

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de abril de 2020 con el N° NC2020/0004977, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTOS BICÍCLICOS PARA SU USO COMO INHIBIDORES DE LA RIPI QUINASA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/077656 del 10 de octubre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 891 el 5 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0005601 el 05 de mayo de 2020, presenta nuevas reivindicaciones 1 a 16 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que de acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se tendrán en cuenta las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2020/0005601 del 05 de mayo de 2020.

Que en el presente caso dichas reivindicaciones cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a compuestos bicíclicos inhibidores de la RIP1 quinasa, que difieren de la información del estado de la técnica más cercano WO2017004500, en que los compuestos de fórmula I presentan un anillo AB del tipo pirrolo/triazol, pirrolo/pirazol, mientras que los compuestos del documento del estado del arte presentan un anillo central de tipo lactama ligado por medio de una amida.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia capacidad de inhibir la actividad de la RIP1K y por tanto dichos compuestos resultan adecuados contra trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa.

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 16 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA RIP1 QUINASA ADECUADOS CONTRA TRASTORNOS ASOCIADOS A INFLAMACIÓN, MUERTE CELULAR Y OTROS RELACIONADOS CON LA RIP1 QUINASA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“COMPUESTOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA RIP1 QUINASA
ADECUADOS CONTRA TRASTORNOS ASOCIADOS A INFLAMACIÓN, MUERTE
CELULAR Y OTROS RELACIONADOS CON LA RIP1 QUINASA”**

Clasificación IPC: C07D 487/04, A61P 25/16, A61K 31/4196.

Reivindicaciones: 1 a 16 del radicado N° NC2020/0005601 del 05 de mayo de 2020, de acuerdo con el Anexo No. 1

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección: GRENZACHERSTRASSE 124, 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Guiling ZHAO, Craig STIVALA, Blake DANIELS, Huifen CHEN, Gregory HAMILTON y Snahel PATEL.

Prioridad N°: 11/10/2017, US 62/570,892.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2018/077656. **Fecha:** 10 de octubre de 2018.

Vigente desde: 10 de octubre de 2018.

Hasta: 10 de octubre de 2038.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

Resolución N° 74355

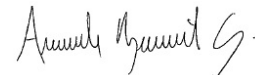
Ref. Expediente N° NC2020/0004977

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 de noviembre de 2021

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

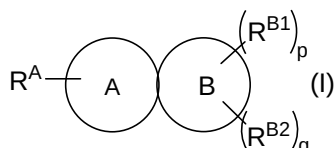
Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.11.17
17:01:26 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO No. 1

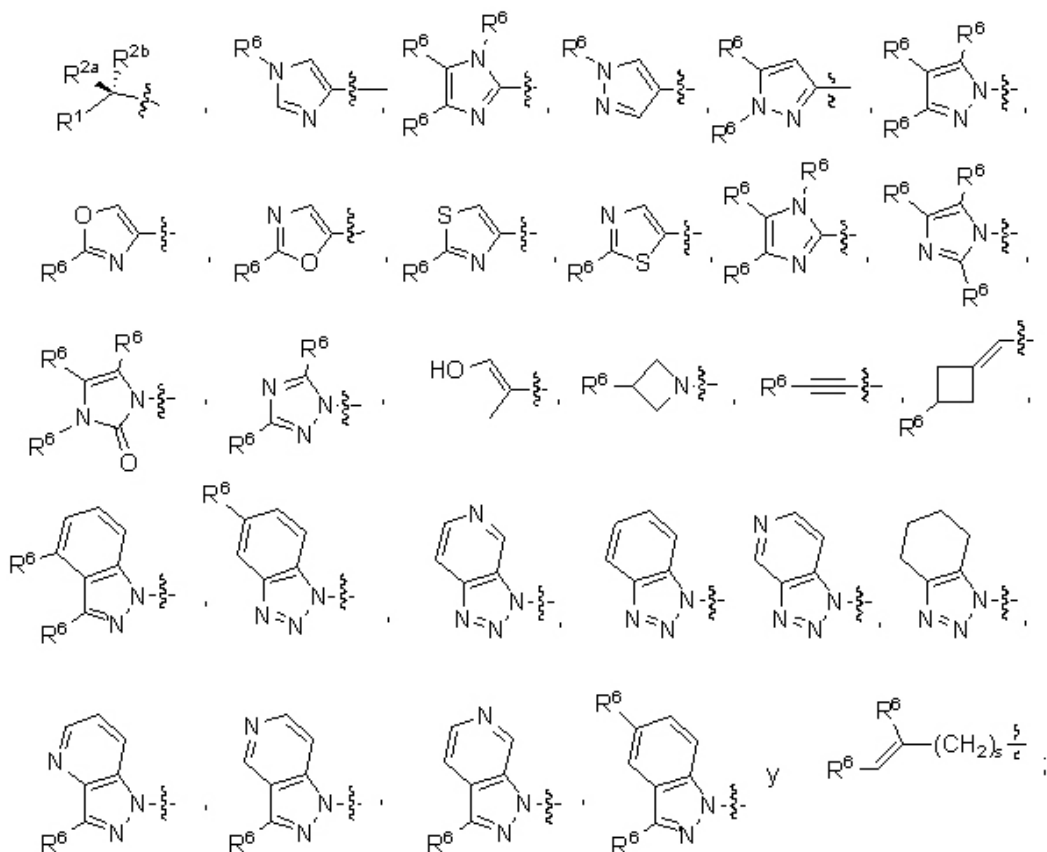
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^A se selecciona del grupo que consiste en:



s es 0 o 1,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con un sustituyente $(\text{R}^{\text{N}})_2\text{N}$, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfonilo, fenilo, bencilo, heterocicilo de 4 a 6 elementos y heteroarilo de 5 a 6 elementos,

en el que, en el caso de que R^1 sea fenilo, bencilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, el fenilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o anillo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciclopropilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, con la condición de que ambos, R^{2a} y R^{2b} , no sean hidroxilos, o

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, metilo y ciano, y

R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos o un anillo carbocíclico de 3 a 5 elementos, estando cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroximetilo, metoximetilo, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ; o dos R^N junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos,

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 -carbonilo, metilsulfonilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , formilo, haloalcoxi C_1-C_6 , ciano, 1-metil-pirazol-4-ilo y pirimidinilo, y

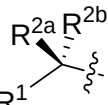
el anillo A y el anillo B se fusionan para formar un sistema de anillos policíclico, en el que el anillo A es un anillo heteroaromático de 5 elementos que presenta como sus únicos heteroátomos, (i) dos o tres átomos de nitrógeno, (ii) un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o (iii) un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, en el que el anillo A se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y

el anillo B es un anillo carbocíclico de 4 a 8 elementos, o un anillo heterocíclico de 4 a 8 elementos con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

p es 1 o 2, y q es 0 o 1; o p es 0, y q es 1,

cada R^{B1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-N(R^N)_2$ y ciano, en el que dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 pueden formar juntos un anillo puenteado o espirocíclico, y en el que, en el caso de que un átomo de nitrógeno en el anillo B se encuentre sustituido, el sustituyen no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 con un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno,

R^{B2} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-N(R^N)_2$, fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo₂-(cicloalquilo C_3-C_6)), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos, y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 elementos), en el que, en el caso de que R^{B2} sea fenilo o bencilo, el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano,

con la condición de que, en el caso de que R^A sea R^1  y R^{2a} y R^{2b} sean, cada uno, hidrógeno, R^1 no es hidrógeno, halógeno o metilo, y

