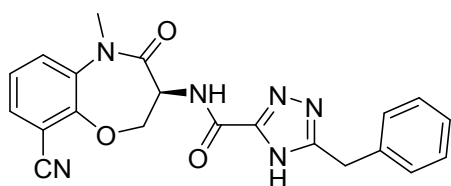


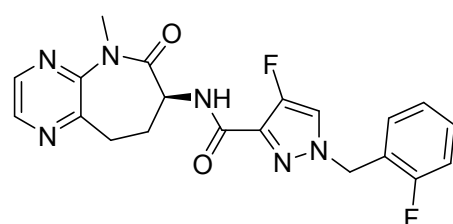
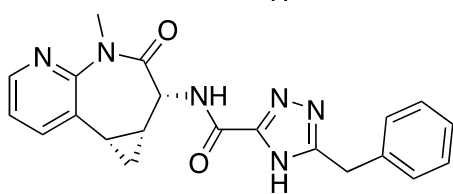
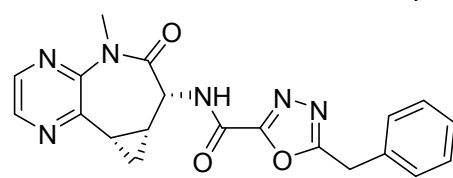
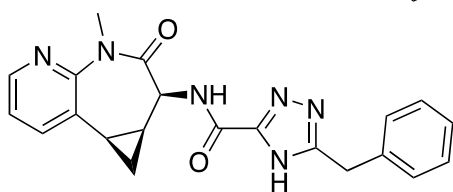
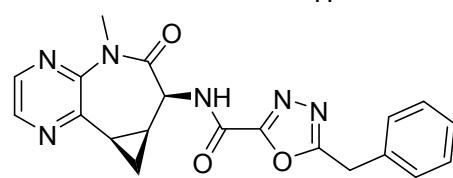
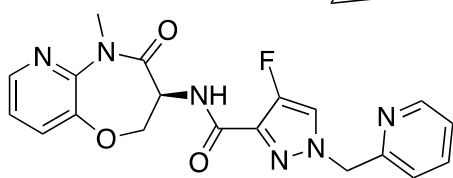
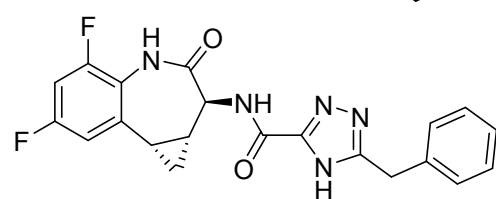
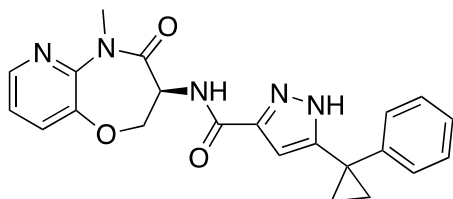
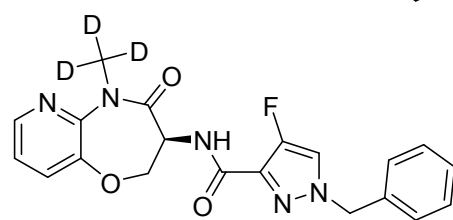
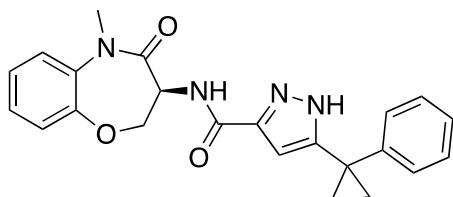
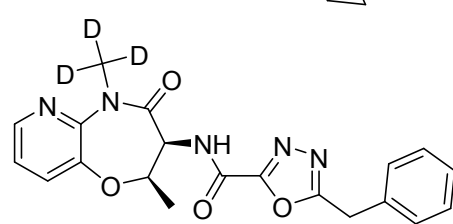
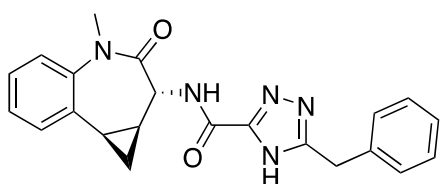
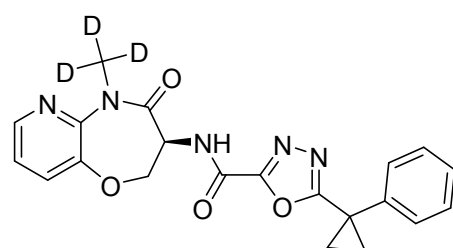
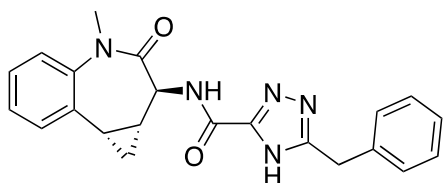
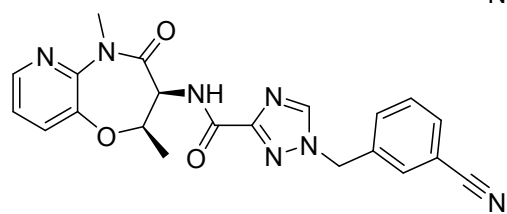
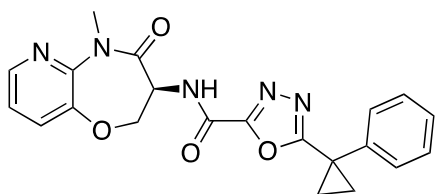
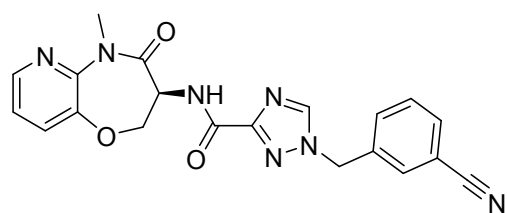
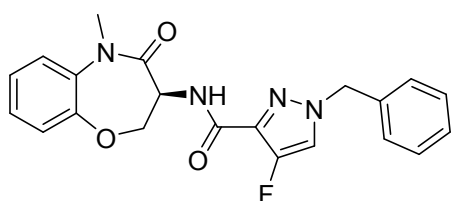
Diastereómero 1

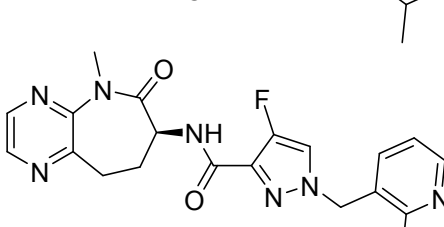
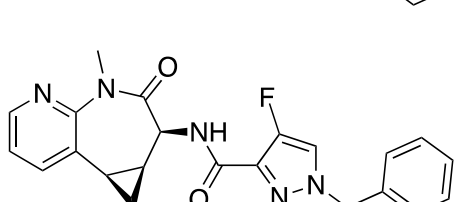
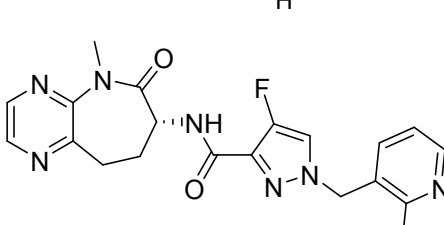
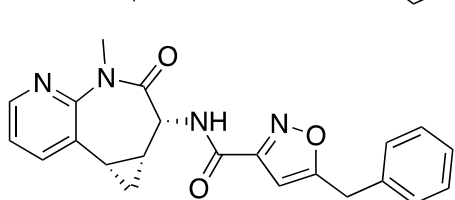
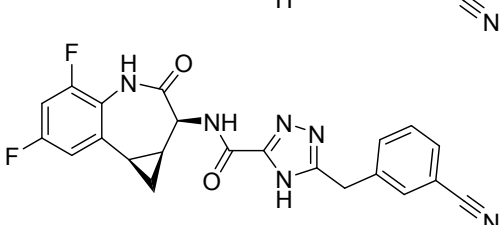
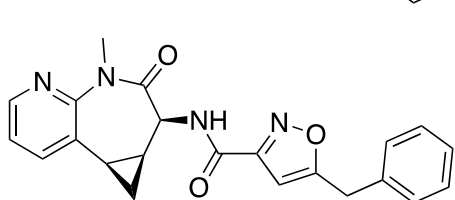
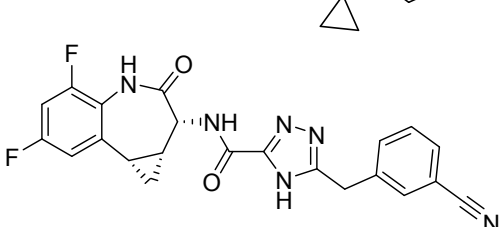
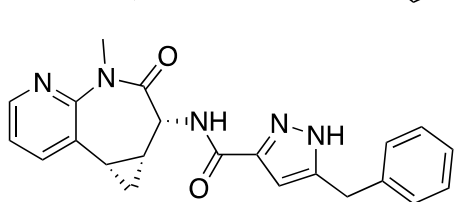
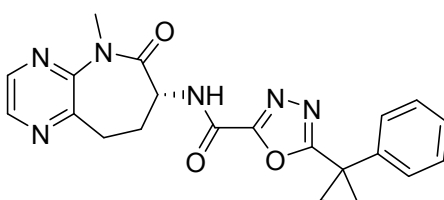
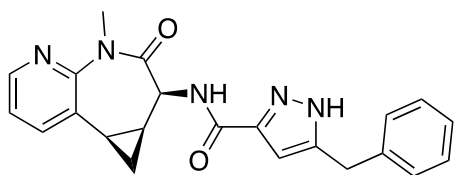
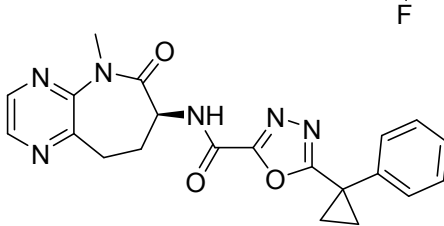
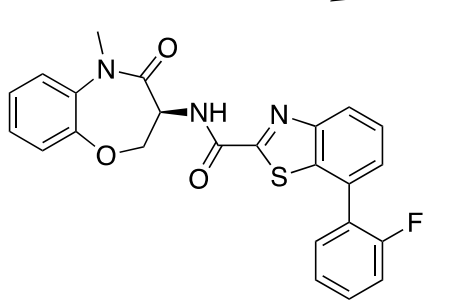
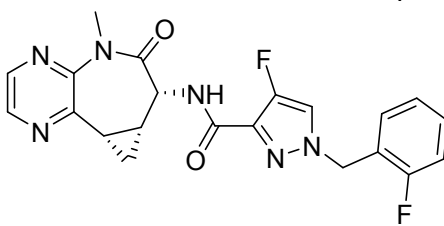
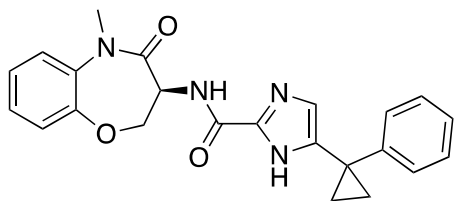
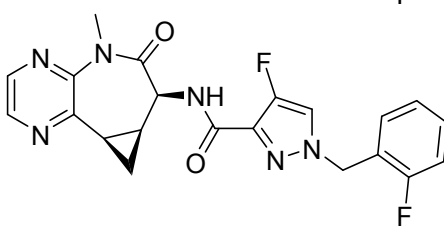
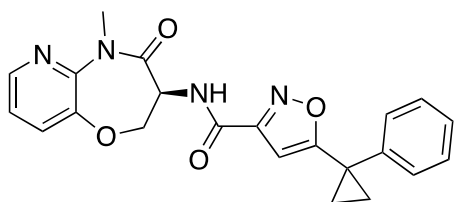
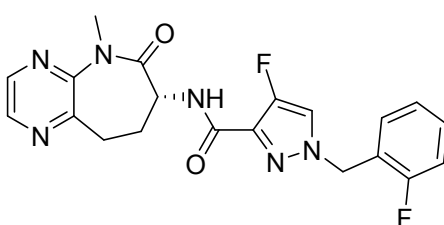
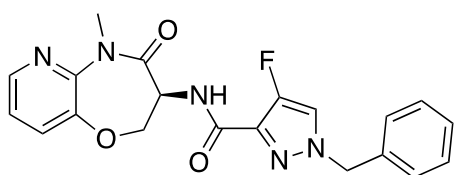


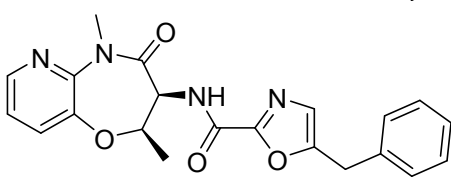
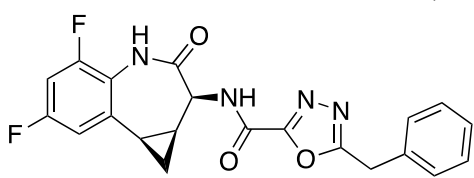
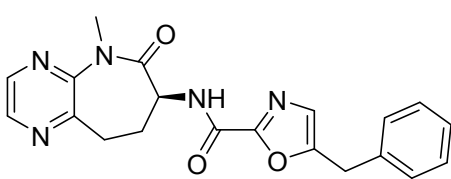
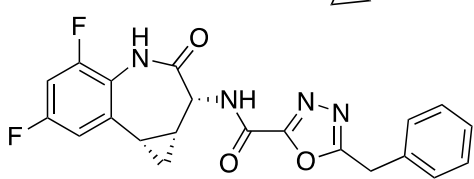
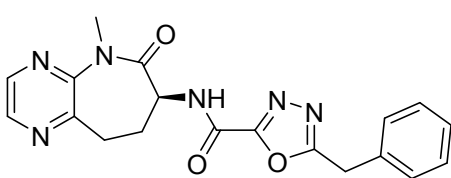
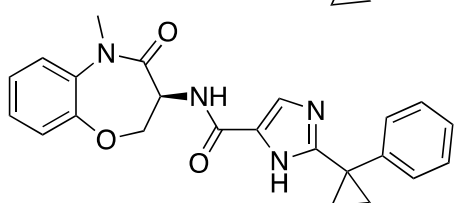
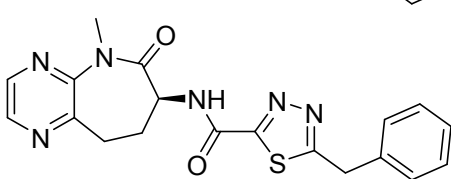
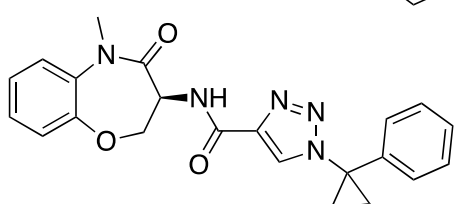
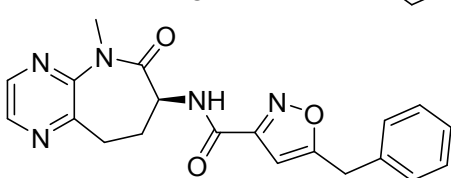
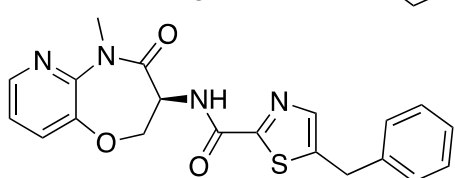
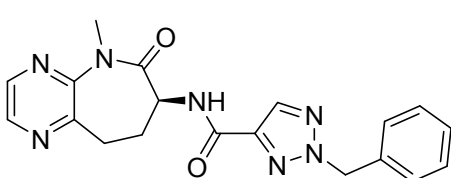
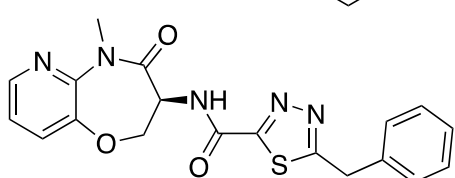
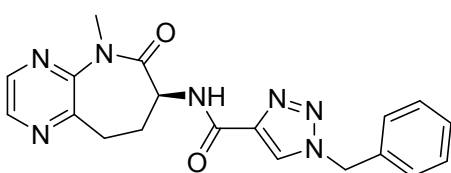
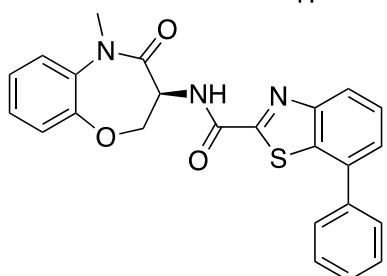
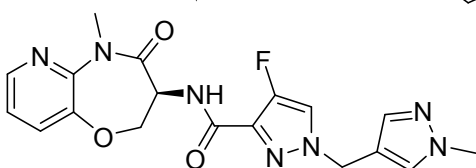
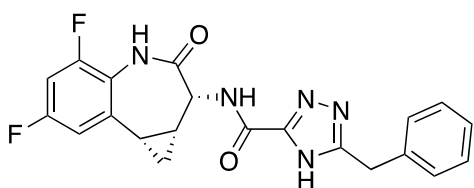
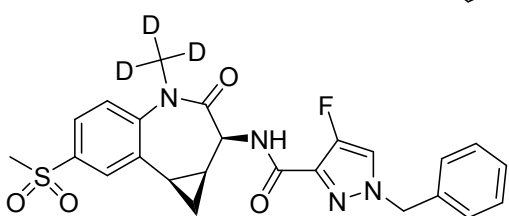
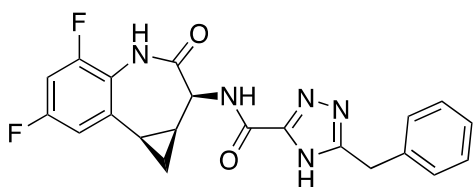
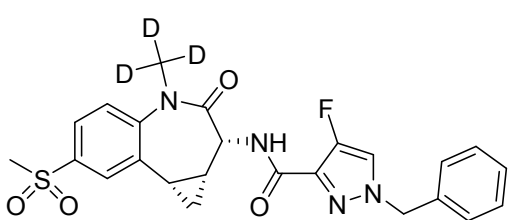
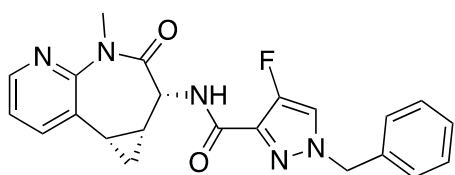
Diastereómero 2

