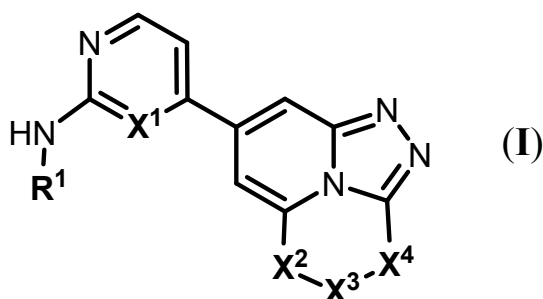


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, caracterizado porque:



X¹ es N o CH;

X² es **NR^a**, O o S;

X³ es CH₂C(=O), (**CR⁴**)₁₋₃, CH₂**NR^b**, C(=O), C(=O)**NR^b** o C(=O)O con la condición que: cuando **X³** es CH₂**NR^b**, la porción tricíclica de (I) es un 6,7,8,9-tetrahidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azuleno,

cuando **X³** es C(=O)**NR^b**, la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona,

cuando **X³** es CH₂C(=O), la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona, y

cuando **X³** es C(=O)O, la porción tricíclica de (I) es una 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(9H)-ona;

X⁴ es **CR²R³** o **NR³** con la condición que cuando **X⁴** es **NR³**, **X²** es **NR^a** y **X³** es C(=O);

R¹ es (i) un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros o, (ii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo y flúor;

R² se selecciona del grupo que consiste de:

(a) alquilo de C₁₋₁₀,

(b) haloalquilo de C₁₋₁₀,

(c) cicloalquilo de C₃₋₇ o cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆,

(d) cianoalquilo de C₁₋₁₀,

(e) fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₃, fenoxi o benciloxi-alquilo de C₁₋₃, y

(f) heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₃ o heteroariloxi en donde la porción de heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirid-2(1H)-ona y 1-alquilpirid-2(1H)-ona y cada heteroarilo se sustituye con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y alquilo de C₁₋₆ sustituidos con

uno o más grupos independientemente seleccionados de hidrógeno y halógeno R^3 y R^4 son independientemente en cada ocurrencia hidrógeno o alquilo de C_{1-3} ;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3} ; o,

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

en donde cualquier porción de fenilo se sustituye con uno o más grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, y alcoxi de C_{1-6} .

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 .
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es CR^2R^3 .
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 .
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es CH_2NR^b y X^4 es CR^2R^3 .
6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)CH_2$ y X^4 es CR^2R^3 .
7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)NR^b$ y X^4 es CR^2R^3 .
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es O, X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 .
9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 .
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es NR^3 .
11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizado porque R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} y R^3 es hidrógeno.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizado porque R^2 es heteroaril-alquilo de C_{1-3} y R^3 es hidrógeno.
13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizado porque R^2 es fenoxi o heteroariloxi y R^3 es hidrógeno.
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque CR^2R^3 está en la configuración (S).
15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque CR^2R^3 está en la configuración (R).
16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque:
 X^2 es O,
 X^3 es CH_2 o $(CH_2)_2$, y,
 R^1 es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, oxetanilo o pirazolilo.
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque X^3 es $(CH_2)_2$ y R^1 es pirazolilo.
18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es bencilo.
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es heteroaril-metilo.
20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es fenoxi o heteroariloxi.
21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque R^1 es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo.
22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es bencilo.
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es bencilo.

- 24.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es (1H-pirazol-1-il)metilo.
- 25.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo.
- 26.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo.
- 27.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilo.
- 28.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es fenoxi.
- 29.** El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque se selecciona de la lista que consiste de:
- N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina;
- 4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
- S-4-(3-isopropil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)piridin-2-amina;
- 4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
- (R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
- 4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
- 4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
- 4-(3-bencil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
- 4-(3-isobutil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
- 4-(3-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-

metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-clorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-tia-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-bencil-5-etil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-metoxibencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 (R)-9-isobutil-6,8-dimetil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(3-isobutil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 (R)-9-isobutil-8-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 (R)-9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;
 4-(9-((benciloxi)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-(2-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-

