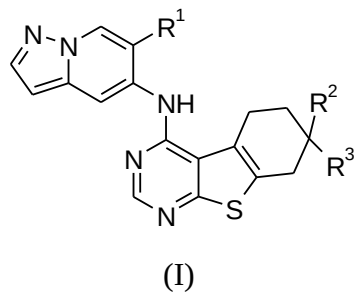


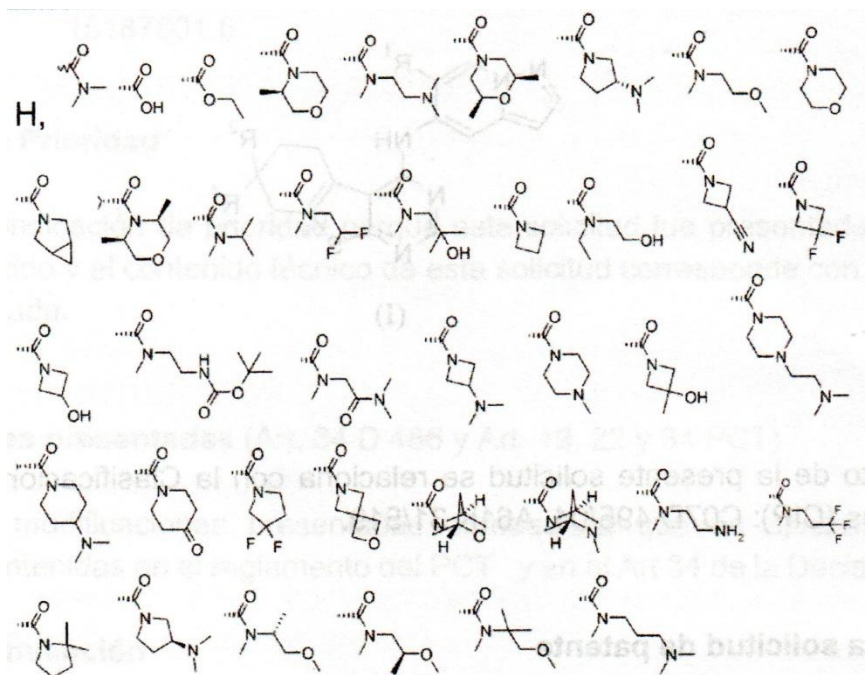
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula general (I):



CARACTERIZADO porque:

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo C₁-C₄-alcoxi;
- R² representa un átomo de hidrógeno;
- R³ representa un grupo seleccionado entre



o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R¹ representa un átomo de hidrógeno un grupo -O-CH₃.
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (RS)N,N-dimetil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
- Ácido(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico,

[(3R)-3-metilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(7S)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(7S)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

morfolin-4-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

3-azabicciclo[3,1,0]hex-3-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-isopropil-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

Azetidin-1-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(7S)-N-etil-N-(2-hidroxietil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

1-{[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}azetidina-3-carbonitrilo,

(3,3-difluoroazetidina-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(3-hidroxiacetidina-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

[2-(metil{[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}amino)etil]carbamatodetert-butilo,

(7S)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-

5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
[3-(dimetilamino)azetidín-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
(4-metilpiperazin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
(3-hidroxí-3-metilazetidín-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
[4-(dimetilamino)piperidín-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
1-{[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]carbonil}piperidín-4-ona,
(3,3-difluoropirrolidín-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
(1S,4S)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]hept-5-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabíciclo[2.2.1]hept-2-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
(7S)-N-(2-aminoetil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il]metanona,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2,2-difluoroetil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
1-((7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-ilcarbonil)azetidina-3-carbonitrilo,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,
(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidín-7-il(3-hidroxí-3-metilazetidín-1-il)metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il(4-[2-(dimetilamino)etil](metil)aminopiperidin-1-il)metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il(4-metilpiperazin-1-il)metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-ilmetanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il(morfolin-4-il)metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-bis(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-

il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metanona,

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

1-((7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilcarbonil)azetidina-3-carbonitrilo,

(7S)-N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

(7S)-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

[3-(dimetilamino)azetidina-1-il](7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

(7S)-N-(2-metoxietil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

[4-(dimetilamino)piperidin-1-il](7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il](7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il(4-metilpiperazin-1-il)metanona,

4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ilmetanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il(morfolin-4-il)metanona,

(7S)-N-etil-N-(2-hidroxietil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]metanona,

(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metanona,

(7S)-N-Metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona,

(7S)-N-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-[(2R)-1-Metoxipropan-2-il]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-[(2S)-2-Metoxipropil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(2-Aminoetil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

Azetidin-1-il{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

(3,3-Difluoroazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

(3-Hidroxiazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,
1-({(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona,

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)metanona,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

(3-Hidroxiazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

1-({(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona,

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)metanona,

(7S)-N-[(2R)-1-Metoxipropan-2-il]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-[(2S)-2-Metoxipropil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-N-(2-Aminoetil)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