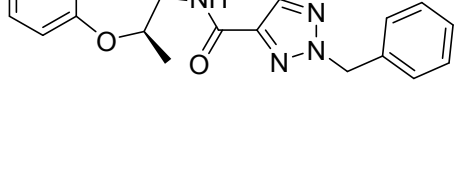
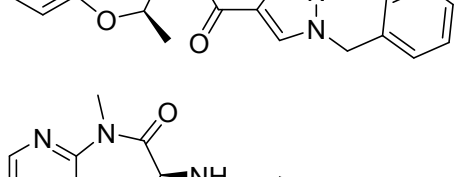
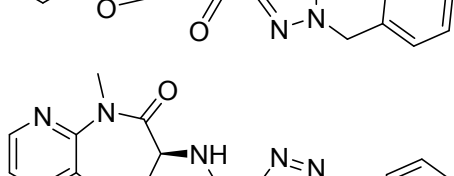
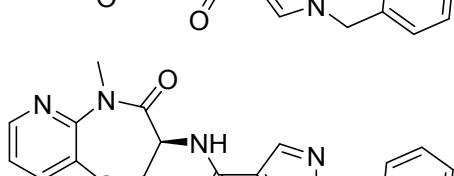
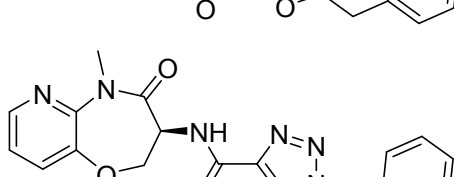
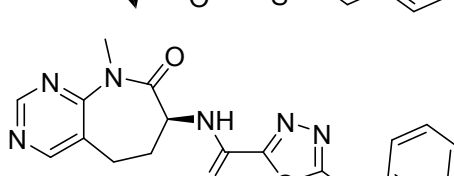
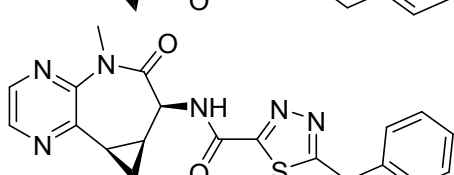
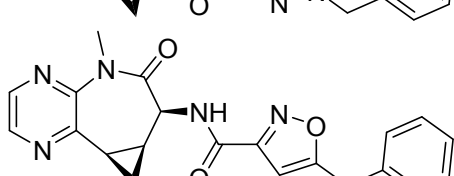
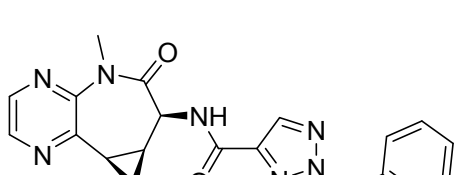
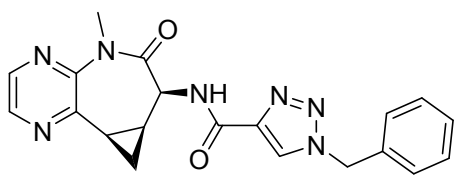
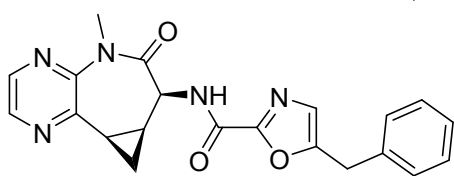
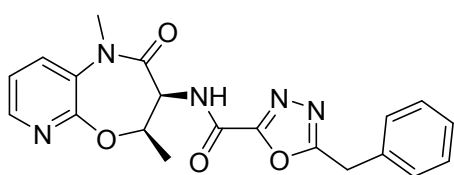
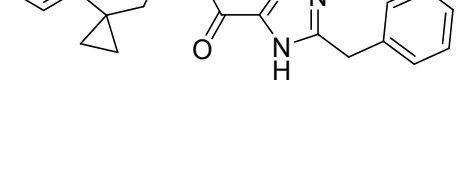
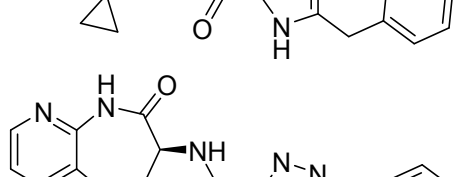
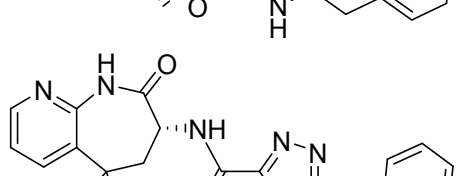
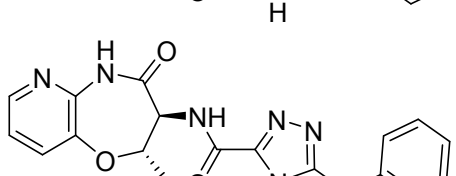
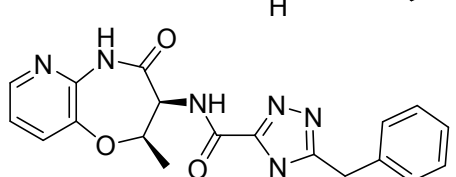
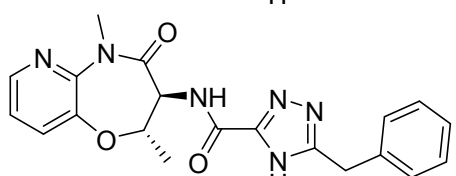
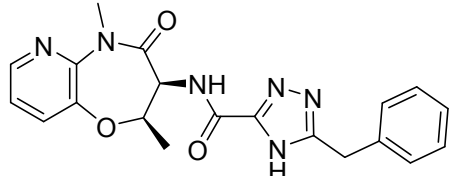
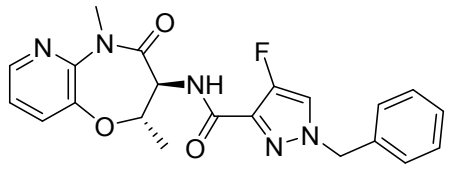
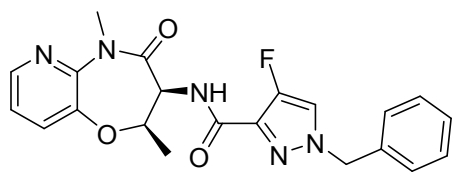
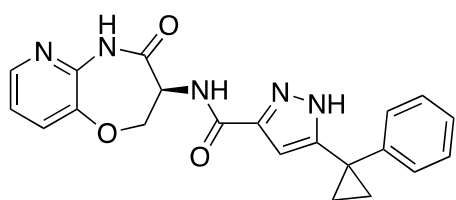
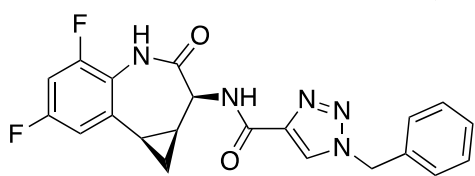
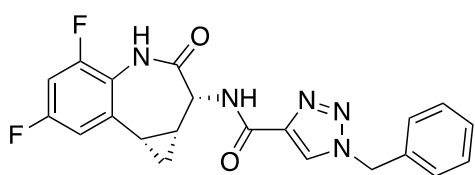


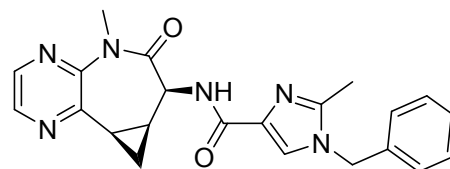
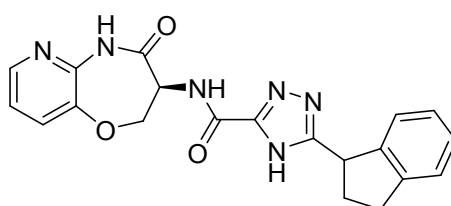
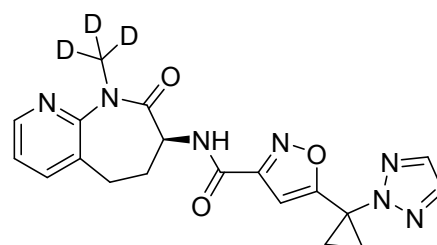
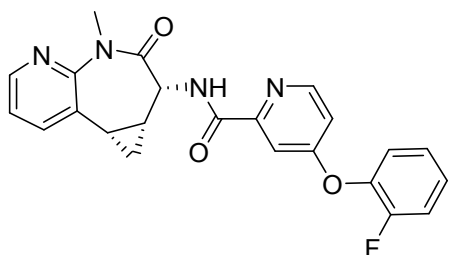
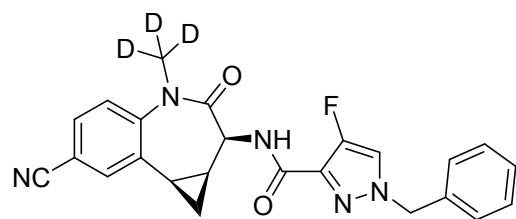
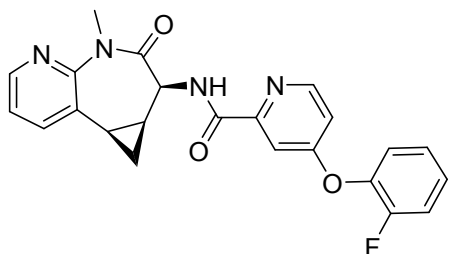
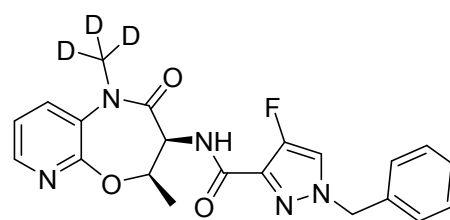
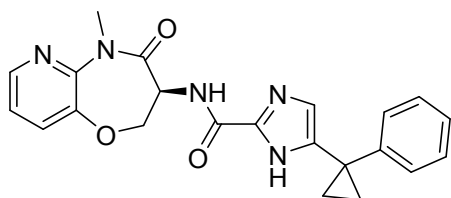




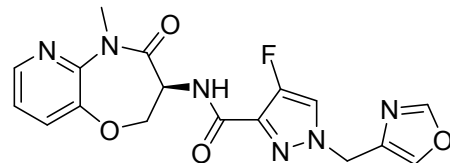
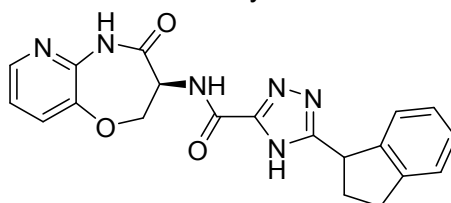




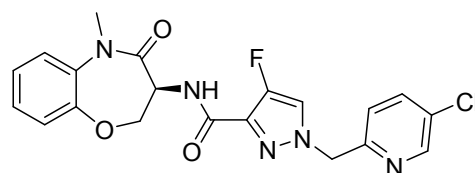
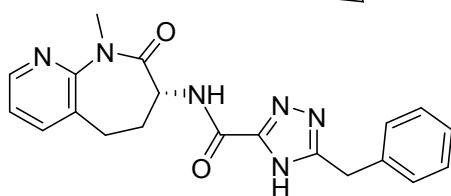
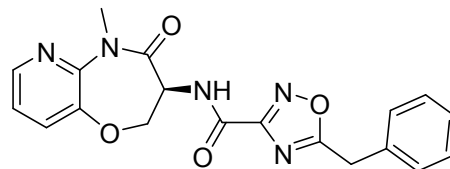
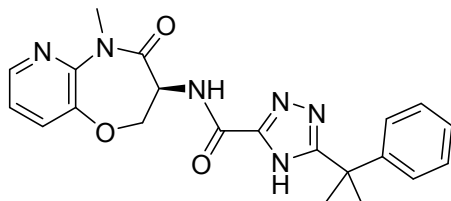
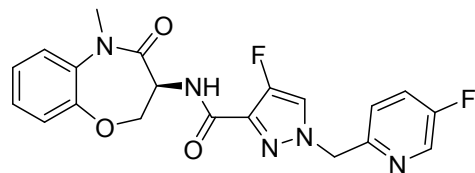
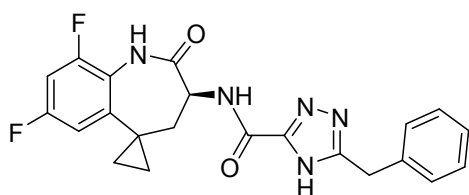
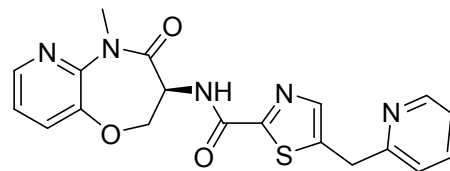
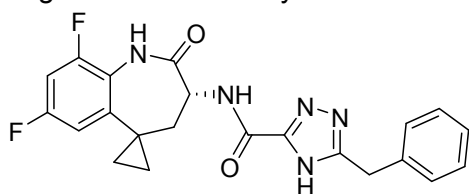


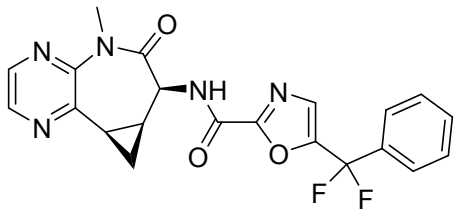
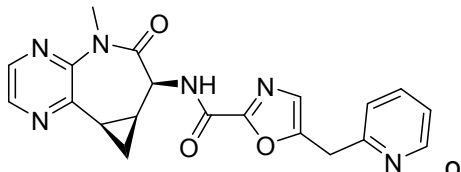
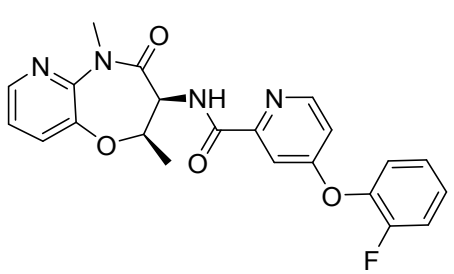
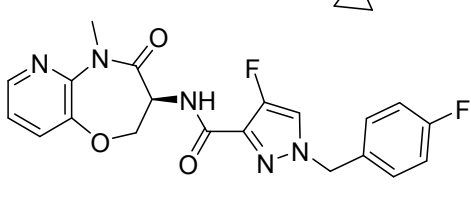
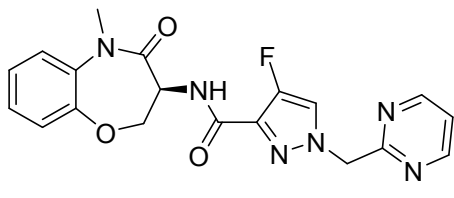
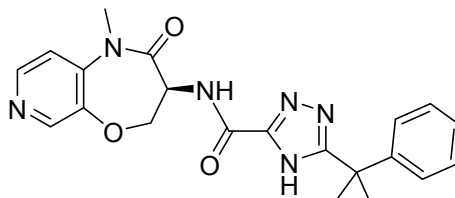
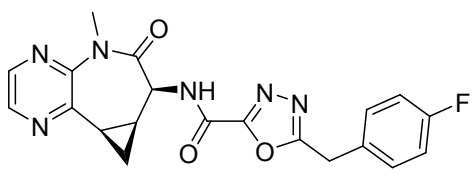
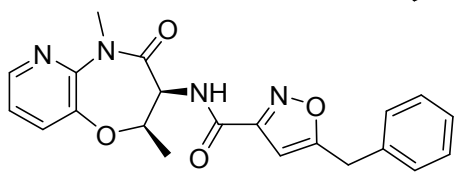
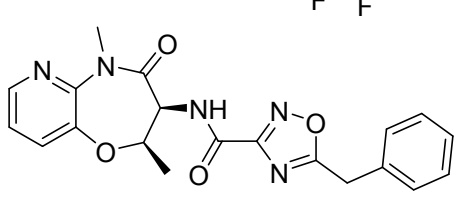
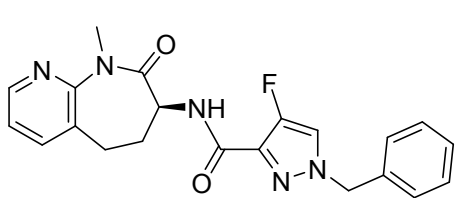
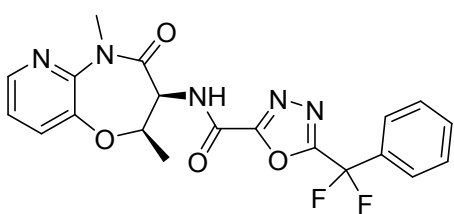
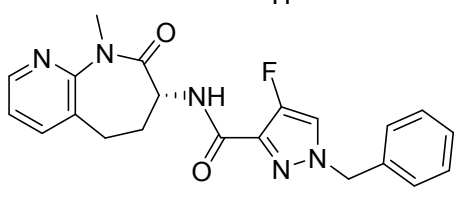
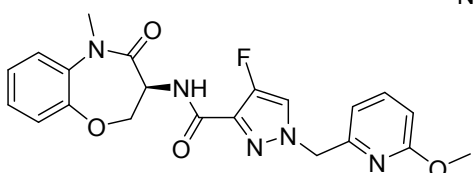
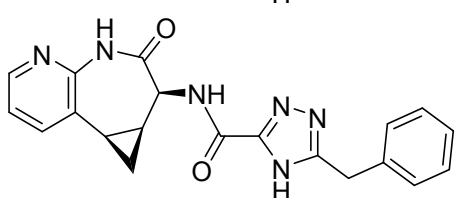
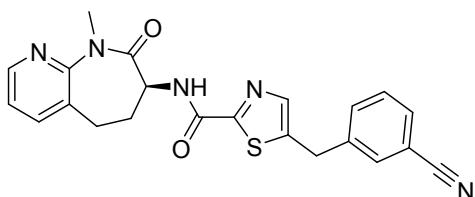
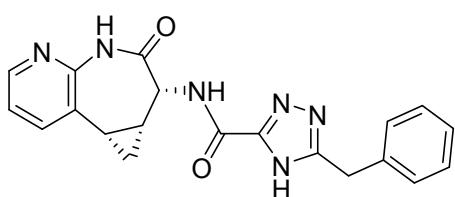
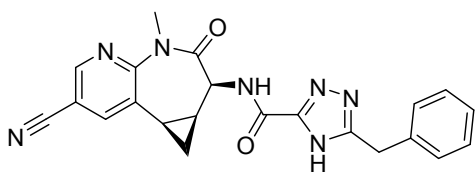
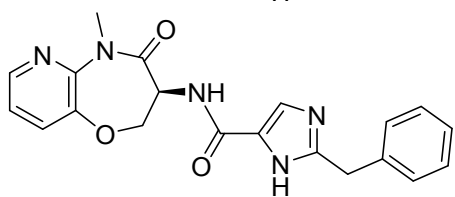
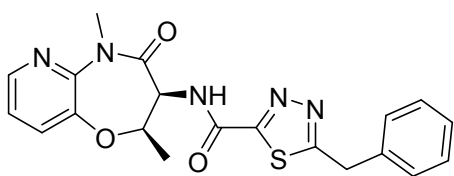
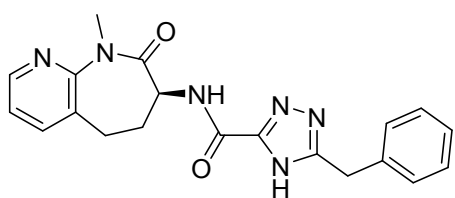


Primer isómero eluyente



Segundo isómero eluyente

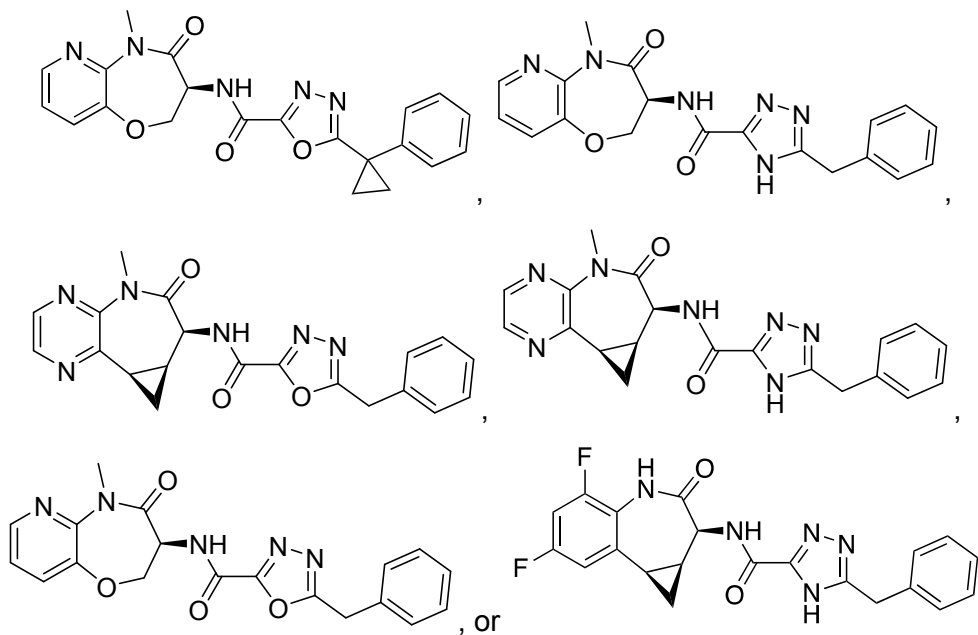




o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde el compuesto es:

5



10

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

52. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente y un excipiente.