(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-bencil-3-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 9-(4-clorobencil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 (R)-9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-bencil-3-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 (R)-9-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 S-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-isobutil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-

(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-9-(ciclopropilmetil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(9-((4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 4-(9-(4-fluorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-(3-fluoro-4-metoxibencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-(2-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-propil-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 9-ciclopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-

1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-
 1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-
 dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-
 8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 4-(3-bencil-4-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-
 1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-
 dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocdazulen-4-il)pirimidin-2-amina;
 9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-
 il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-
 1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 4-(3-bencil-4-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-
 1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-
 triazabenzocdazulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-
 triazabenzocdazulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-
 dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 (S)-9-(3-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-
 8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-
 metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-cloro-4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-
 (1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-cloro-4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-
 (1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;
 9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-
 4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-
 4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-
 dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona;
 9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-

1,2,2a1,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(9-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;

(R)-9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

4-(3-ciclopropil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

3-(4-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

3-(3,5-difluorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

3-(3-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-propil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(3,3,3-trifluoropropil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;

(S)-2-[4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)]-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-9-il)butanonitrilo;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-

triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-isobutil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-metiltiazol-2-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina; y
 4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;
 9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
 (S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
 (R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o
 (S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 32.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto se selecciona de:
- 4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
(R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
(S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;
9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
(S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
(R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;
4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
(R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o
(S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**GENENTECH, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**DERIVADOS 4-SUSTITUIDOS DE PIRIDIN-2-AMINA Y PIRIMIDIN-2-AMINA COMO INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA**".-Clase **C07D 498/16**.-Expediente número **16-175.115.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 14 de septiembre de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13323** en relación el título de la solicitud, con las reivindicaciones relativas a uso, la claridad, concisión y el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con la mencionada modificación al **capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que ésta no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha restringido la cantidad de sustituyentes posibles para R² con el fin de limitar el alcance de la materia reivindicada. Adicionalmente se modificó la redacción y se eliminaron los términos “opcionalmente” y “opcionalmente sustituidos” para dar mayor claridad y concisión a la reivindicación.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2 a 10, 14, 15, 21, 23, 25 a 27, 29 a 32:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 10, 14, 15, 21, 23, 25 a 27, 29, 30, 32 y 33 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 11 a 13, 16 a 20, 22, 24 y 28:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 11 a 13, 16 a 20, 22, 24 y 28 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado el término “opcionalmente sustituido”, limitando así el alcance de la solicitud.

Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en la memoria descriptiva.

De acuerdo a lo anterior, me permito aclarar que la **reivindicación 31 ha sido eliminada** del nuevo capítulo reivindicatorio. Además el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 32 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO** (Art. 14 D486).

El Examinador señala que la reivindicación 31 no es patentable toda vez que corresponde al uso de un compuesto de las reivindicaciones precedentes para tratar o generar una respuesta sobre una célula.

Frente a tal afirmación, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial no contiene dicha reivindicación. Por tanto, amablemente solicito que el Examinador de por superada dicha objeción.

5. **TITULO DE LA SOLICITUD.**

Ahora, el Señor Examinador señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud y sugiere incluir el grupo farmacofórico común a los agentes reivindicados.

Tomando en consideración esta objeción y atendiendo a las sugerencias del Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

**"DERIVADOS 4-SUSTITUIDOS DE PIRIDIN-2-AMINA Y PIRIMIDIN-2-AMINA
COMO INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA"**

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título abarca apropiadamente la materia reclamada.

Consecuentemente, amablemente solicito que la objeción al respecto sea retirada.

6. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ *"La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R₂, R_a, R_b abarcan un elevado número de sustituyentes que no cumplen con las reglas de la reivindicación tipo Markush ya que no existe similitud estructural que permitan inferir que se conserva la actividad a pesar de las modificaciones propuestas, esto es evidente por el hecho de que la solicitante pretende que por ejemplo R₂ pueda intercambiarse entre un simple alquilo C₁ por un heteroarilo o fenilo, sin que exista evidencia de la eficacia de la intercambiabilidad entre estos radicales. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."*

Con respecto a esta objeción, en primer lugar me permito mencionar que tal y como se indica en el numeral 3 del presente memorial, la nueva reivindicación 1 ha sido restringida a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado y probado, limitando los posibles sustituyentes de R².