Azetidin-1-il{(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona,

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona,

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona,

1-({(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona,

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona,

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metanona,

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)metanona,

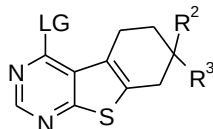
7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2S)-2-metoxipropil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[1-metoxi-2-metilpropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

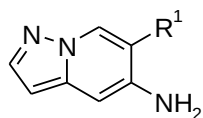
4. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (II):



(II)

donde R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula general (I) en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de cloro;

con un compuesto intermediario de fórmula general (III):



(III)

donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0005968

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PIRAZOLPIRIDINAMINAS
COMO INHIBIDORES DE MKNK1 Y MKNK2”**

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2017/0000143

RESPUESTA AL OFICIO No. 13929, NOTIFICADO EL 26 DE NOVIEMBRE DE

2018

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 03 de octubre de 2017 en respuesta al examen de forma. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 4 a 12, 16 y 17;

- se modifica la Reivindicación 1 limitando los radicales R^1 , R^2 y R^3 . Lo anterior encuentra soporte en la sección de ejemplos del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 3;
- la nueva Reivindicación 3 tiene soporte en la antigua Reivindicación 13, pero se limitó a los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14 y 15.

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

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto a la concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 contiene una generalización de carácter especulativo de los radicales R^1 , R^2 , R^3 ,... etc, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos de la evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados. La Examinadora sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de lo que está ejemplificado en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora señala que los sustituyentes que tienen soporte son los siguientes:

Sustituyentes	Ejemplo de los radicales soportados
R1	H,
R2 y R3	

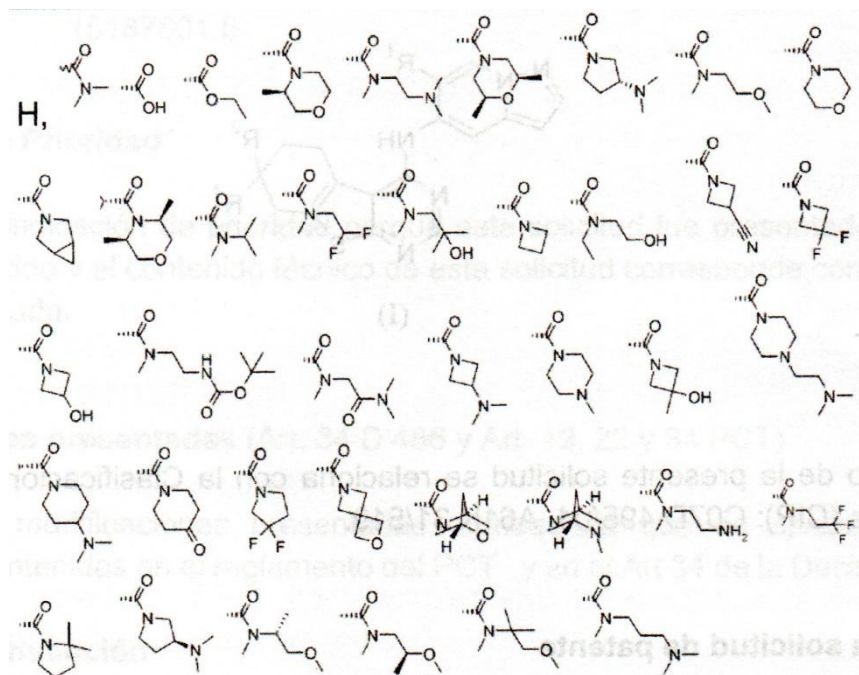
cación 16 menciona agentes quimioterapéuticos anticáncer, que son géneros funcionales demasiado amplios, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger

- la Reivindicación 16 está encabezada como una combinación y no es claro si lo que se está reclamando es una composición.

b- En respuesta a las objeciones de la Examinadora, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 2, 4 a 12, 16 y 17. Por lo tanto considero completamente superadas las objeciones en relación con dichas reivindicaciones.

Adicionalmente la Reivindicación 1 se limitó de acuerdo con las siguientes definiciones de los radicales R¹, R² y R³:

- R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo C_1 - C_4 -alcoxi;
- R^2 representa un átomo de hidrógeno;
- R^3 representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



Particularmente, los radicales R^3 reclamados en la nueva Reivindicación 1 coinciden exactamente con los significados de R^3 indicados por la Examinadora.

En vista de lo anteriormente expuesto y considerando las drásticas limitaciones realizadas en relación con las nuevas Reivindicaciones 1 a 5, considero que éstas cumplen con el requisito de concisión.

Así, se consideran superadas las objeciones elevadas por la Examinadora, de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro y conciso, cumpliendo los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- La Examinadora objeta el nivel inventivo de la Reivindicación 1 a la luz de la patente WO2014/11829 (D1).