15

53. Un método *in vitro* para la inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor que comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor con un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–51 o la composición farmacéutica de la reivindicación 52.

20

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2018/0008707**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA 1 QUE INTERACTÚA CON EL RECEPTOR”

Solicitante: **DENALI THERAPEUTICS INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **4807** del 18 de junio de 2019, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por **53 reivindicaciones**, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- ✓ La reivindicación 1 se modifica para recitar un compuesto de Fórmula II.
- ✓ Las reivindicaciones originales 5, 7 y 8 se reenumeran como las reivindicaciones 19, 20 y 22, respectivamente.
- ✓ La nueva reivindicación 49 recita las especies químicas que se muestran en la Tabla 1 de la descripción de la presente solicitud.
- ✓ Las reivindicaciones 50, 51 y 52 recitan especies ejemplificadas que comprenden un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de siete miembros anillo de azepina. El soporte para las modificaciones se encuentran en la descripción de la presente solicitud, por ejemplo en los párrafos 124, 129, 132, 133, 134, 136, 138, 141, 144, 146, 148, 152, 153, 155, 159 y 160.

2. Claridad y concisión

Tal como se ha indicado previamente, el pliego reivindicatorio se ha modificado para que sea más claro y conciso. No obstante, se desean realizar las siguientes observaciones con respecto a las objeciones del Examinador:

- 2.1.** El examinador objeto la reivindicación 1 porque no ser concisa ya que presenta una amplia gama de posibilidades en cada uno de sus sustituyentes que no permiten entender el objeto de la invención.

A fin de superar la objeción, se reemplazó la Fórmula I en la reivindicación 1 con la Fórmula II, que define claramente todos los sustituyentes grupos y es una generalización razonable de los numerosos compuestos probados que tienen un anillo de siete miembros fusionado a través de dos átomos de carbono a un fenilo o seis miembros anillo heteroarilo. Los compuestos de esta estructura exhiben actividad en varios receptores *in vitro* de acuerdo a los ensayos de interacción de la proteína quinasa 1 (RIPK1), como se informa en la Tabla 5 de la especificación (compárese, por ejemplo, la Tabla 1 con la Tabla 5). Por lo tanto, los compuestos reivindicados de Fórmula II proporcionan el mismo efecto técnico.

- 2.2.** El examinador ha solicitado "delimitar correctamente la invención a una generalización razonable de los compuestos probados"

A este respecto se desea llamar la atención del examinador en que la reivindicación 1 se ha limitado a la formula II tal como se mencionó en el punto anterior. De otra parte, es de resaltar que con las características que se divulgaron en la reivindicación independiente (definición de los sustituyentes) el Examinador estuvo en la capacidad de realizar un análisis de patentabilidad, lo que resulta en la claridad y concisión de la materia reclamada. Tal como se puede evidenciar, los sus

- 2.3.** El Examinador objetó la claridad de la reivindicación 18 porque hace referencia a la descripción cuando menciona: "en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4" y por lo tanto se requiere adicionar los compuestos bien sea con su estructura o nombre su IUPAC.

A fin de superar esta objeción, se ha reemplazado la antigua reivindicación 18 por las nuevas reivindicaciones 49 a 52, las cuales recitan estructuras específicas sin referencia a tablas en la especificación. En vista de ello, la objeción se supera.

3. Determinación del Estado de la Técnica

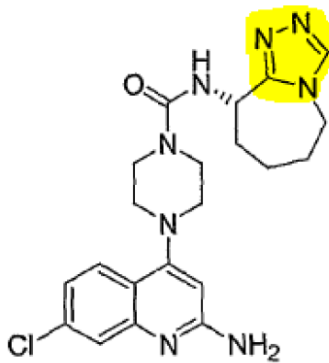
El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 19 de febrero de 2016. Se han citado los siguientes documentos:

Item	Documento	Titulo	Fecha de Publicación
D1	WO2004002960	“Substituted quinoline CCR5 receptor antagonists”	08/01/2004
D2	WO2014125444	“Heterocyclic amides as kinase inhibitors”	21/08/2014

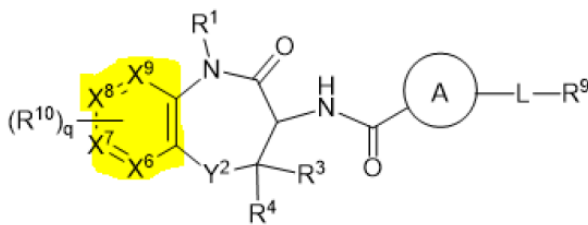
4. Novedad

El examinador ha objetado la novedad de la antigua reivindicación 1 en vista del documento D1; específicamente hace alusión a los ejemplos 182, 183, y 190 en la publicación WO2004002960 (D1).

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación ahora hace referencia a un compuesto de Fórmula II, en el que D1 Los ejemplos 182 y 183 citados son expresamente excluidos. Por favor referirse al párrafo 24 de la presente solicitud. Además, el Ejemplo 190 de D1 es un compuesto que no cae dentro del género reivindicado al menos porque el Ejemplo 190 tiene un anillo de 5 miembros, en lugar de un anillo de 6 miembros como en la reivindicación 1, que se fusiona a través de un anillo de diferente posición de la estructura de azepina que en la Fórmula II como se muestra a continuación.



Ejemplo 190, D1



Fórmula II, reivindicación 1

Por lo tanto, la reivindicación 1 no abarca los compuestos citados, y es nueva sobre D1.

En vista de lo anterior, las reivindicaciones de la solicitud cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

El examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 2 a 18 por carecer de nivel inventivo sobre la Publicación No. WO2014/125444 (D2). El examinador citó un compuesto único ejemplificado en D2: el Ejemplo 54, y concluyó la "diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y la descrita en D2, consiste en la sustitución de hidrógeno en vez de cloro sobre el anillo principal de tetrahidrobenzo[b]azepina. El examinador alegó que "D2 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención, ya que revela compuestos estructuralmente muy cercanos a los que se reclaman en la presente invención y que también son inhibidores de quinasas. Nótese que algunos compuestos de D2 se solapan en buena parte de las estructuras con los de fórmula I de la presente invención".

Tal como se ha indicado previamente, se han modificado las reivindicaciones 1 a 18 para recitar compuestos de fórmulas II, V, Va y VI, como se muestra en las reivindicaciones modificadas 1, 19 (anteriormente reivindicación 5), 21 (anteriormente reivindicación 6) y 22 (anteriormente reivindicación 8), respectivamente. Varias subformulas de Fórmula II se mencionan en las reivindicaciones 2 a 6 y 9. Ninguna de estas reivindicaciones genéricas se superpone con la divulgación de D2. Las nuevas reivindicaciones 49 a 52 especies recitadas se ejemplifican en la solicitud presentada. D2 no enseña o sugiere estos compuestos específicos.

El examinador basó el rechazo del nivel inventivo de la solicitud en el ejemplo 54 en D2. Sin embargo, nada en D2 sugiere seleccionar el Ejemplo 54 citado y modificar esa estructura específica para llegar a los compuestos genéricos o específicos reclamados.

Adicionalmente, no se presentan datos biológicos para el Ejemplo 54. De hecho, los resultados de los ensayos biológicos *in vitro* son reportados generalmente para los Ejemplos 1-286 con valores de IC₅₀ entre 10 mM y 1 nM (Ver D2 en la página 198, líneas 3-8), y se reportan datos específicos para solo siete compuestos (Ejemplos 12, 77, 91, 102, 161, 163 y 169; D2 en la página 198, líneas 3-8 y página 204, líneas 1-6). Los datos de un ensayo *in vivo* se informan solo para 13 compuestos (D2, páginas 202-203). Por lo tanto, D2 no enseña que el Ejemplo 54 muestre ninguna actividad útil contra la interacción del receptor proteína quinasa 1 (RIPK1) y no proporciona ninguna motivación para seleccionar el Ejemplo 54 del rango de compuestos en el documento como punto de partida para más experimentación.

Finalmente, D2 no proporciona ninguna sugerencia particular para modificar el Ejemplo 54 o cualquier otro compuesto según sea necesario para producir los compuestos reivindicados con una expectativa razonable de éxito en el logro de compuestos con actividad contra RIPK1.

Por lo menos por estos motivos, se solicita que el nivel inventivo de la presente solicitud sea reconocido.

6. Solicitud de segundo examen de patentabilidad

Se realiza el pago por concepto de un segundo examen de patentabilidad.

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cincuenta y tres (53) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

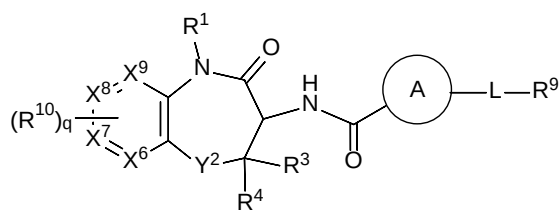
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P5191
RESPUESTA AO4807

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto es de la fórmula II:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables; en donde

q es 0, 1 ó 2;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno N o CH;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxí o ciano;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

R⁵ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C₁–C₆–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido o

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, o –NR⁷–

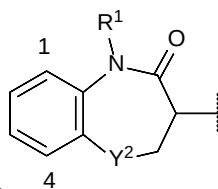
R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido; siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

- (1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y cada R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C_1-C_6-1 -ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (4) Y^2 es $-O-$; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;
- (5) Y^2 es $-O-$; uno de X^7 y X^9 es nitrógeno; y A es distinto de isoxazol;
- (6) R^1 es alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano; o
- (7) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el



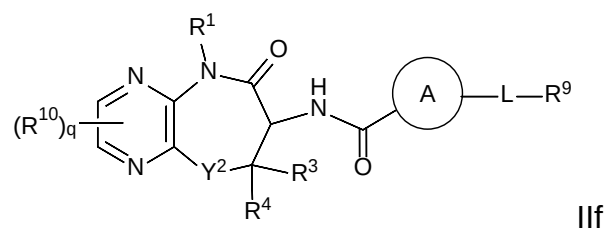
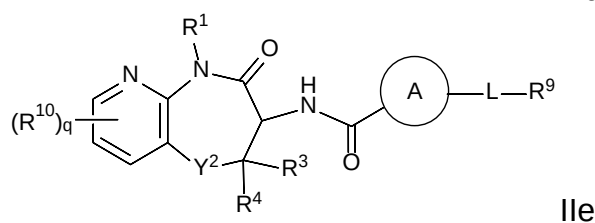
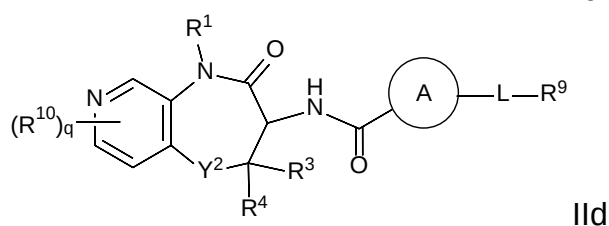
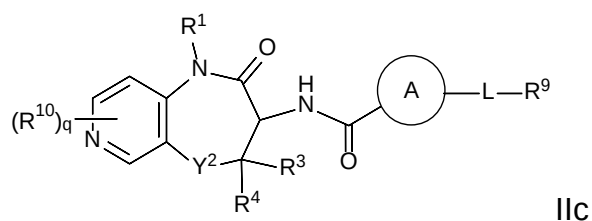
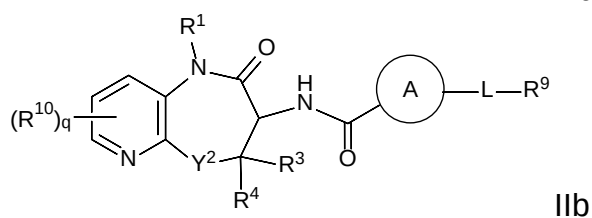
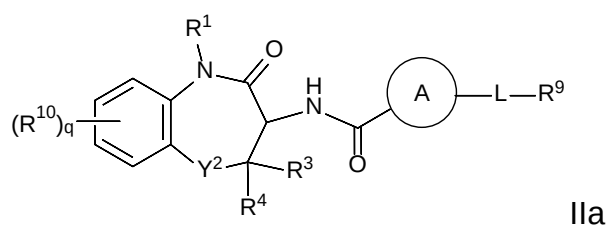
anillo , al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 4-(1,4-dihidro-2-oxo-

3(2H)-quinazolinil)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metiletil)-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperidincarboxamida;

4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; o 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf):



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

R⁵ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C₁–C₆–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, –NR⁷– ;

R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; y

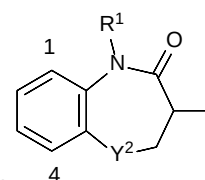
cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo, o alquilo opcionalmente sustituido

en donde, cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIa), ocurre al menos uno de los siguientes:

- 1) al menos uno de R³ y R⁴ son halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido, R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido

o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o
- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C_1-C_6-1 -ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (4) R^1 es alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano; o



- (5) para el fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo , al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 4-(1,4-dihidro-2-oxo-3(2H)-quinazolinil)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metiletil)-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperidincarboxamida; 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; o 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; y cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIb), ocurre al menos uno de los siguientes:

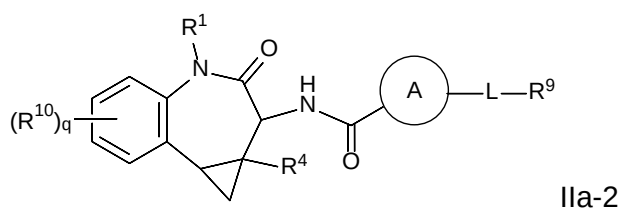
- (1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C_1-C_6-1 -ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

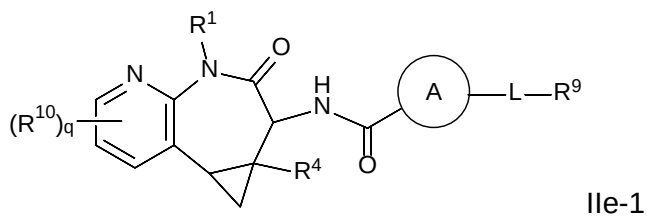
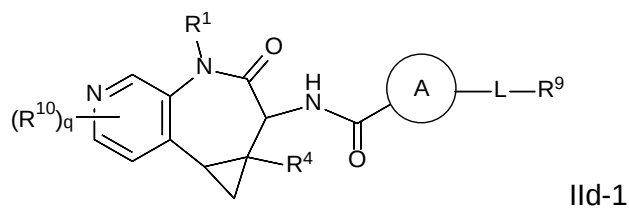
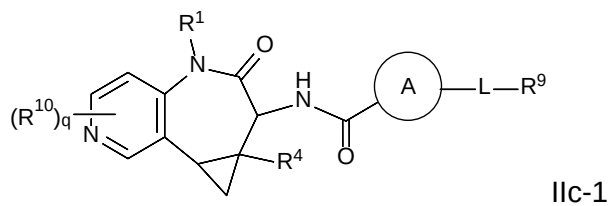
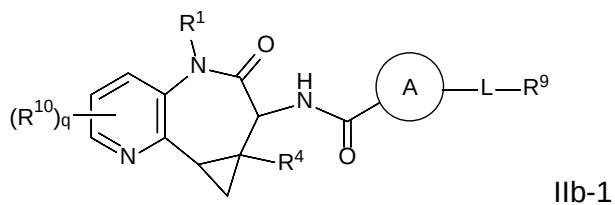
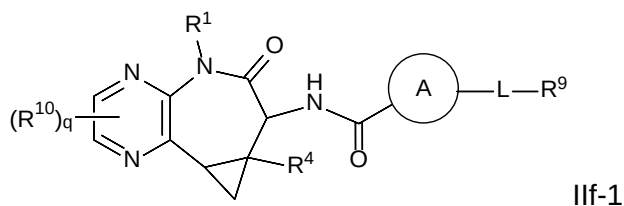
sustituido; o

- (4) el compuesto no es 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-2-oxopirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; N-[(3S)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il]-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida; 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-2-oxopirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; o N-[(3S)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il]-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida, y cuando el compuesto es un compuesto de Fórmula (IId), ocurre al menos uno de los siguientes:

- (1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno $C_1-C_6-1-ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o
- (4) el compuesto no es 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxopirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida; o 5-(fenilmetil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxopirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il]-3-isoxazolcarboxamida.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula IIa-2, IIb-1, IIc-1, IId-1 o Ile-1:





o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

R⁴ es H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

A es anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido,;

L es –C(R⁸)₂–, está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, o –NR⁷–;

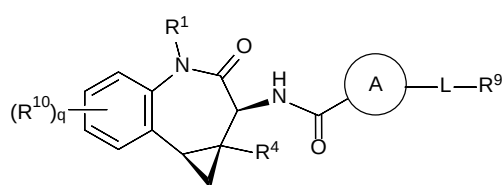
R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

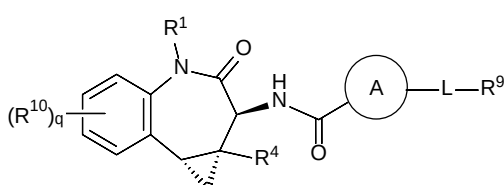
R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

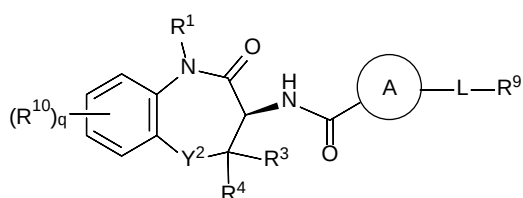
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula IIa-2a, Fórmula IIa-2b, Fórmula IIa-3, Fórmula IIa-4 o Fórmula IIa-5:



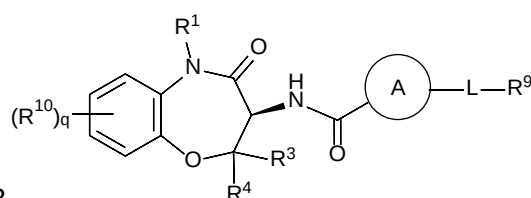
IIa-2a



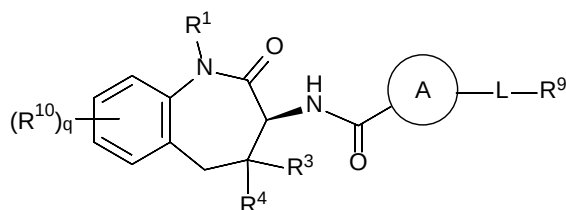
IIa-2b



IIa-3



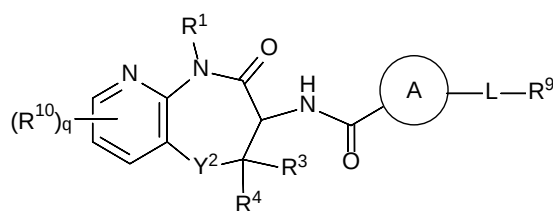
IIa-4



IIa-5

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

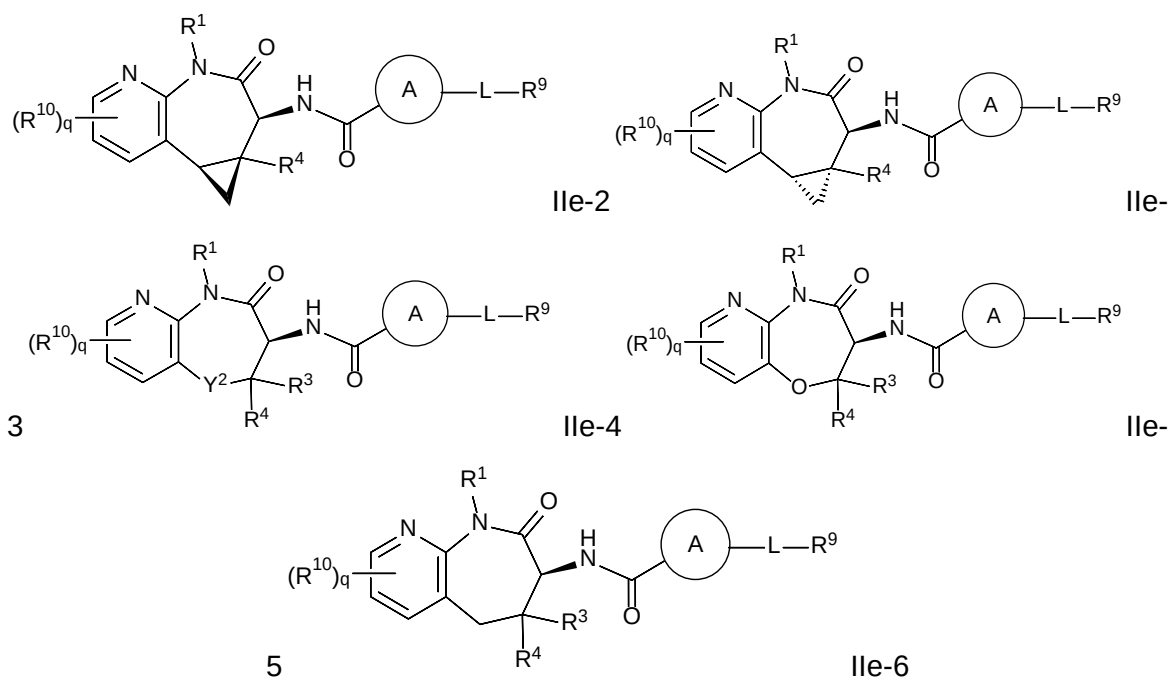
5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula (IIe):



IIe

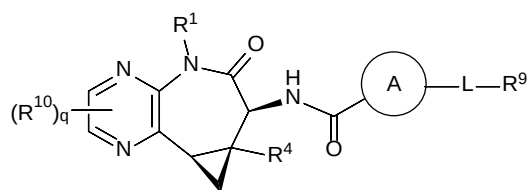
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto es de Fórmula Ile-2, Fórmula Ile-3, Fórmula Ile-4, Fórmula Ile-5 o Fórmula Ile-6:

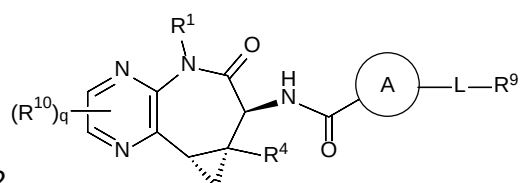


o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

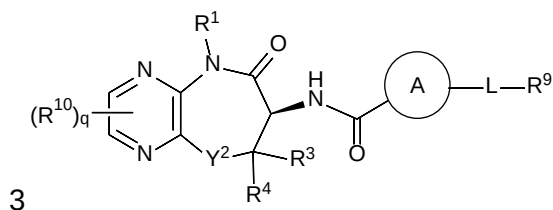
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto es de Fórmula Ile-2 o Ile-4, o una sal, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptable.
8. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula Iff, o una sal, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es de Fórmula Iff-2, Fórmula Iff-3, Fórmula Iff-4, Fórmula Iff-5 o Fórmula Iff-6:



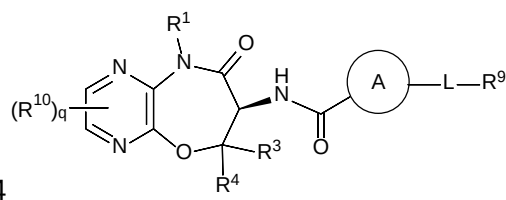
IIIf-2



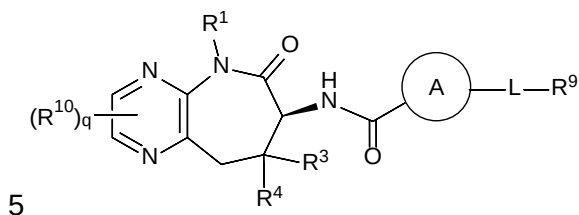
IIIf-



IIIf-4



IIIf-



IIIf-6

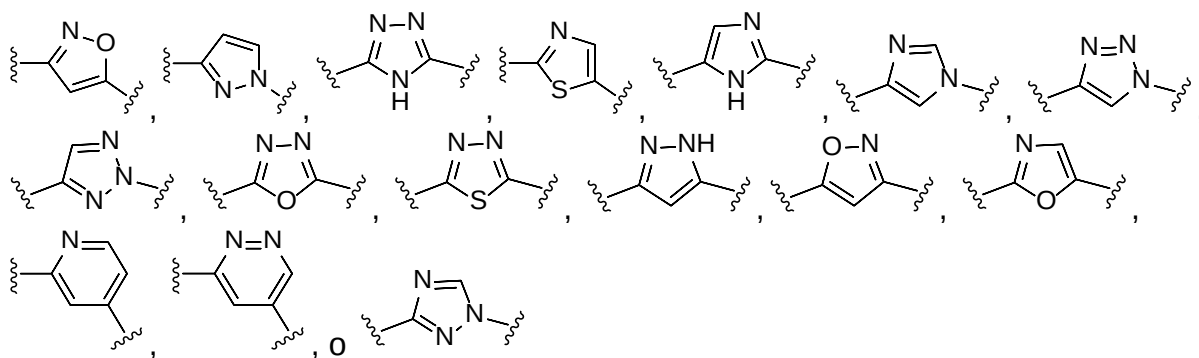
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que A es fenilo.

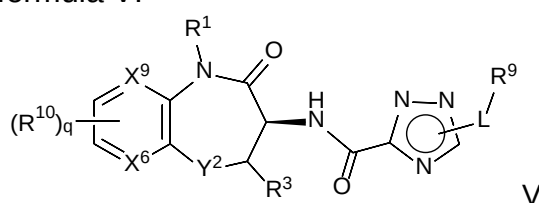
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anillo A es:



en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o alquilo C₁-C₆.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que A es fenilo, fenilbenzo [d] tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolilo

- [1,2-b] pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo o azetidinio.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.
 16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es oxadiazolilo.
 17. El compuesto de la reivindicación 14, en el que A es triazolilo.
 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que L es $-C(R^8)_2-$.
 19. Un compuesto de la fórmula V:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6 y X^9 son, de modo independiente, N o CR^{14} ;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es $-O-$ o $-C(R^6)_2-$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

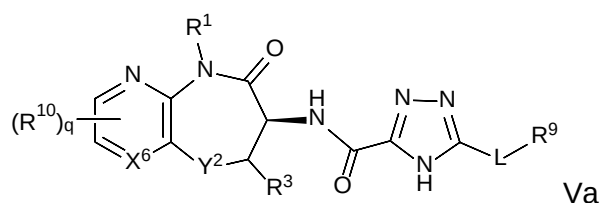
R^3 es H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es $-C(R^8)_2-$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

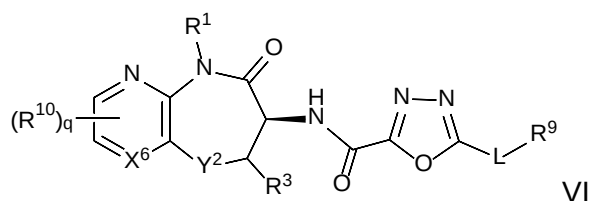
R^9 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 ; y
cada R^{14} es, de modo independiente, hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
siempre que, cuando tanto X^9 sea CR^{14} , uno o varios de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) sean verdaderos (i) R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, (ii) L es $-C(R^8)_2-$ y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo, (iii) R^9 está sustituido con al menos un ciano, (iv) X^9 es distinto de C-H, C-F, C-Cl, C-CH₃ o C-CF₃, y/o (v) X^6 es distinto de N o C-H, C-F o C-CH₃.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto de la fórmula V está representado por la fórmula Va:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

21. El compuesto de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que R^{14} es hidrógeno, ciano, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoro u oxo.
22. Un compuesto de la fórmula VI:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6 es N o CR^{14} ;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es $-O-$ o $-C(R^6)_2-$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es $-C(R^8)_2-$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido;

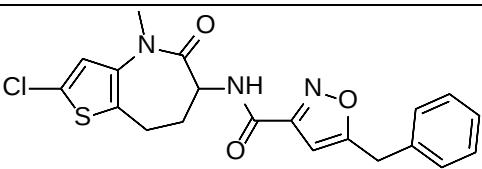
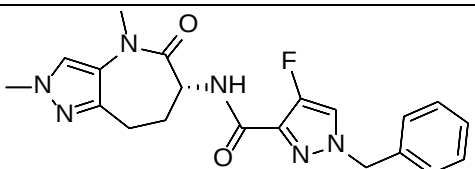
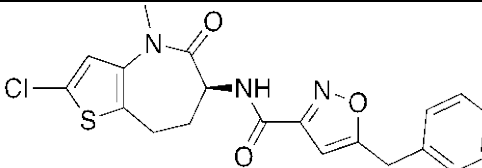
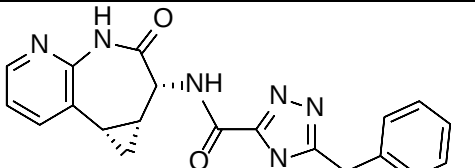
cada R^{10} es, de modo independiente, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{14} es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo o alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que X^6 es CR^{14} .
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que X^6 es N.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que R^{14} es hidrógeno.
26. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 es alquilo C_1-C_6 .
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^1 es metilo.
28. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 – 2 y 4 - 27 en donde Y^2 es O.
29. El compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^3 es hidrógeno o fluoro.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R³ es hidrógeno.
31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-27, en el que R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.
33. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R⁴ es metilo.
35. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R⁴ es H.
36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que L es -C(R⁸)₂- y cada R⁸ es independientemente H, o dos R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
37. El compuesto de la reivindicación 36, en el que L es -C(R⁸)₂- y dos R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo.
38. El compuesto de la reivindicación 37, en el que L es -C(R⁸)₂- y dos R⁸ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.
39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en el que L es CH₂.
40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

41. El compuesto de la reivindicación 40, en el que R⁹ es fenilo, dihidroindenilo, piridilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-ciano -4-fluorofenilo o 5-fluoropiridin-3-ilo.
42. El compuesto de la reivindicación 40, en el que R⁹ es arilo opcionalmente sustituido.
43. El compuesto de la reivindicación 42, en el que R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo.
44. El compuesto de la reivindicación 43, en el que R⁹ es fenilo sustituido con uno o dos halo.
45. El compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R⁹ es piridilo opcionalmente sustituido, fenilo o 2,3-dihidro-1H-indenilo.
46. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que cada R¹⁰ es independientemente halo.
47. El compuesto de la reivindicación 46, en el que cada R¹⁰ es independientemente flúor.
48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde q es 2.
49. Un compuesto que es:

No.	Estructura	No.	Estructura
1		109B	
1A		110A	

No.	Estructura	No.	Estructura
1B		110B	
2		111A	
3		111B	
4		112	
5		113	
6		114A	
7		114B	
7A		115	
7B		116	

No.	Estructura	No.	Estructura
8		117	
9		118A	
10		118B	
11		119A	
11A		119B	
11B		120A	
12		120B	
12A		121A	
12B		121B	

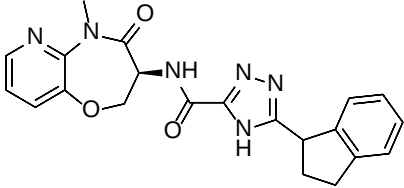
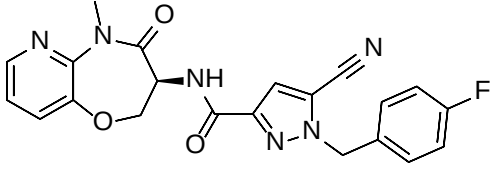
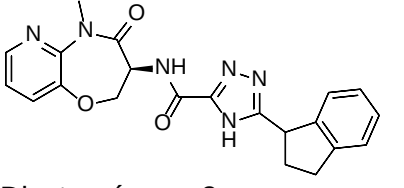
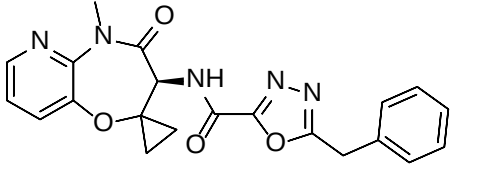
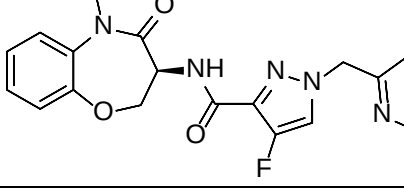
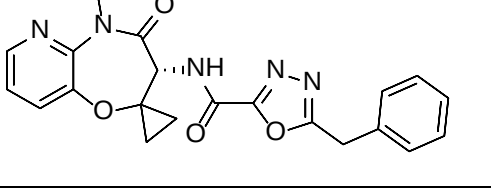
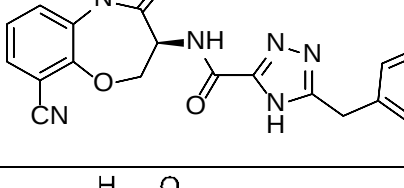
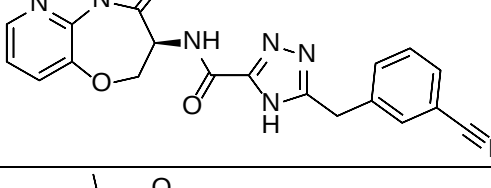
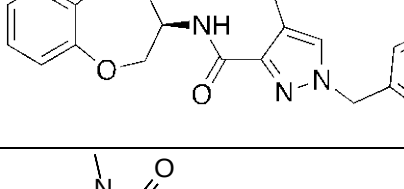
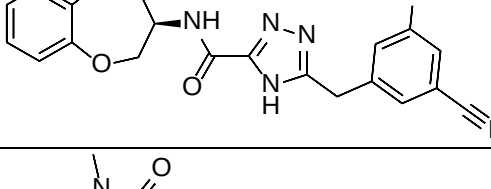
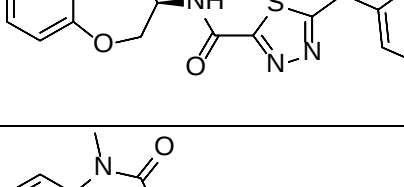
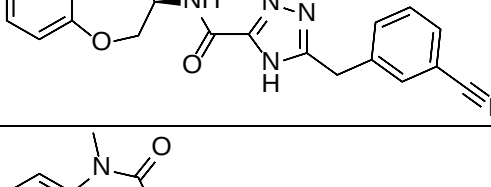
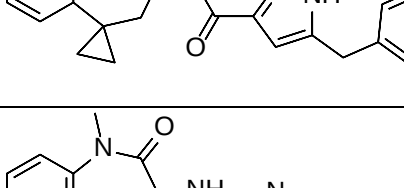
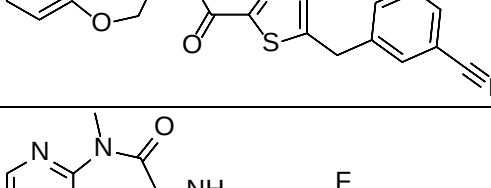
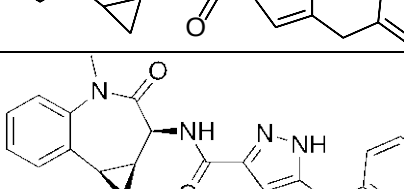
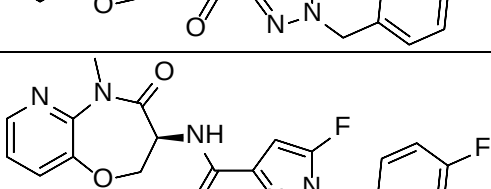
No.	Estructura	No.	Estructura
13		122	
14		123	
15		124	
16		125A	
17		125B	
18		126	
19		127	
20		128	
21		129A	

No.	Estructura	No.	Estructura
22		129B	
23		130	
24		131A	
25		131B	
26		132	
27		133	
28		134	
29		135	
30		136	
31		137	

No.	Estructura	No.	Estructura
32		138	
33		139	
34		140	
35		141A	
36		141B	
37		142	
38A		143	
38B		144	
39		145A	

No.	Estructura	No.	Estructura
40		145B	
41		146	
42		147	
43		148A	
43A		148B	
44		149	
45		150	
46		151	
46A		152A	
46B		152B	