En segundo lugar, cordialmente me permito manifestar que contrario a lo que indica el Señor Examinador en cuanto a que el número elevado de sustituyentes no cumplen con las reglas de la reivindicación tipo Markush, la nueva reivindicación 1 comprende las distintas alternativas que presentan una naturaleza similar y que cuentan con pleno sustento en la tabla 1 de la descripción.

Particularmente y opuesto a lo afirmado por el Examinador, las distintas posibilidades de sustituyentes para el radical R² que pueden intercambiarse entre un simple alquilo por un heteroarilo o fenilo si presentan, en la información consolidada en la

tabla 1, evidencia de la intercambiabilidad entre estos radicales. En efecto, los ejemplos I-3 e I-4 (página 32) corresponden respectivamente a sustituyentes alquilo simples y sustituyentes fenilo que presentan actividad como inhibidores de ERK.

Por tanto, se considera que la objeción del Señor Examinador a éste respecto queda completamente superada y amablemente solicito sea dada por superada dicha objeción.

- ✓ *"La imagen de la reivindicación 1 quedó superpuesta sobre el texto y no permite leer la caracterización de X1 y X2."*

Frente a lo afirmado por el Señor Examinador con respecto a la superposición de la imagen de la fórmula I con el texto, me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial la caracterización que permite de X¹ y X² no se encuentra superposición con la imagen.

En este sentido, solicito amablemente que dicha objeción sea retirada.

- ✓ *"La expresión "opcionalmente sustituido" utilizada dentro del capítulo reivindicatorio es ambigua y no limita el alcance de la solicitud por lo cual se requiere a la solicitante para que realice una restricción apropiada de la misma."*

Respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se expuso previamente, el término "opcionalmente sustituido" ha sido eliminado del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este documento.

Por lo tanto, se solicita amablemente que la objeción del Señor Examinador a éste respecto sea eliminada.

En vista de todas las anteriores consideraciones, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados 4-sustituidos de piridin-2-amina y piridin-2-amina como inhibidores de serina/treonina cinasa, que son objeto de la invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO (Art. 18 D486).**

Finalmente, dentro del referenciado Concepto Técnico No. **13323** el Señor Examinador objeta la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 28 y 30 de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **EP 2002836 (D1)** y **US**

2010093718 (D2), siendo D1 el documento del estado de la técnica más cercano a la invención.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador establece que el Documento D1 divulga agentes tricíclicos poliinsaturados que incluyen uno o más heteroátomos derivados de azaindol ciclocondensado sustituidos y que son activos como moduladores de la actividad de múltiples enzimas quinasas entre las que se encuentra ERK2, por lo que son útiles en el tratamiento de diversos desórdenes relacionados con estas, tales como el cáncer y otras enfermedades de tipo no maligno.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Examinador asegura que la diferencia entre la presente invención y los compuestos divulgados por D1 consiste en que los últimos incluyen un grupo ligante o puente tipo $-C(O)NH-$ entre el grupo heteroaril y el complejo tricíclico, adicionalmente el examinador señala que la anterioridad citada no divulga la presencia de un átomo de N en la posición común entre los 3 anillos.

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador argumenta que:

- i) el efecto que logra la diferencia anteriormente mencionada no se puede determinar, toda vez que los ensayos presentados en la presente solicitud (Tabla 1) se refieren a un grupo limitado de agentes con estructura común y no se puede trasladar a la amplia variabilidad estructural propuesta y toda vez que no existen estudios comparativos que permitan determinar una ventaja o efecto inesperado frente a la solución propuesta por el arte previo.
- ii) el problema técnico objetivo de la presente solicitud se puede formular como: "cómo modificar los agentes conocidos en D1 para obtener compuestos anticancerígenos alternativos".