La Examinadora considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga compuestos de tienopirimidina sustituidos de fórmula general (I), métodos para preparar dichos compuestos útiles para el tratamiento o la profilaxis del trastorno hiperproliferativo y/o angiogénesis (Resumen).

La Examinadora señala que la diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en no existe un compuesto ejemplar específico de pirazolpiridinaminas, lo cual tiene un efecto que consiste en que se obtienen compuestos alternativos de pirazolpiridinaminas útiles como inhibidores selectivos de las quinasas MKNK1.

La Examinadora formula el problema técnico a resolver como “¿cómo modificar los compuestos conocido en D1 para obtener compuestos útiles como inhibidores selectivos de las quinasas MKNK1?”.

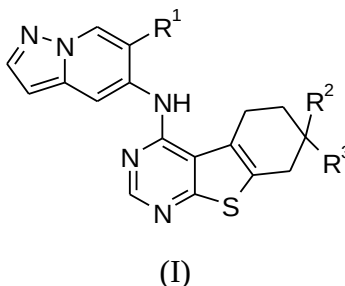
Sin embargo, la Examinadora señala que no hay evidencia de un efecto sorprendente de los compuestos reclamados en la presente invención, que en comparación con el estado de la técnica brinden una ventaja significativa

La Examinadora indica que la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo muestra los resultados como inhibidores selectivos de la MKNK1 observándose un rango de IC50 entre 4-707 nM, en comparación con IC50 de D1 de 1.4-984 nM, donde tanto los compuestos reclamados como los compuestos divulgados en D1 presentan valores de IC50 menores a 100 nM con lo cual se concluye que el efecto técnico no es sorprendente y que los compuestos de la presente invención son solo alternativos. Adicionalmente, algunos compuestos divulgados en D1 presentan resultados menos a 4nM, con lo que la Examinadora concluye que los compuestos de D1 son más efectivos que los de la presente invención.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia encontraría obvio reemplazar el anillo de indazol por un anillo de pirazolo [1,5-a] piridina dentro de la búsqueda rutinaria de nuevos compuestos como inhibidores selectivos de quinasas MKNK.

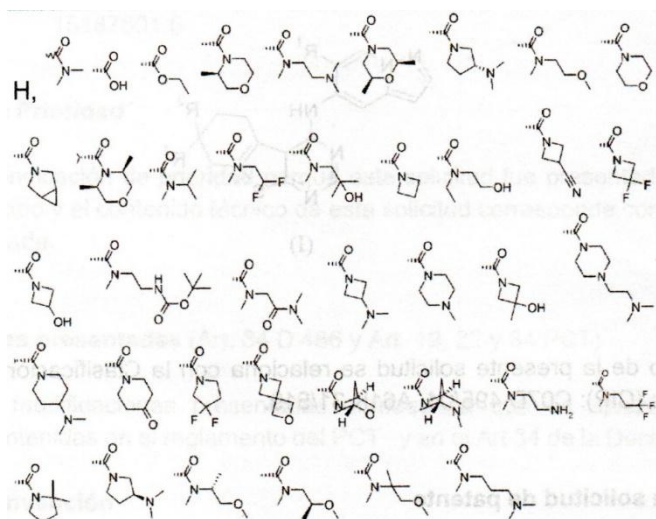
La Examinadora añade que D1 también divulga las características esenciales de las reivindicaciones dependientes y puesto que las Reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se realiza una drástica limitación de la materia reclamada puesto que en la Reivindicación 1 se limita el alcance de los radicales R^1 , R^2 y R^3 . Entonces, vale la pena resaltar que la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



CARACTERIZADO porque:

- R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo C_1 - C_4 -alcoxi;
- R^2 representa un átomo de hidrógeno;
- R^3 representa un grupo seleccionado entre



o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla del mismo.

Ahora bien, me permito respetuosamente disentir del punto de vista de la Examinadora, ya que es usual en la química orgánica que modificaciones pequeñas en una molécula produzcan grandes cambios en su actividad biológica. No existe indicio ni sugerencia alguna para una persona medianamente versada en la materia en D1 de que la nueva estructura de los inhibidores de quinasa MKNK1 de la presente invención proporcione inhibidores selectivos y muy potentes que constituyan una alternativa válida de aquellos compuestos conocidos del arte previo. Lo anterior, fue reconocido por la Oficina Europea de patentes en su comunicación del 01.03.2019 emitida en relación con la correspondiente solicitud PCT/EP2015/079587.

Así mismo, vale la pena mencionar que la drástica limitación realizada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a los compuestos que han sido sintetizados y ensayados y estos presentaron un efecto indicado en la presente solicitud de patente y, por ende, resuelven el problema planteado en la presente invención.

En este punto vale la pena mencionar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”² (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues los compuestos y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos compuestos. En conclusión, y a la luz de la evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es inventivo a la luz de D1.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por

¹ Ibídem.

² Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

Recibo de pago por examen adicional;

Capitulo Reivindicatorio Modificado