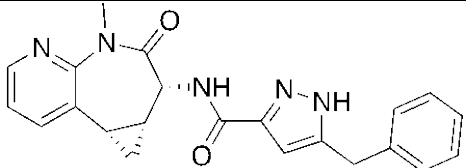
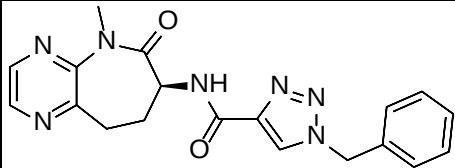
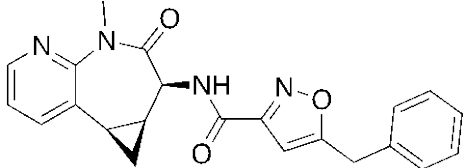
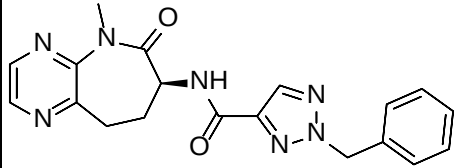
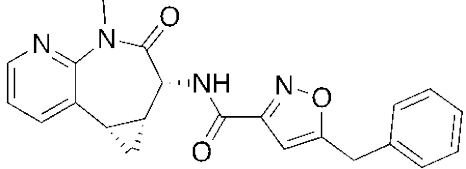
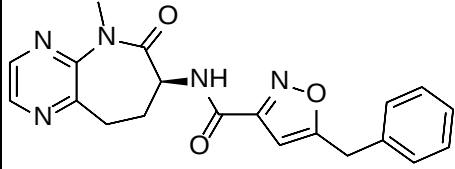
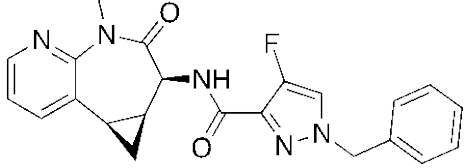
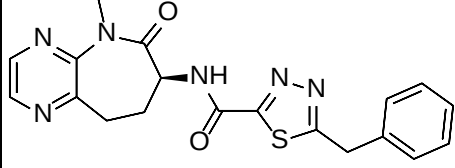
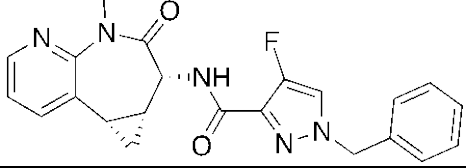
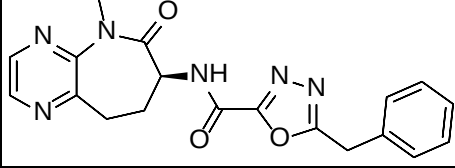
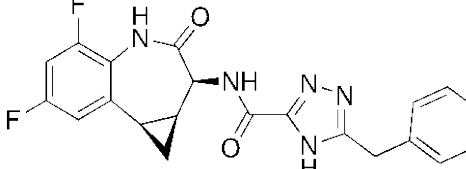
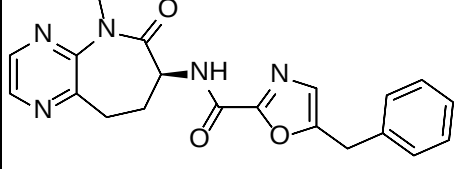
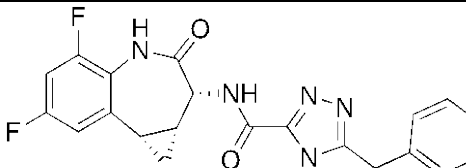
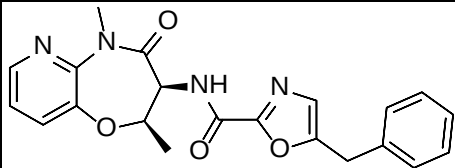
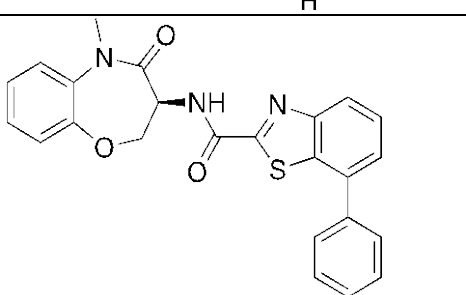
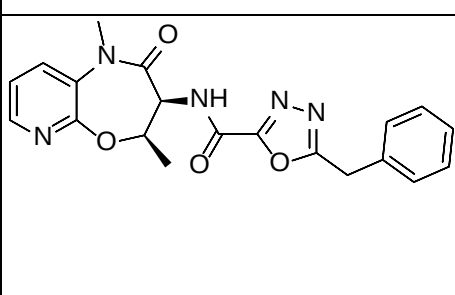
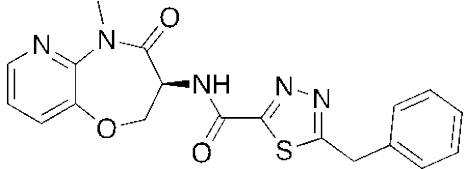
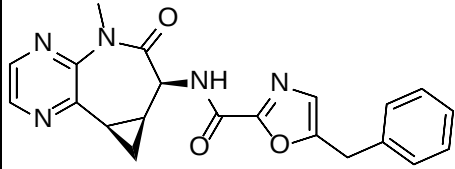
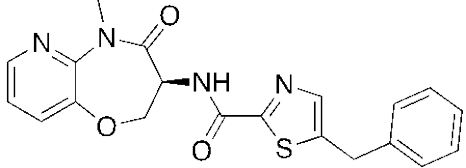
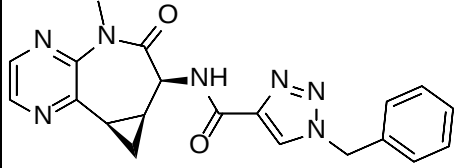
No.	Estructura	No.	Estructura
47		153	
48		154A	
49		154B	
50		155	
50A		156A	
50B		156B	
51		157A	
52		157B	
53		158	

No.	Estructura	No.	Estructura
54A		159	
	Diastereómero 1		
54B		160A	
	Diastereómero 2		
55		160B	
56		161	
57		162	
58		163	
59		164	
60		165	
60A		166	

No.	Estructura	No.	Estructura
60B		167	
61		168	
62		169	
63		170A	
64		170B	
65		171	
66		172	
67A		173	
67B		174	

No.	Estructura	No.	Estructura
68A		175	
68B		176	
69A		177A	
69B		177B	
70A		178A	
70B		178B	
71A		179A	
71B		179B	
72		180A	

No.	Estructura	No.	Estructura
73		180B	
74		181A	
75A		181B	
75B		182A	
76		182B	
77		183A	
78		183B	
79		184	
80A		185	

No.	Estructura	No.	Estructura
80B		186	
81A		187	
81B		188	
82A		189	
82B		190	
83A		191	
83B		192	
84		193	
85		194	
86		195	

No.	Estructura	No.	Estructura
87		196	
88		197	
89A		198	
89B		199	
90A		200	
90B		201	
91		202	
92		203	
93		204	
94		205	

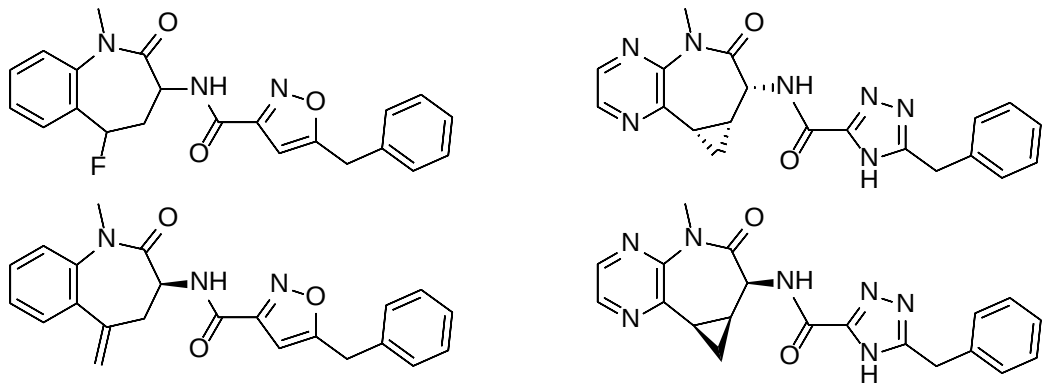
No.	Estructura	No.	Estructura
95		206	
96		207	
97		208	
98A		209	
98B		210	
99		211	
100A		212	
100B		213	
101A		214	

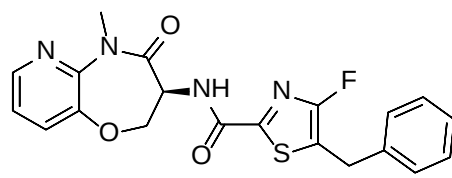
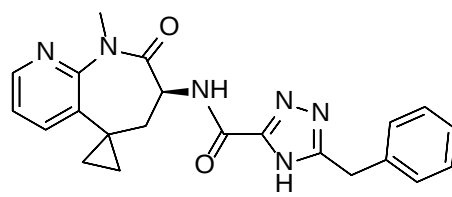
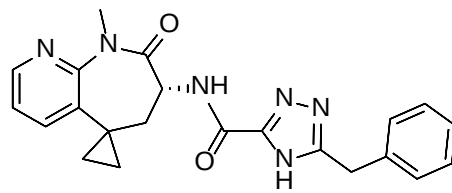
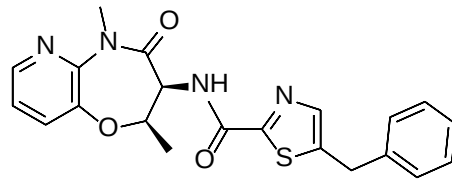
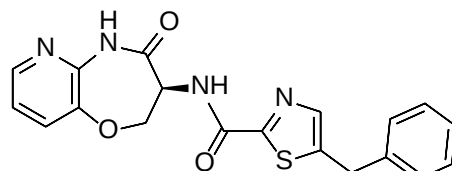
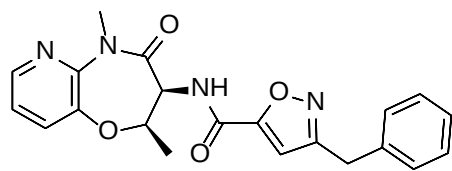
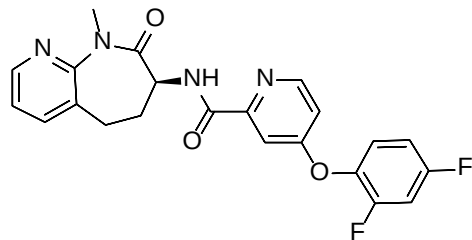
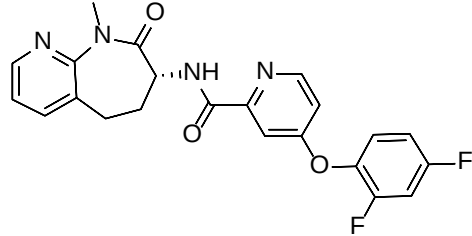
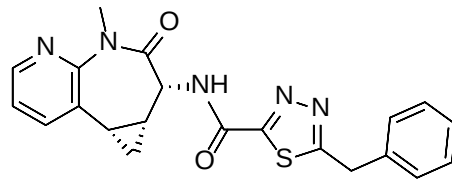
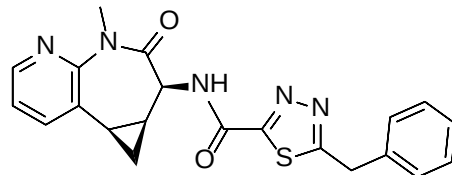
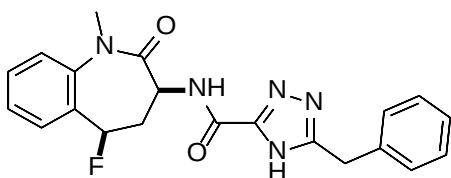
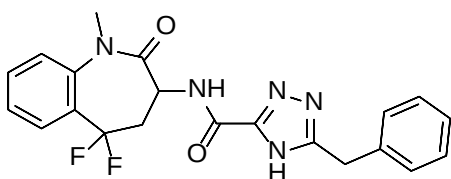
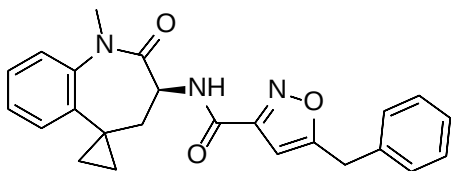
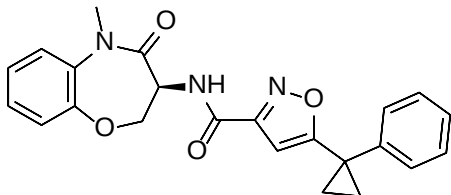
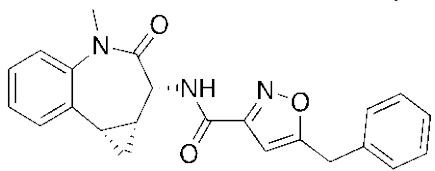
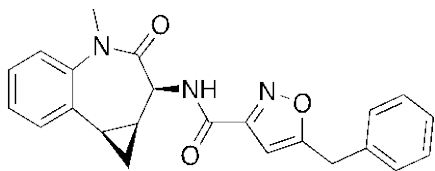
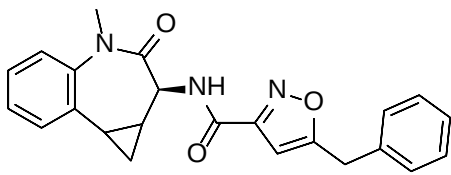
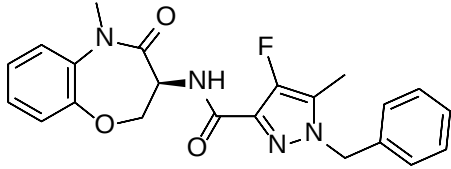
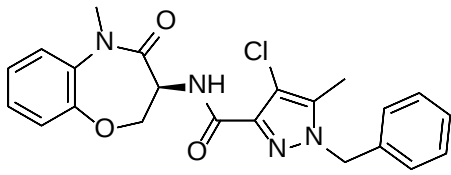
No.	Estructura	No.	Estructura
101B		215	
102A		216	
	Primer isómero eluyente		
102B		217	
	Segundo isómero eluyente		
103A		218	
103B		219	
104A		220	
104B		221	
105A		222	
105B		223	

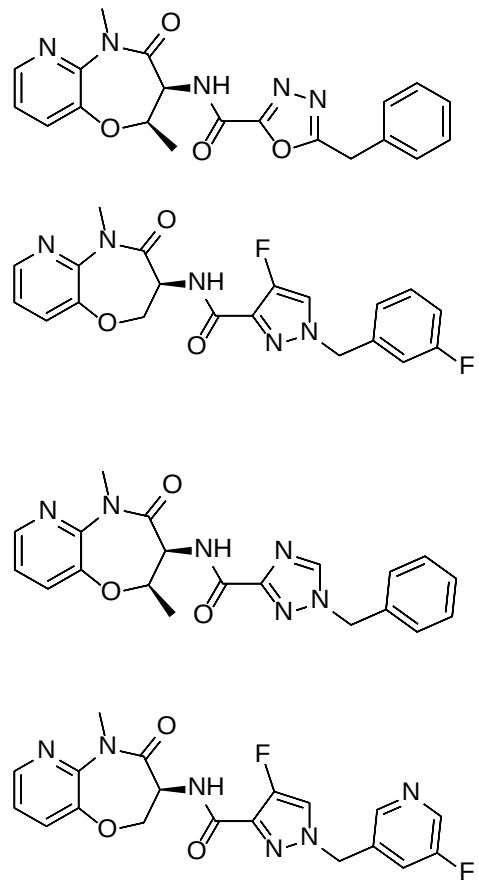
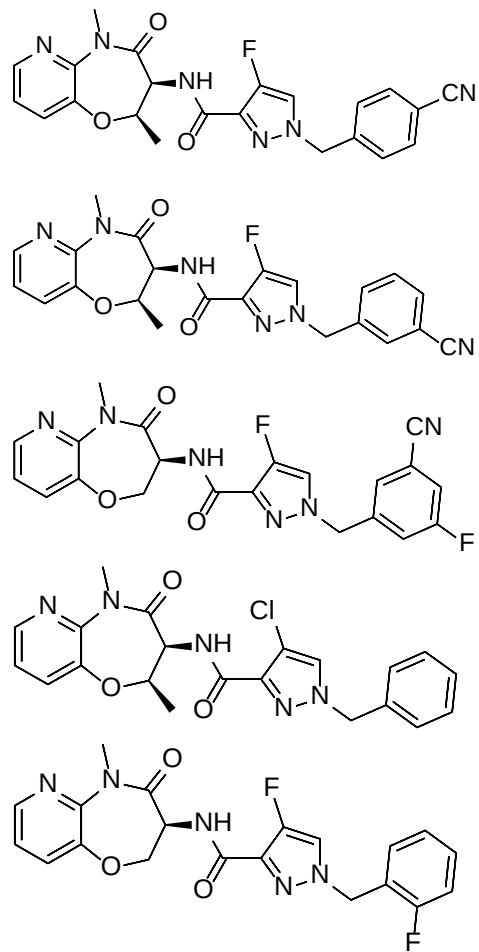
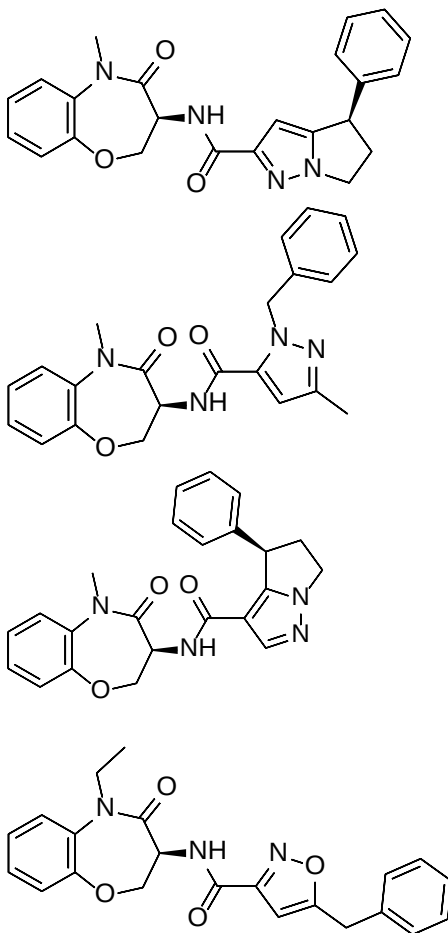
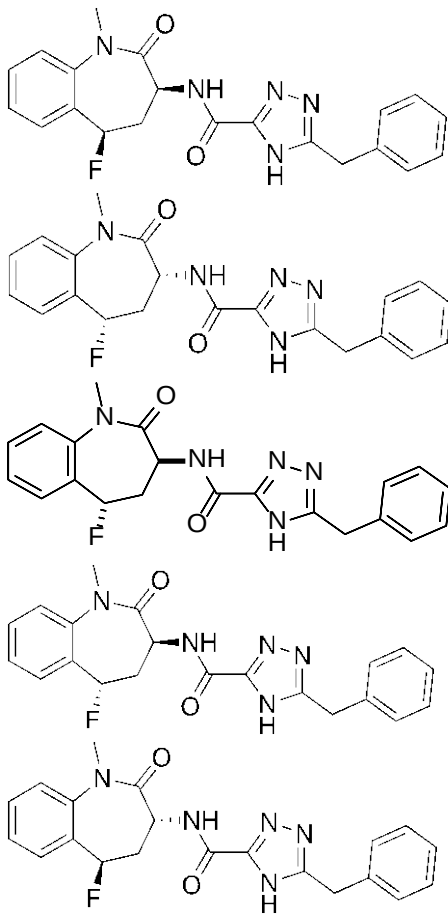
No.	Estructura	No.	Estructura
106		224	
107A		225	
107B		226	
108		227	
109A			