A continuación, el examinador señala que el documento D2 enseña que los agente policíclicos fusionados pueden estar unidos a un anillo aromático "A" de manera directa, y adicionalmente enseña que los átomos que comparten los anillos fusionados pueden intercambiarse entre N y C sin que esto afecte la actividad de los compuestos obtenidos

En este sentido, el Examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia implementaría las modificaciones estructurales sugeridas por el documento D2 en los compuestos policíclicos dados a conocer en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud y por lo tanto esta última es considerada obvia.

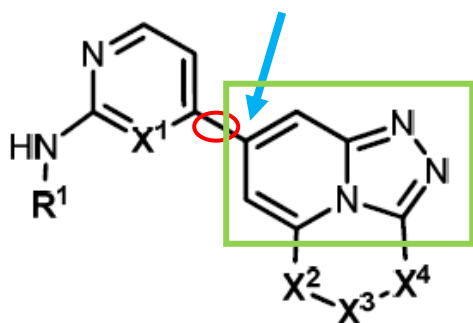
Asimismo, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones dependientes 2 a 28 y 30 son consideradas obvias ya que no mencionan características inventivas adicionales.

Así entonces y frente al nivel inventivo de la invención aquí reclamada, **me permito señalar que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna forma anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos 4-derivados de piridin-2-amina y pirimidin-2-amina como inhibidores de serina/treonina cinasa, definidos por los sustituyentes tal y como se muestra en el nuevo capítulo reivindicatorio.**

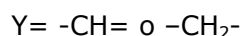
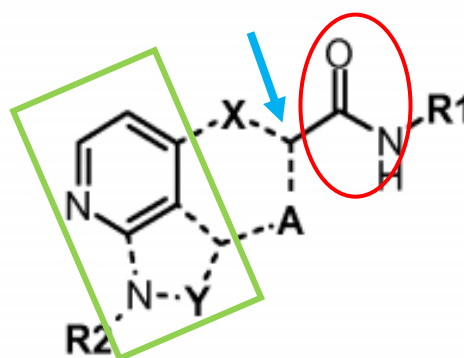
En este sentido, en primer lugar, me permito resaltar que tal y como se mencionó anteriormente, la nueva reivindicación 1 se restringió de tal manera que reclama una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y probados, es decir, que presentan pleno sustento en la descripción, particularmente en la tabla 1.

Al realizar una comparación más detallada de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, se encuentra que, el documento **D1** es diferente a la presente solicitud en que los compuestos de D1, si bien son agentes tricíclicos poliinsaturados, corresponden a derivados de 7-azaindol ciclocondensado sustituidos (rectángulo verde) en donde la posición enlazante (círculo rojo) del grupo ligante o puente tipo $-C(O)NH-$, indicado por el Señor Examinador, entre el heteroarilo y el compuesto tricíclico se encuentra en el ciclo que no forma parte del heterociclo 7-azaindol (flecha azul) y los compuestos de la presente invención corresponden a derivados de 1,2-diazaindolizina (rectángulo verde) sustituidos en dicho heterociclo en la posición 7 (flecha azul) sin que exista ningún grupo ligante entre el heteroarilo y el compuesto tricíclico (círculo rojo), tal y como se muestra a continuación.

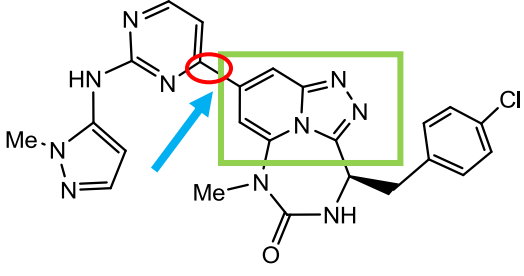
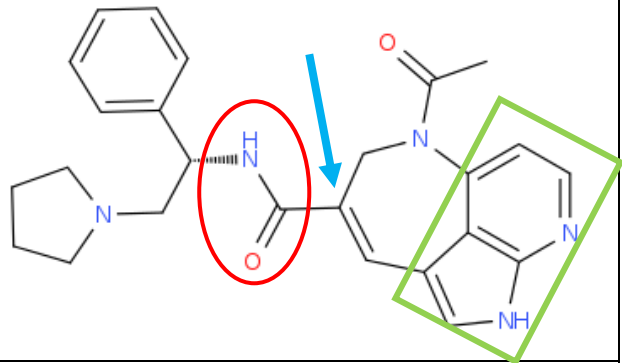
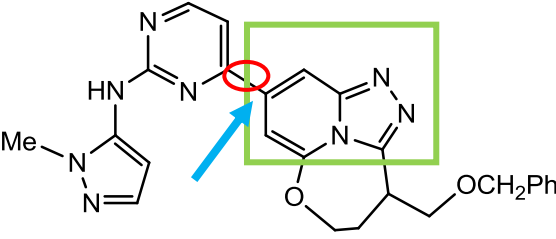
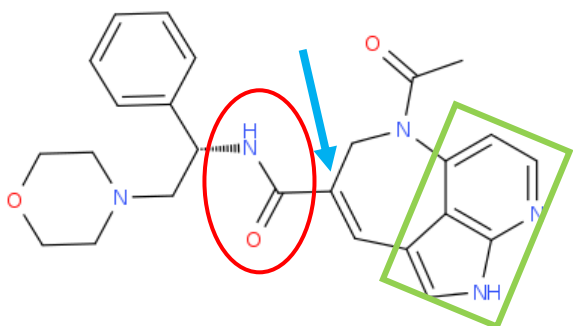
Presente invención



D1



Particularmente, en la siguiente tabla comparativa se consolidan algunos ejemplos de los compuestos divulgados en la presente invención y en la anterioridad D1 resaltando las diferencias mencionadas.

Presente invención	D1 (párrafo [0070])
Nombres	
(R)-9-(4-chlorobenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenz[cd]azulene-7(6H)-one (Ejemplo I-6)	6-acetyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-6,7-dihydro-2H-2,3,6-triazabenz[cd]azulene-8-carboxamide
Estructuras	
	
Nombres	
4-(9-((benzyloxy)methyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulene-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amine (Ejemplo I-29)	6-acetyl-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-6,7-dihydro-2H-2,3,6-triazabenz[cd]azulene-8-carboxamide
Estructuras	
	

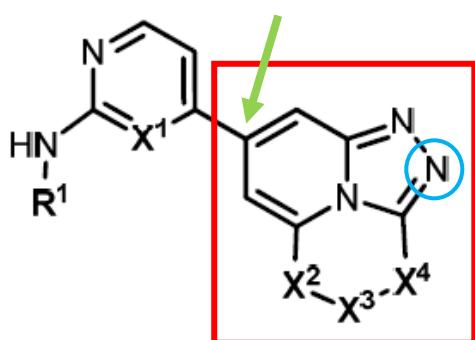
Como es posible observar de lo anterior, los compuestos de D1 difieren de manera significativa estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

Además, otra diferencia significativa entre la anterioridad citada y la presente invención consiste en que el Documento D1 no presenta ningún ejemplo en el cual el sustituyente R¹ sea piridina o pirimidina.

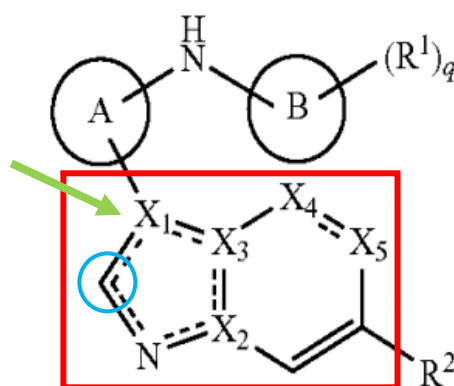
Adicionalmente, si bien el Señor Examinador indica que los agentes tricíclicos divulgados en D1 son activos como moduladores de la actividad de múltiples enzimas quinasas entre las cuales se encuentra ERK, dicho documento no presenta una evaluación de la actividad de dichos compuestos frente a ERK2, es decir, no enseña valores de IC_{50} que evidencien dicha actividad, por su parte, la presente invención enseña compuestos inhibidores selectivos de ERK y demuestra su actividad como tales (Ver tabla 1, Páginas 31 a 68).