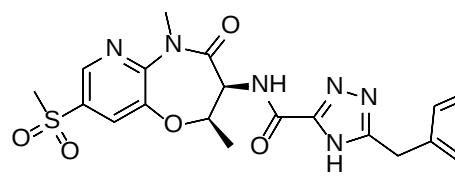
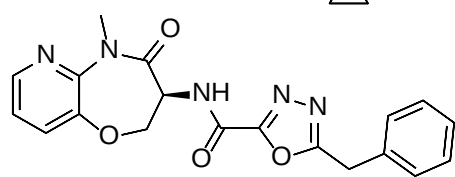
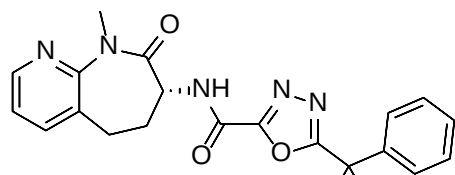
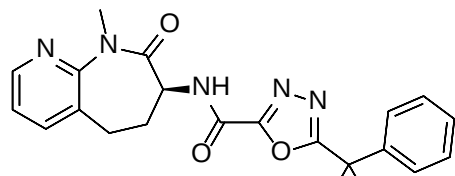
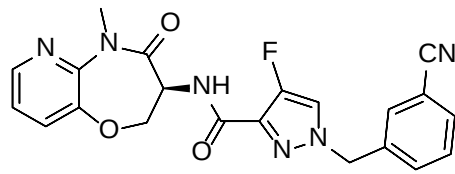
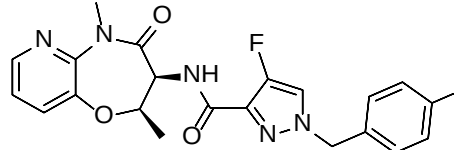
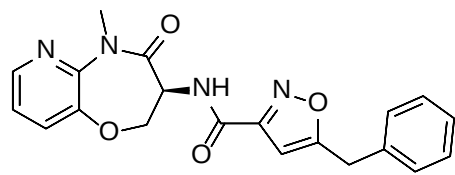
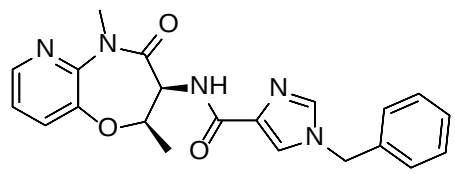
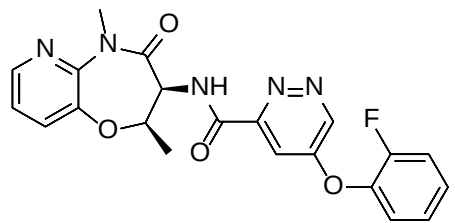
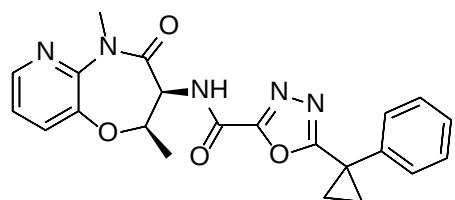
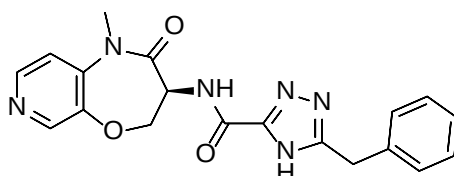
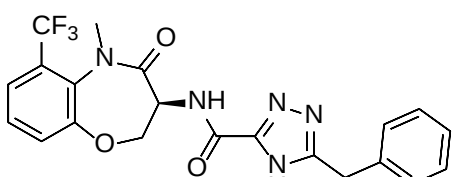
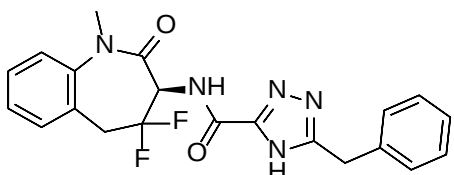
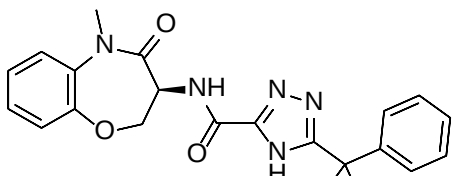
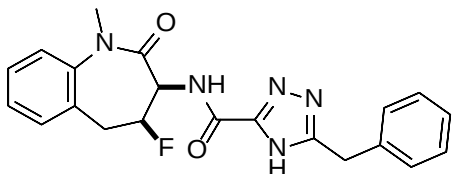
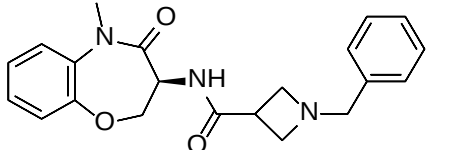
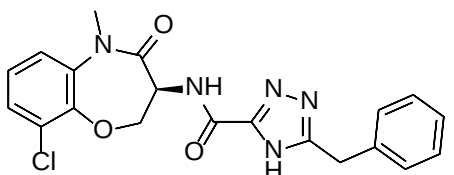
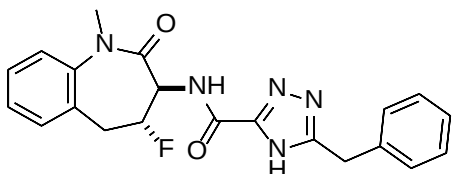
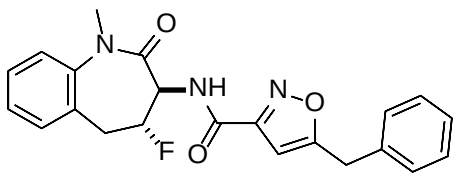
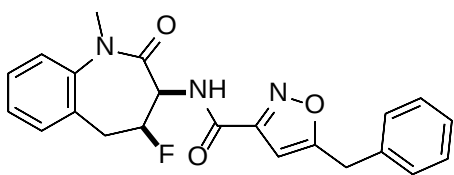
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

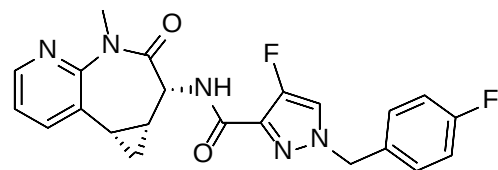
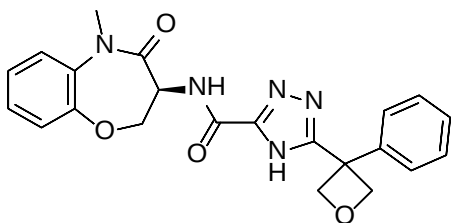
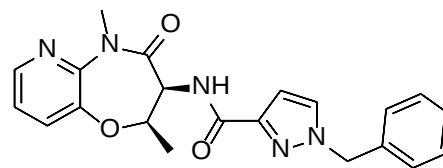
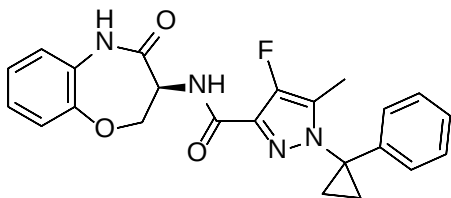
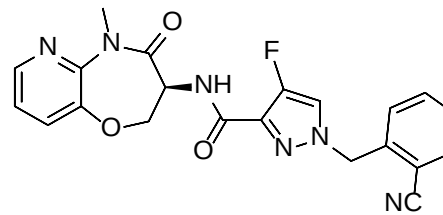
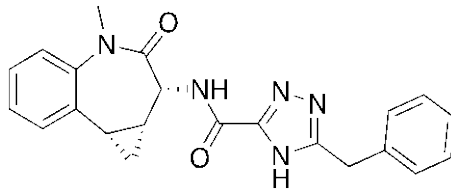
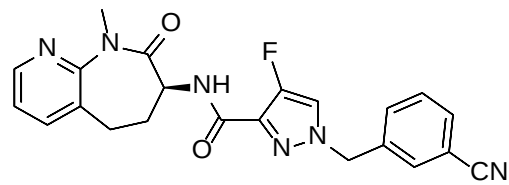
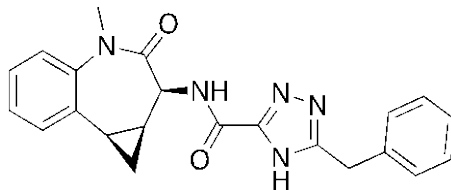
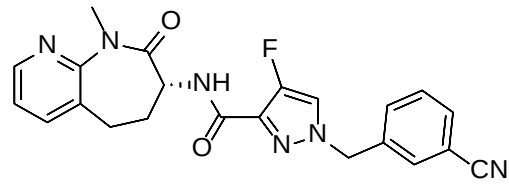
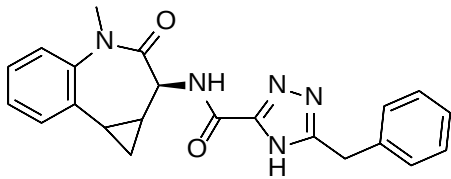
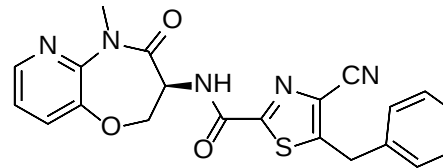
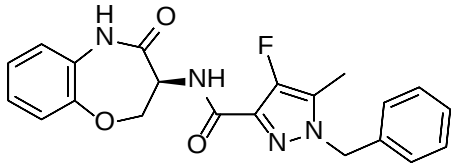
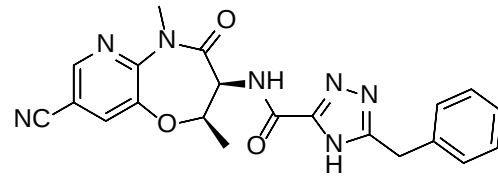
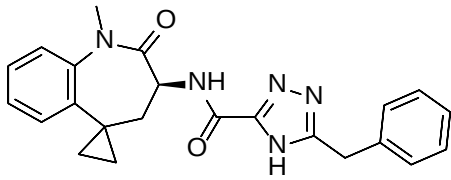
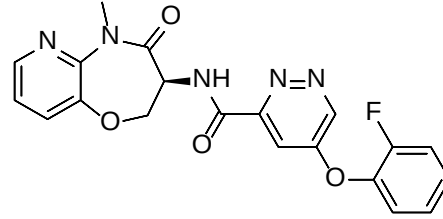
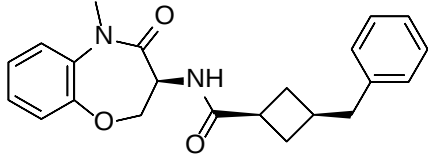
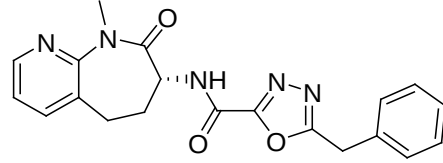
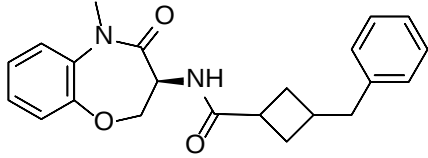
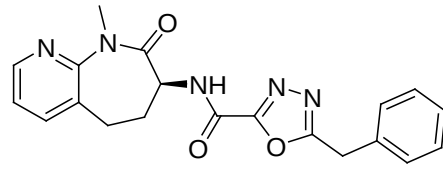
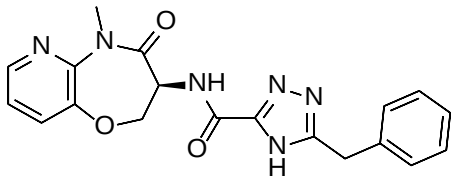
50. Un compuesto que es:

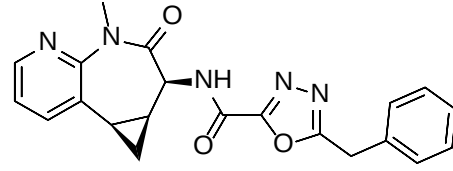
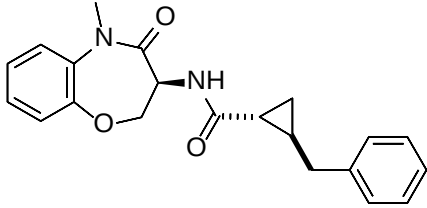
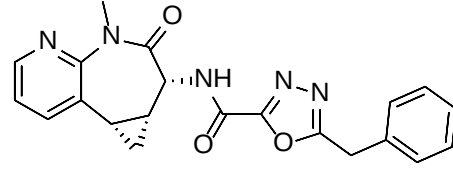
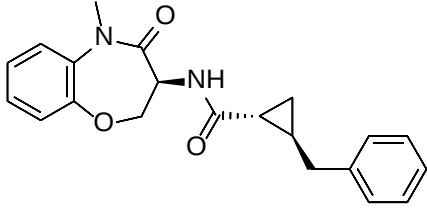
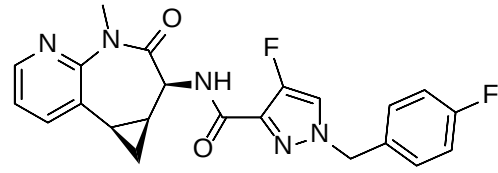
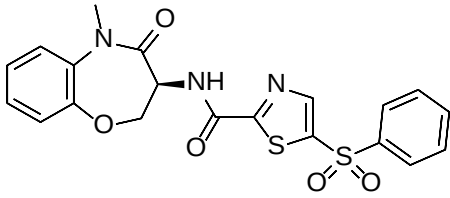




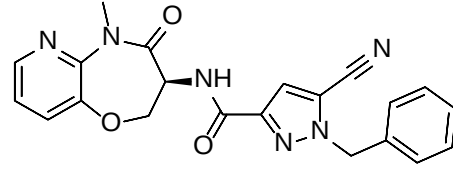
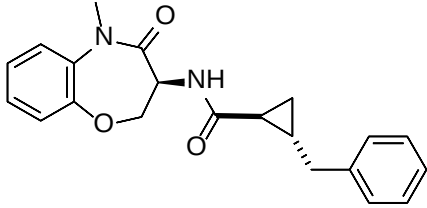




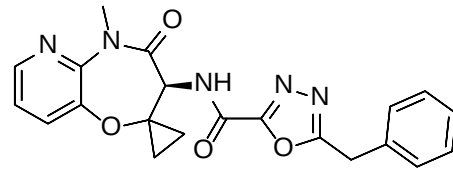
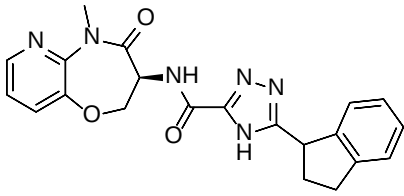
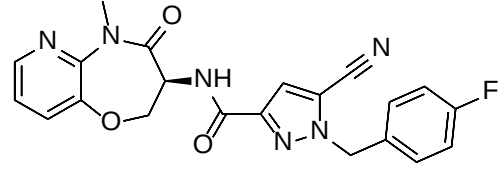
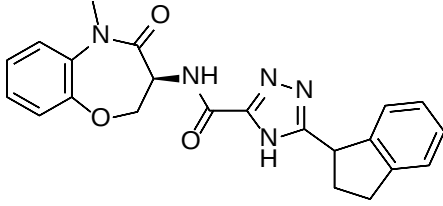




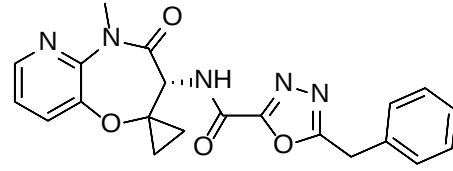
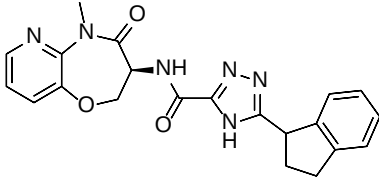
Primer isómero eluyente



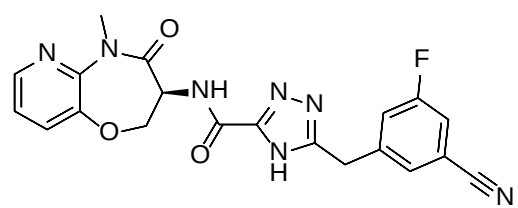
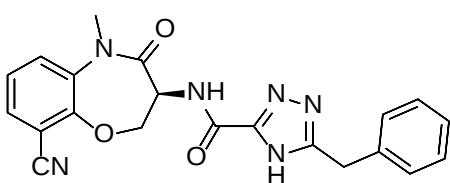
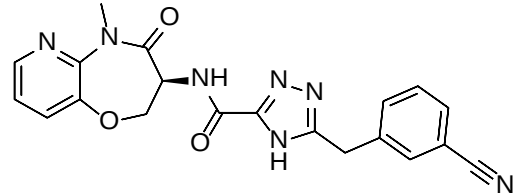
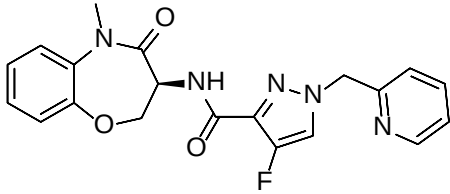
Segundo isómero eluyente

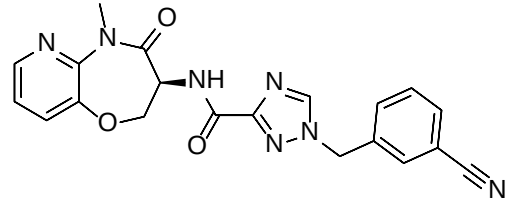
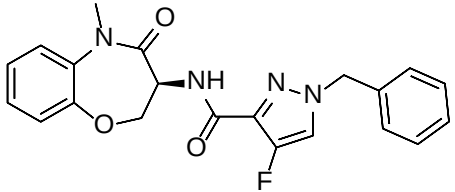
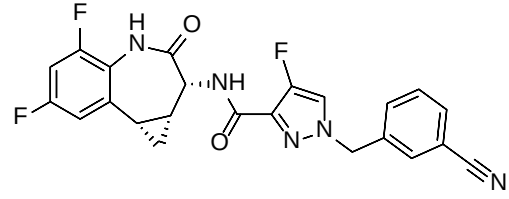
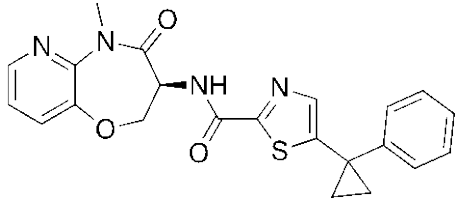
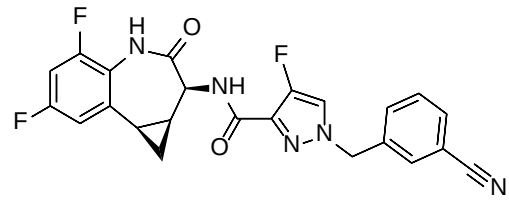
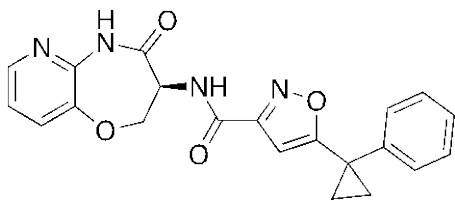
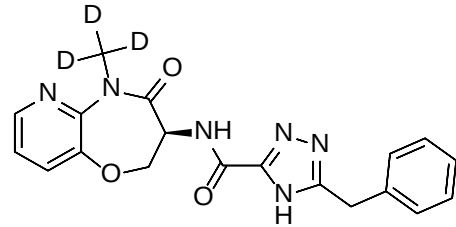
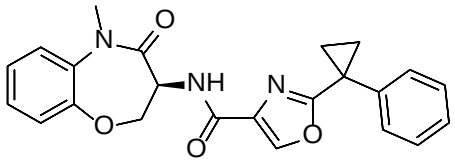
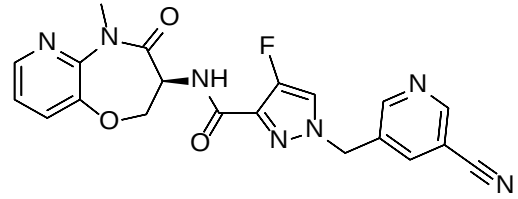
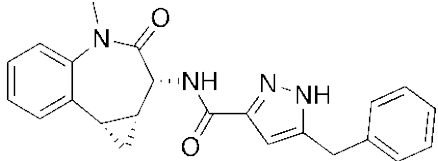
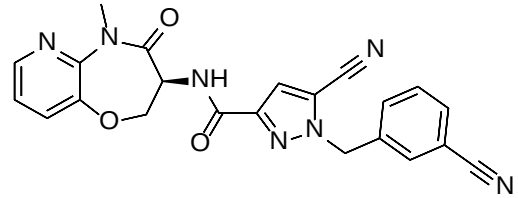
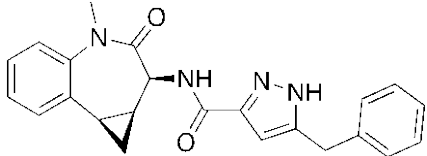
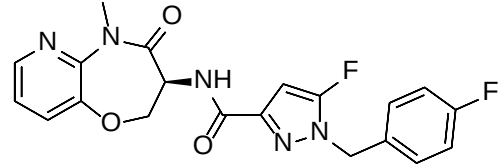
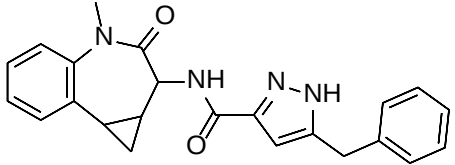
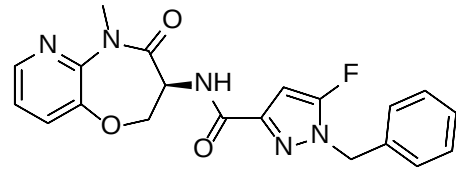
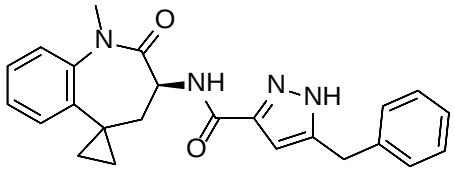
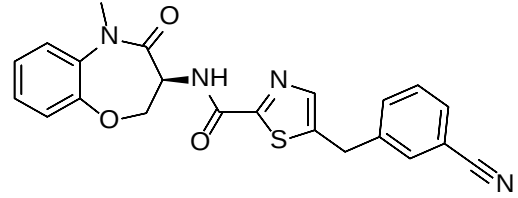
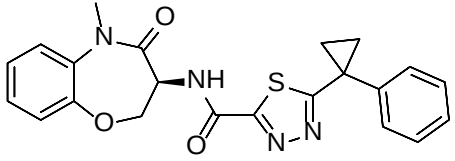
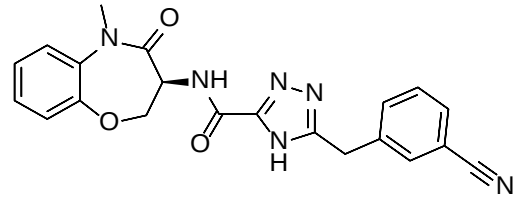
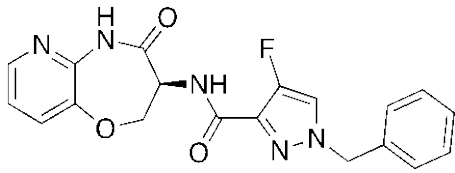


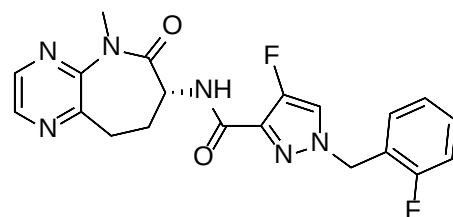
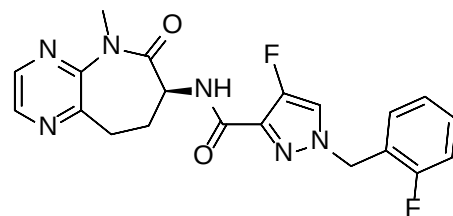
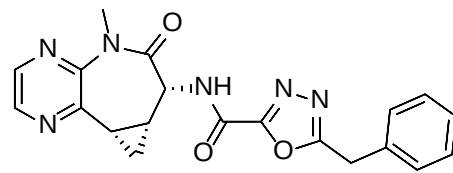
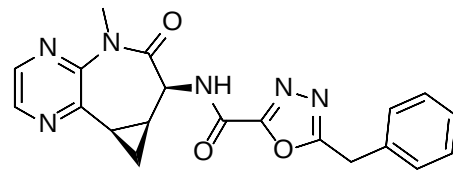
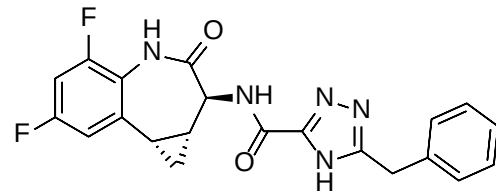
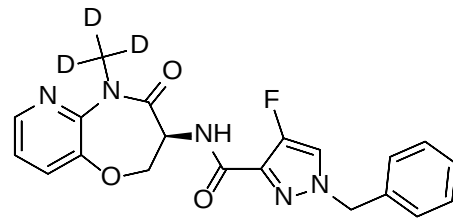
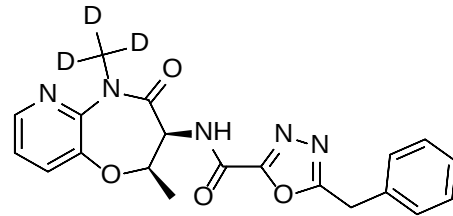
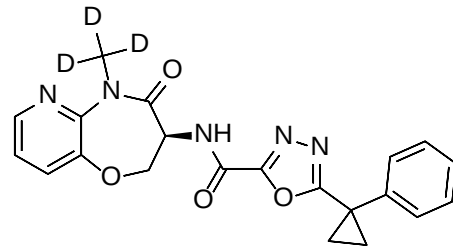
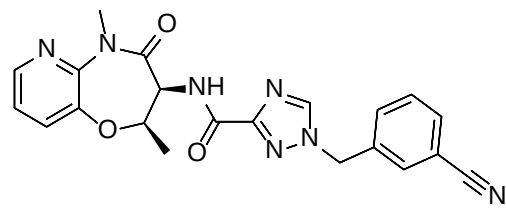
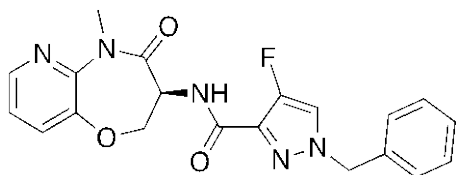
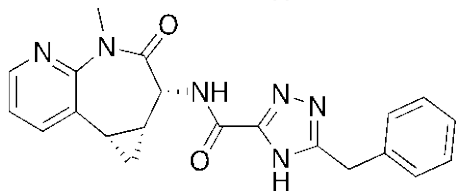
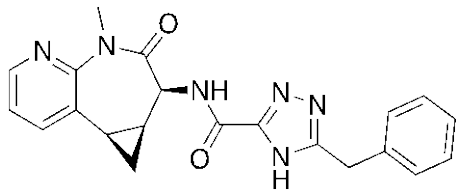
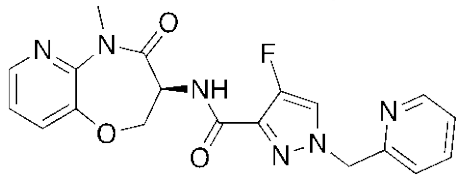
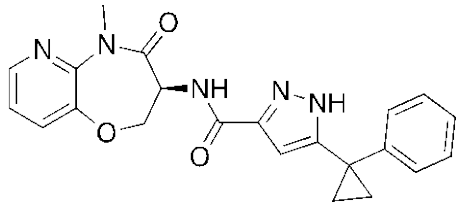
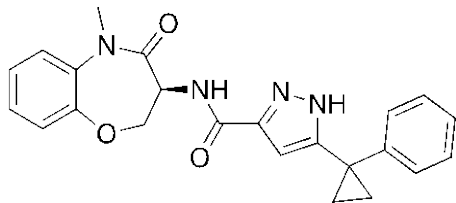
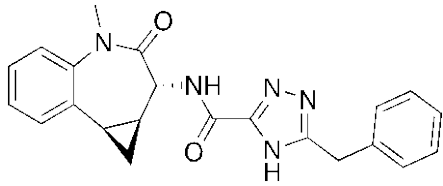
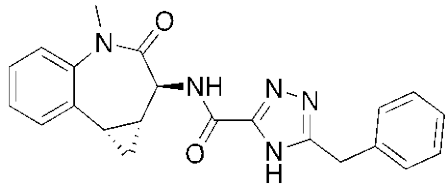
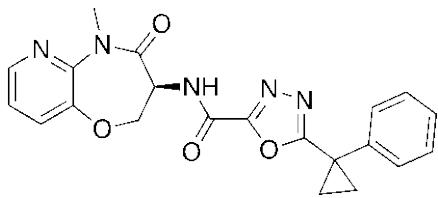
Diastereómero 1

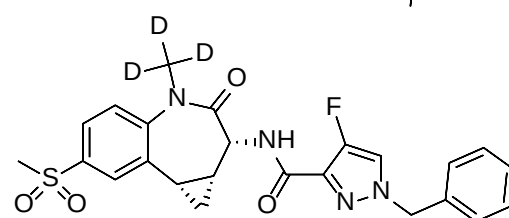
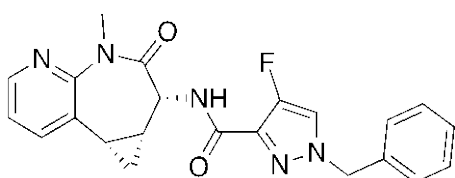
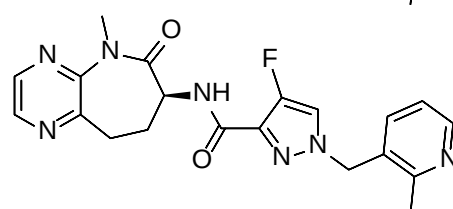
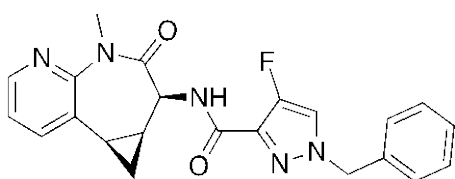
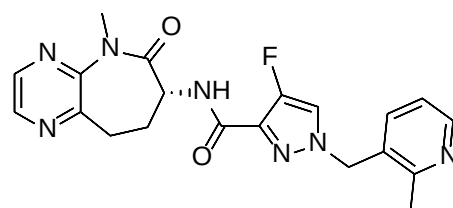
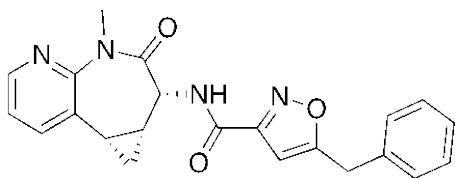
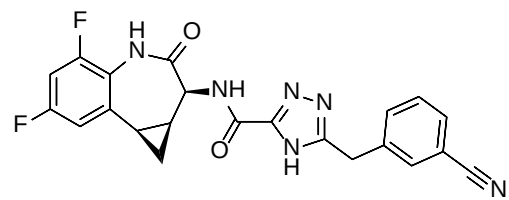
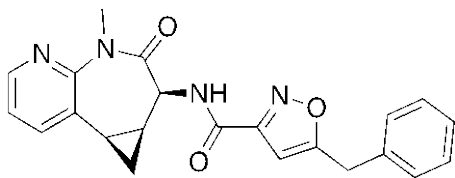
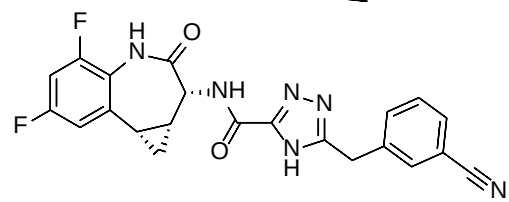
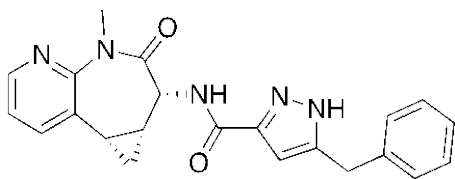
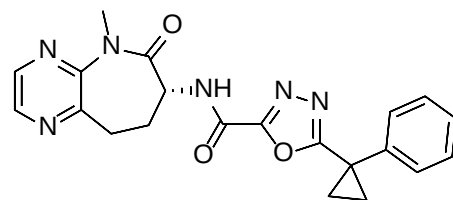
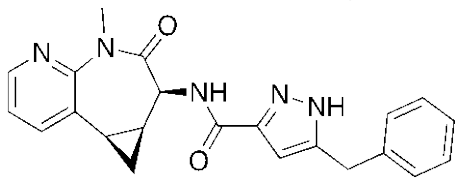
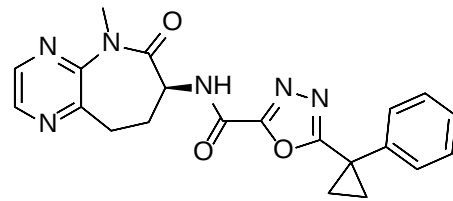
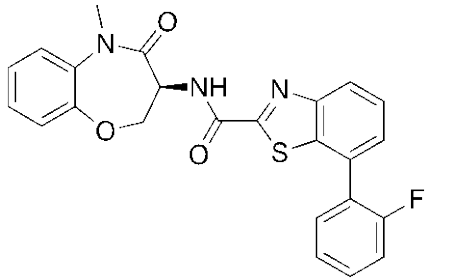
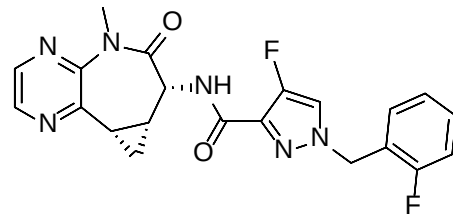
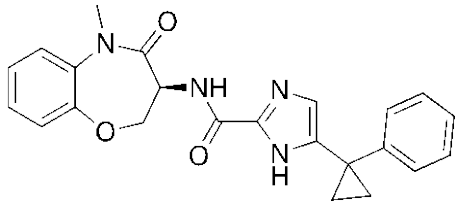
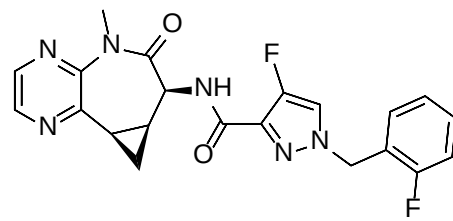
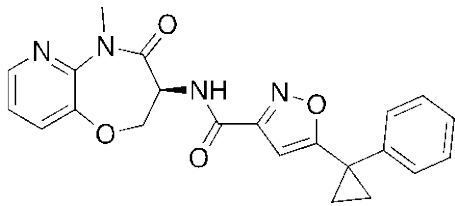


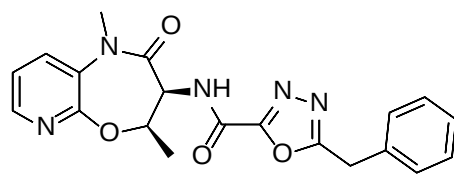
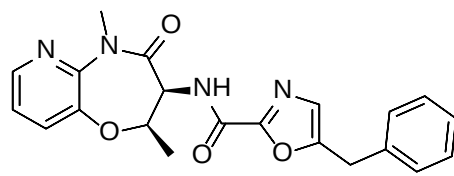
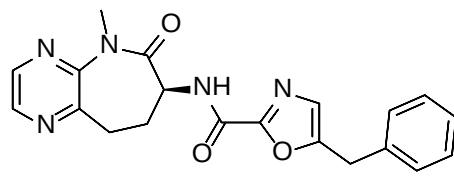
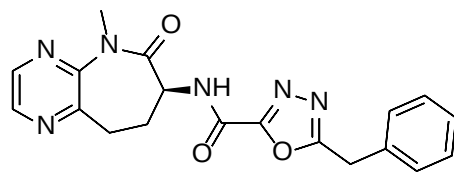
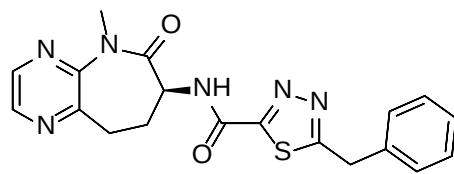
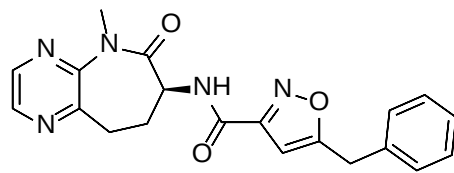
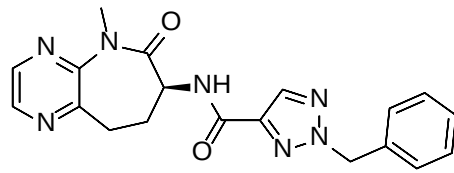
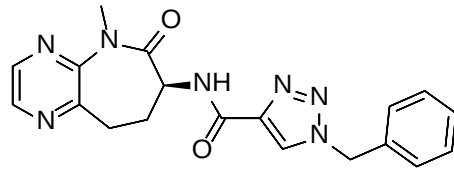
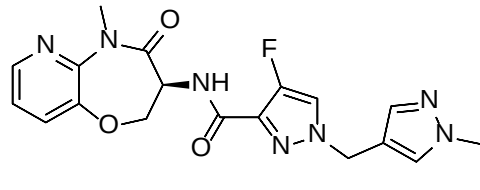
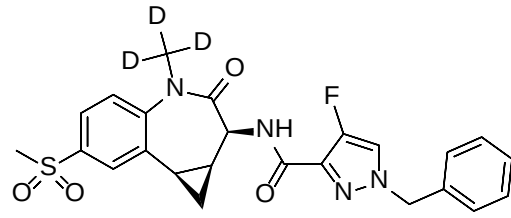
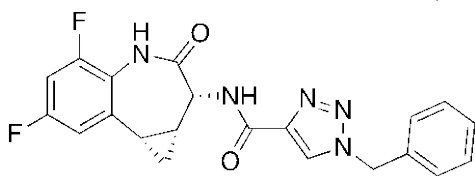
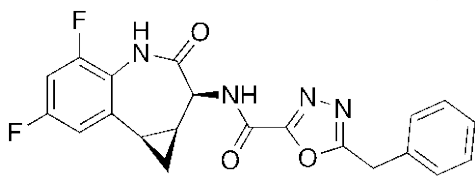
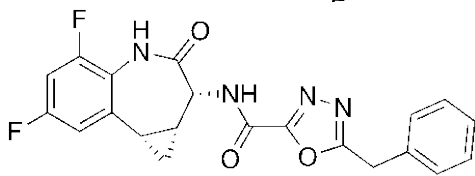
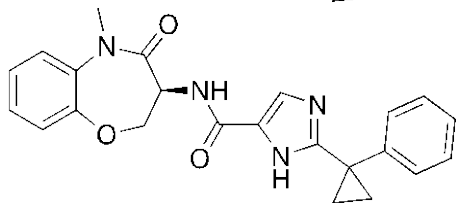
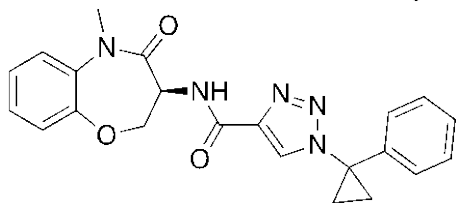
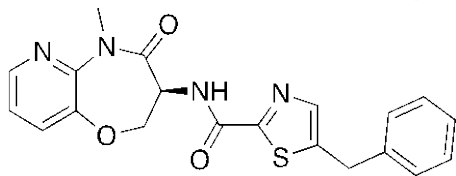
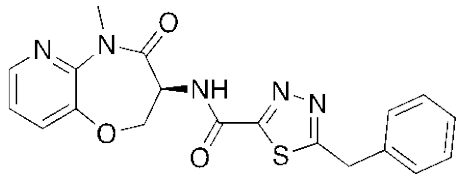
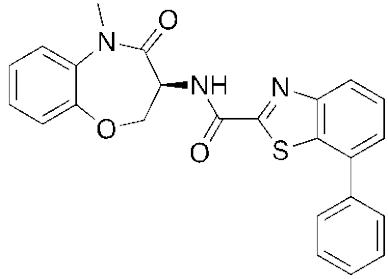
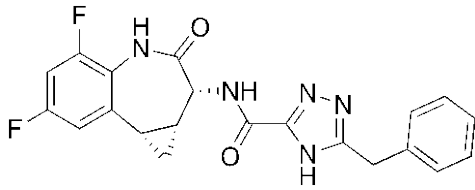
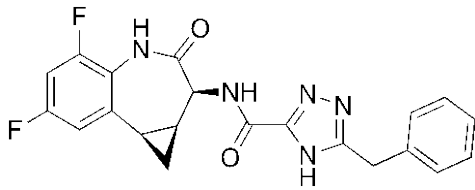
Diastereómero 2