Por otra parte, los compuestos enseñados en el documento **D2** también difieren estructuralmente de una manera drástica de los compuestos descritos en la presente invención, ya que dicha anterioridad, como indica el Señor Examinador, divulga compuestos derivados de heterociclos bicíclicos (rectángulo rojo) y composiciones farmacéuticas que los comprenden, en donde dichos compuestos son útiles para tratar enfermedades como el cáncer. Si bien el documento D2 enseña que los átomos que comparten los anillos fusionados pueden intercambiarse entre N y C sin que esto afecte la actividad de los compuestos obtenidos, esto no es extrapolable para átomos que no son compartidos por los anillos fusionados (círculo azul). Finalmente D2 enseña que los anillos bicíclicos pueden estar unidos a un anillo aromático "A" de manera directa al anillo de 5 miembros (fecha verde). Sin embargo, a diferencia de lo indicado para D2, la presente invención divulga compuestos tricíclicos en donde en comparación con los compuestos de D2, no solo los átomos comunes a los anillos son intercambiados entre C y N (círculo azul) y el anillo aromático unido al grupo de anillos fusionados se encuentra unido al anillo de 6 miembros (fecha verde), tal y como se muestra a continuación.

Presente invención



D2



Particularmente, en la siguiente tabla comparativa se consolidan algunos ejemplos de los compuestos divulgados en la presente invención y en la anterioridad D1 resaltando las diferencias mencionadas.

Presente invención	D1
Nombres	
(R) -9- (4-clorobencil) -6-metil-4- (2 - ((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) pirimidin-4-il) -8,9-dihidro- 1,2,2a1,6,8-pentaazabenzotriazolo [4,5-b] azulen-7 (6H) -ona (Ejemplo I-6)	(3- {7- [3- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -imidazo [1,2-a] piridin-3-il} -fenil) - [1,3,4] tiadiazol-2-yl-amina (Reivindicación 15)
Estructuras	
Nombres	
4- (9 - ((benciloxi) metil) -8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzotriazolo [4,5-b] azulen-4-il) -N- (1-metil-1H- pirazol-5-il) pirimidin-2-amina (Ejemplo I-29)	{3- [7- (4- Etanosulfonilpiperazin-1-yl) -imidazo [1,2-a] piridin-3- il} -fenil} - [1,3,4] tiadiazol-2-ilo -amina (Compuesto 21)
Estructuras	

Como es posible observar en las imágenes comparativas y en los ejemplos anteriores, los compuestos divulgados en la presente invención y en la anterioridad D2, difieren significativamente estructuralmente.

Por lo tanto, habiendo observado las características de los compuestos enseñados en los documentos D1 y D2 y en la presente invención, así como las diferencias entre los mismos, es claro que dichos documentos del estado del arte no enseñan ni sugieren las características esenciales de los compuestos tricíclicos derivados 4-sustituídos de piridin-2-amina y pirimidin-2-amina de la presente invención. Por el contrario, las enseñanzas del documento D1 son generales y de ninguna manera podrían ser combinadas con las divulgadas por D2, ya que ninguna de las dos referencias aporta la información necesaria para motivar a un experto en la técnica a realizar una serie infinita

de modificaciones a los radicales en las posiciones ya mencionadas, y que además estas modificaciones resulten en la misma materia reclamada por la presente invención y con la misma actividad inhibidora.

Asimismo, teniendo en cuenta que una persona versada en la técnica tendría que realizar múltiples modificaciones a las enseñanzas de los documentos citados, gran número de experimentos, el juicio y el análisis requeridos, es evidente que un experto en la técnica no habría llegado a la presente invención sin emplear habilidad inventiva.

En este sentido y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no “saltar a la vista de manera clara y directa” a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos del estado del arte citados, compuestos tricíclicos 4-derivados de piridin-2-amina y pirimidin-2-amina como inhibidores de serina/treonina cinasa con una estructura específica y limitada, tal y como se menciona en la presente invención y en el nuevo capítulo reivindicatorio, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte anterior, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar derivados de derivados 4-sustituídos de piridin-2-amina y pirimidin-2-amina como inhibidores de serina/treonina cinasa y que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

9. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD PARA LA SOLICITUD ORIGINAL.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **13323**.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **144 a 154** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **32 reivindicaciones**.

11. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la presente solicitud, se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com