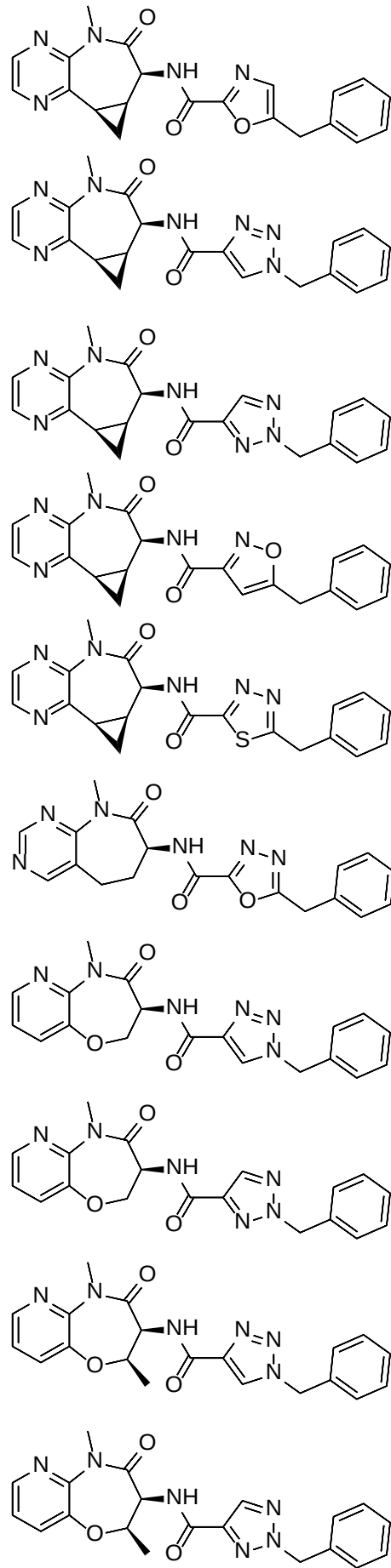
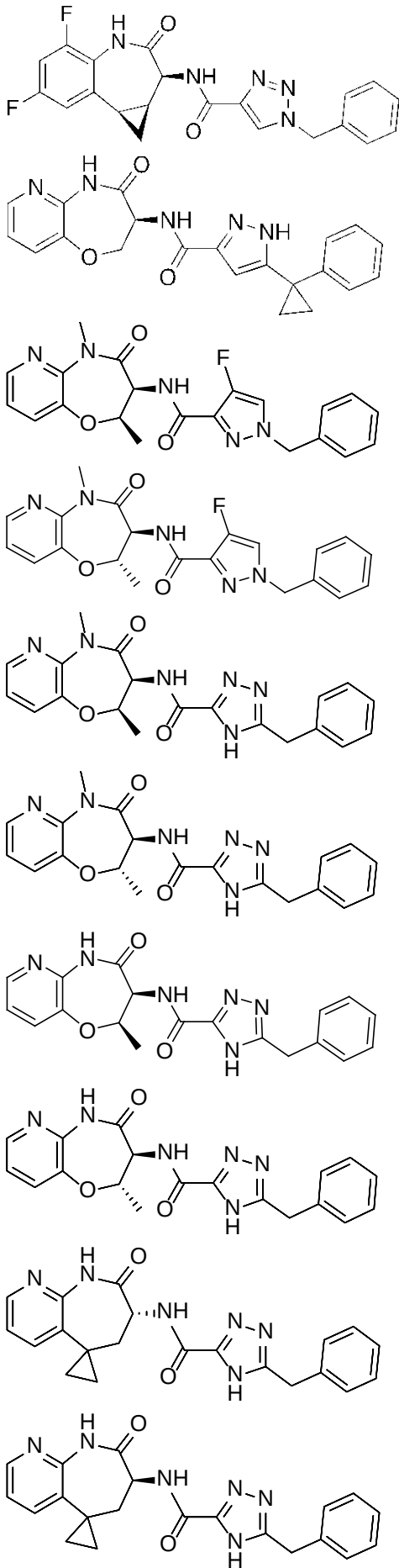


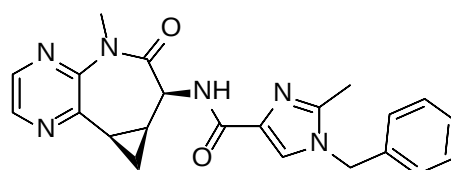
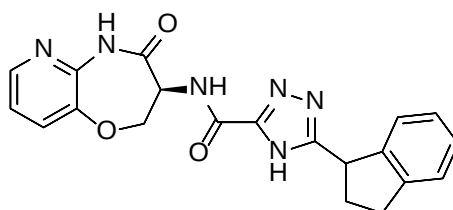
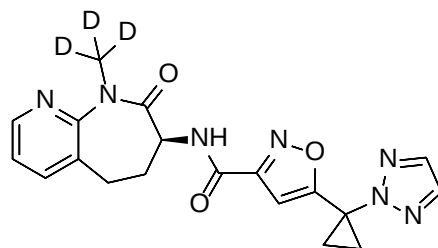
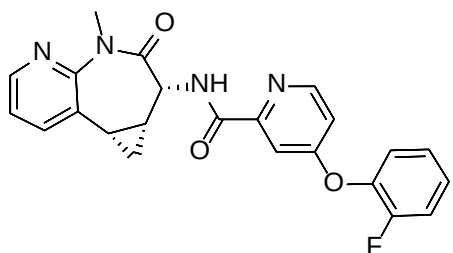
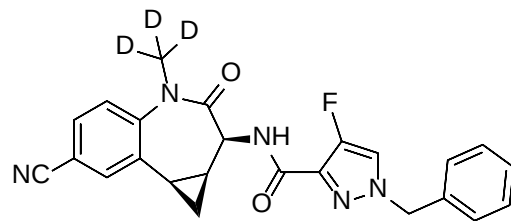
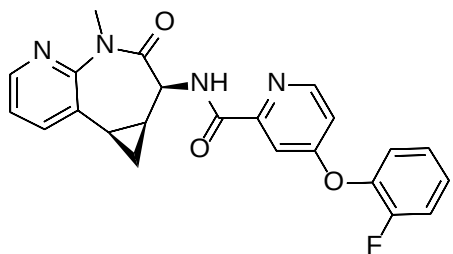
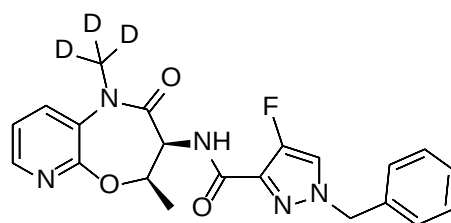
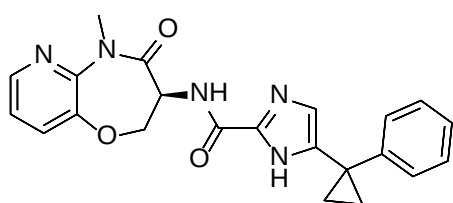




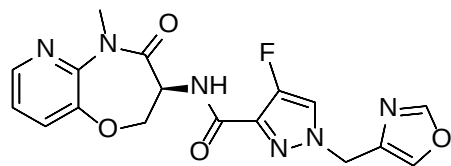
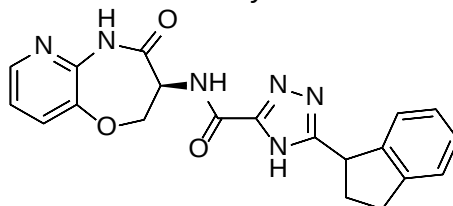




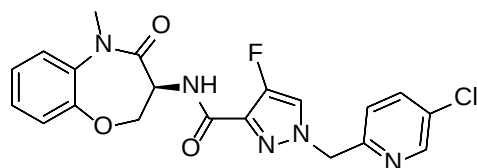
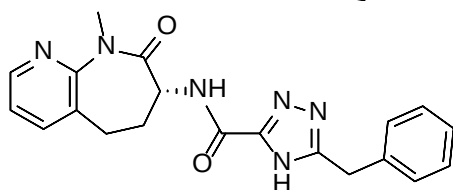
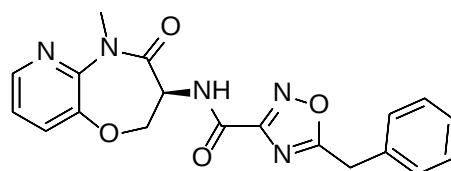
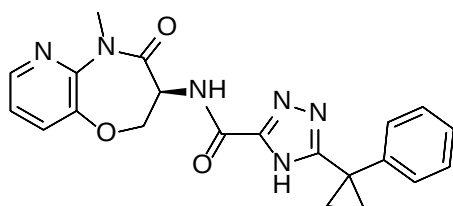
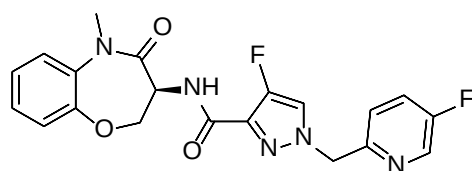
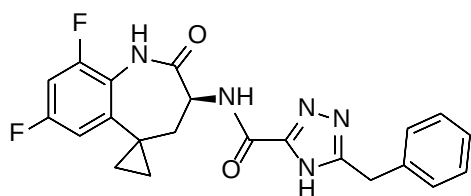
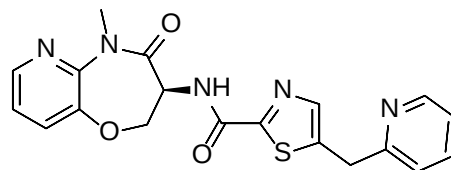
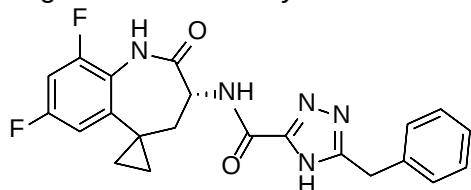


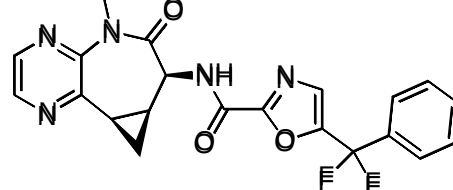
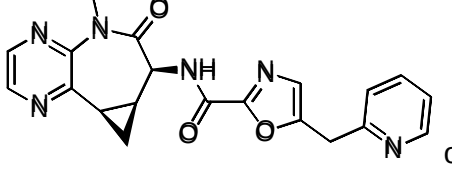
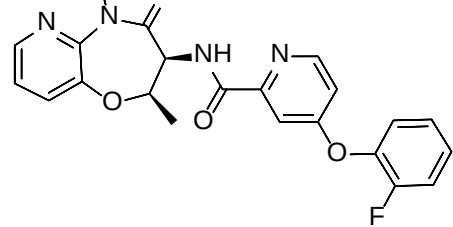
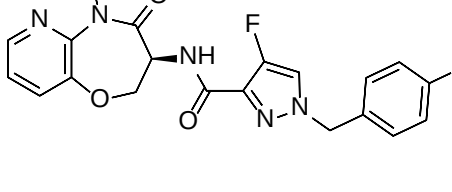
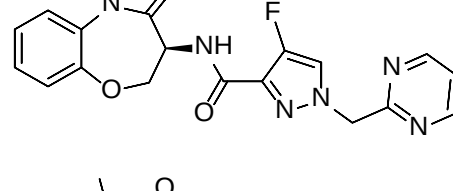
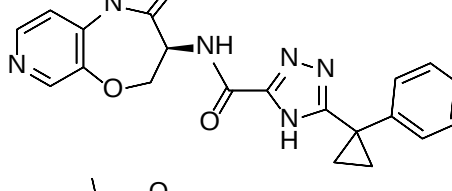
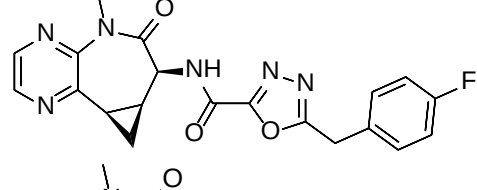
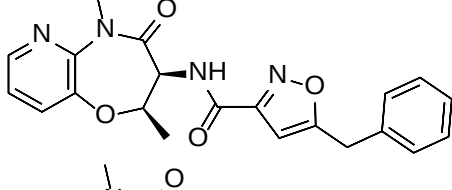
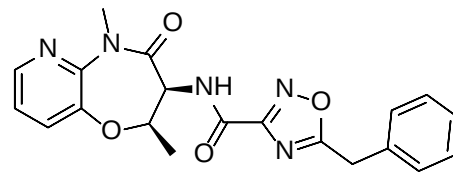
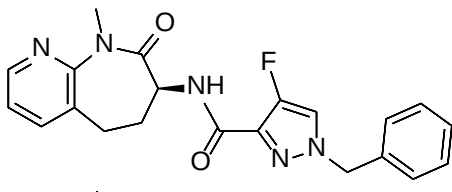
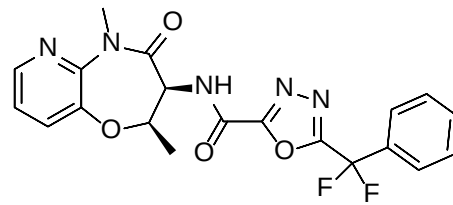
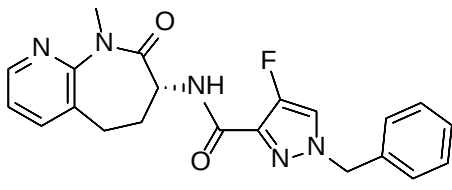
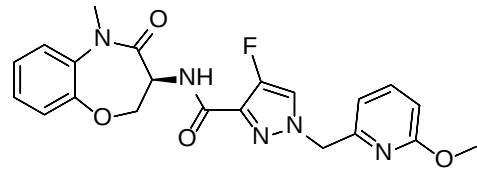
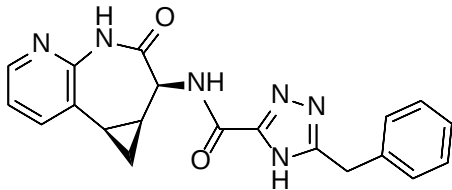
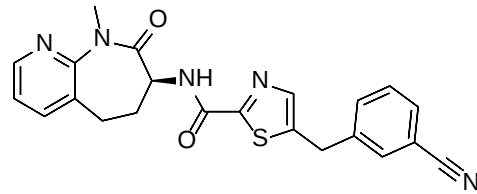
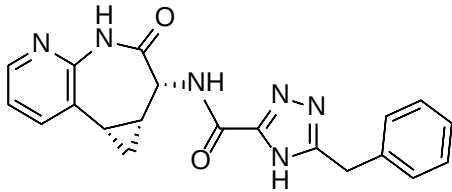
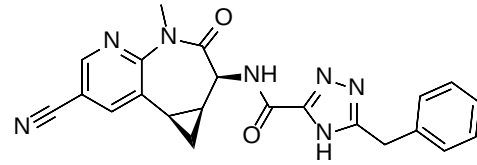
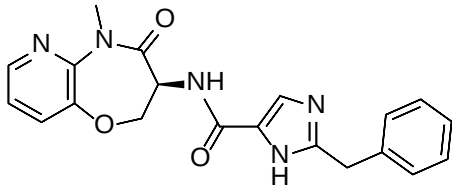
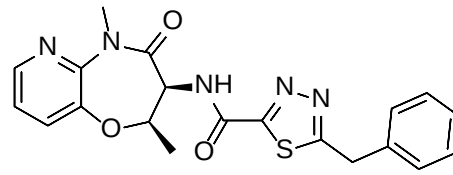
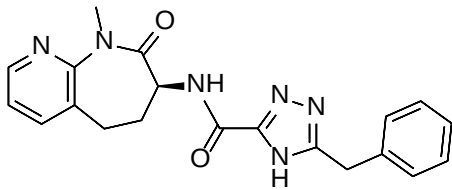


Primer isómero eluyente



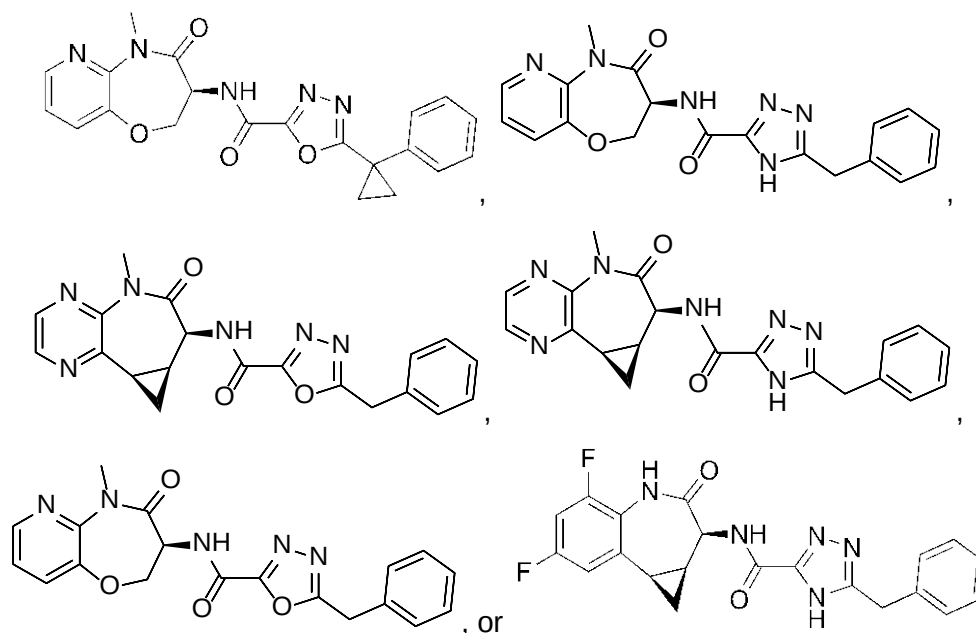
Segundo isómero eluyente





o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde el compuesto es:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

52. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente y un excipiente.

53. Un método *in vitro* para la inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor que comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor con un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–51 o la composición farmacéutica de la reivindicación 52.