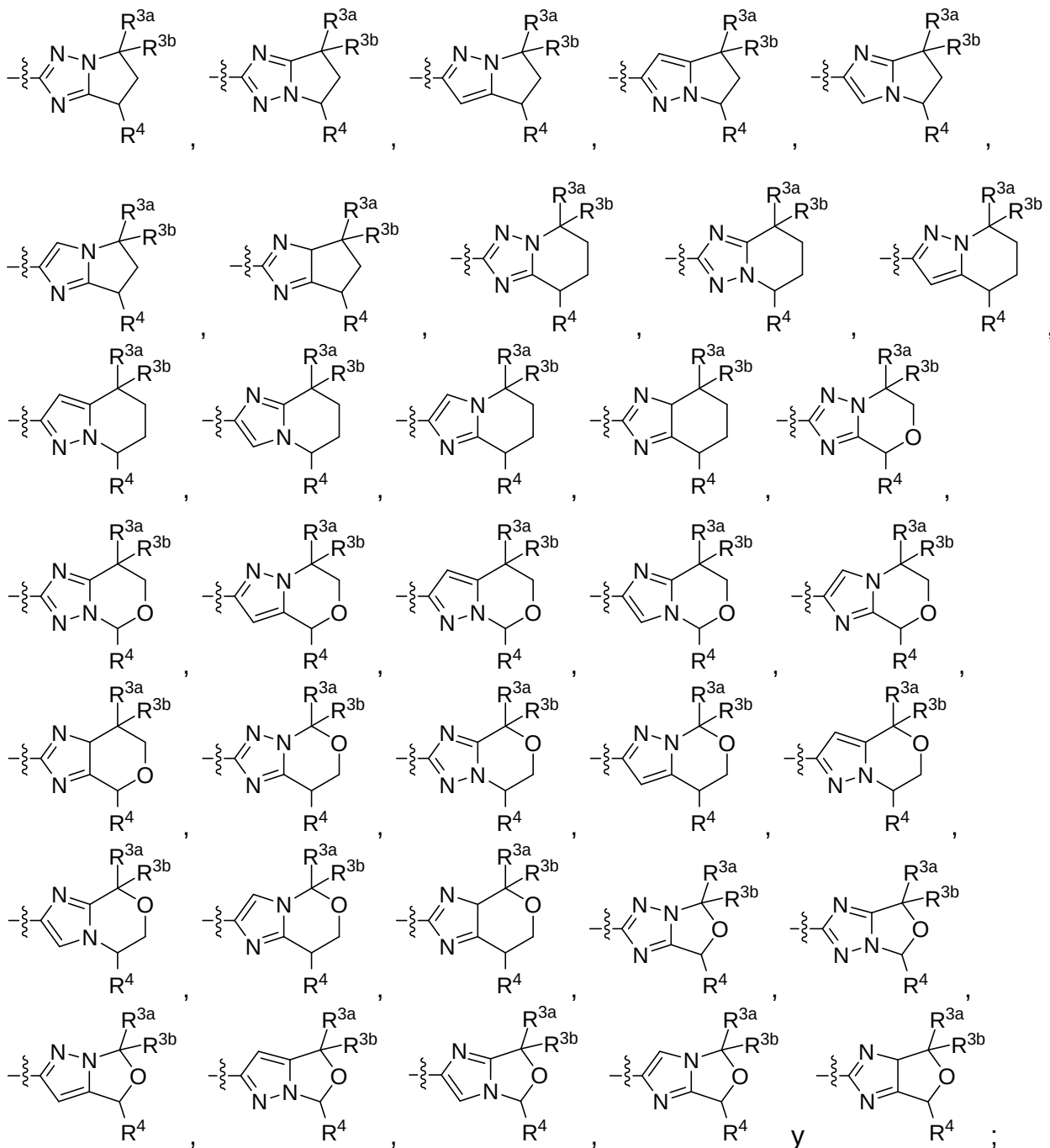
Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

con la condición adicional de que, en el caso de que el anillo B esté sustituido con alquil

$C_1-C_6-N(R^N)_2$ y fenilo, y cada R^N sea hidrógeno, R^1  no es metilo, terc-butilo, N-etilmorfolino o metoxietilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo a y el anillo B juntos se seleccionan del grupo que consiste en:



en los que:

- (i) uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 , o

Resolución N° 74355

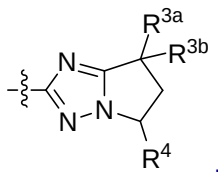
Ref. Expediente N° NC2020/0004977

cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no pueden ser ambos OH o CN, o

R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman 1,1-ciclopropileno, y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 elementos); en el que, en el caso de que se encuentre presente un anillo fenilo, puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B juntos son:



en el que:

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de la manera siguiente:

uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 , o

cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no puedan ser ambos OH o CN, o

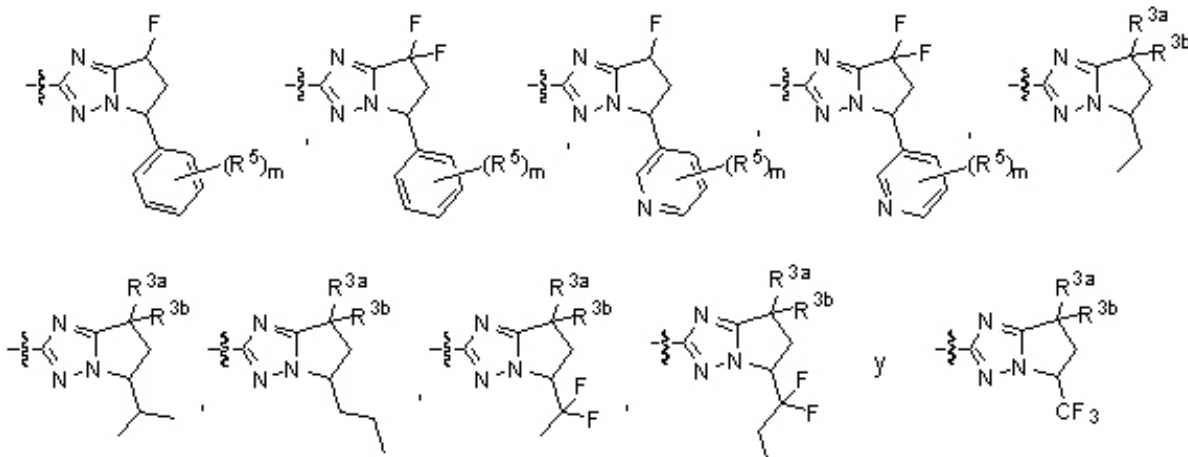
R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman 1,1-ciclopropileno, y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 elementos); en el que, en el caso de que se encuentre presente un anillo fenilo, puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B juntos se seleccionan del grupo que consiste en:

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977



en el que:

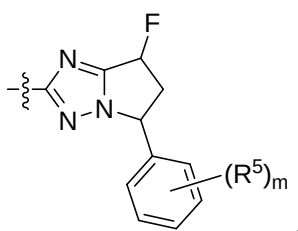
uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 , o

cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, flúor, cloro, hidroxilo, ciano y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no pueden ser ambos OH o CN, o

R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman 1,1-ciclopropileno, y cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 , y

m es 0, 1, 2 o 3.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B juntos son:

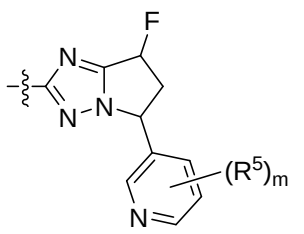


en el que:

cada R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 y

m es 0, 1, 2 o 3.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B juntos son:

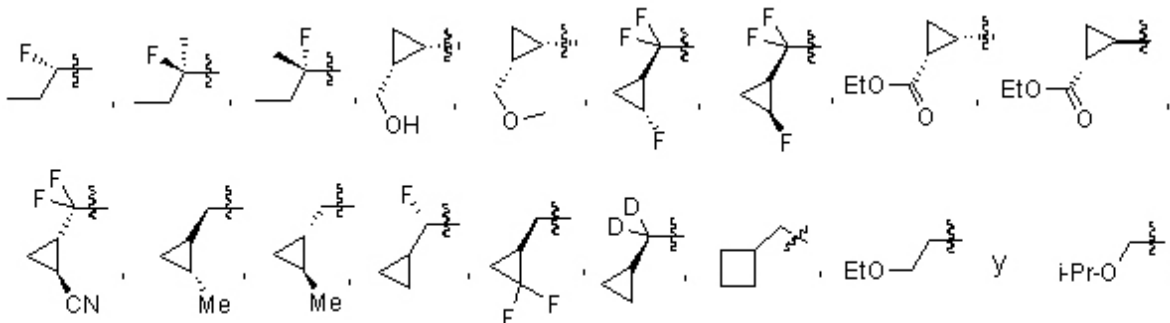


en el que:



Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977



12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
- cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol,
 - cis-2-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-2,2,2-trifluoro-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)etanol,
 - cis-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-7-fluoro-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-((S)-1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-2-(1,1-difluoro-2,2-dimetil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-2-ciclopropil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - cis-7-fluoro-5-fenil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarbonitrilo,
 - rac-(5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,
 - rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilpirazol-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(1R,2R)-2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarboxilato de etilo,

3-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propanonitrilo,

rac-(5S,7S)-2-[difluoro-[rac-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S)-5-(2-fluorofenil)-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-((S)-2-fluorobután-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-(3,3-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-(2,2-dimetilciclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-pirazol-1-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-((R)-2-fluorobután-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(S)-ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol,

rac-(R)-ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(isopropoximetil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(2-etoxietil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-isopropilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbaldehído;

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(4-pirimidín-4-ilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-[1-biciclo[1.1.1]pentanil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-2-(2-ciclopropiletinil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-prop-1-inil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-((R)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-((S)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo,

2-fluoro-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetónitrilo,

(5S,7S)-7-fluoro-2-[(E)-2-(1-metilpirazol-4-il)vinil]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

2-[(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metoxi]acetónitrilo,

(5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-3-carbonitrilo,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbonitrilo,

3-[[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metilene]ciclobutanocarbonitrilo,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metoxipirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoropirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(4-etilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(4-cloropirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilimidazol-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,



Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

5-amino-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metilpirazol-4-carbonitrilo,

(5S,7S)-7-fluoro-2-imidazol-1-il-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(2-metilimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(2-cloroimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metilimidazol-2-ona,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol-4-carbonitrilo,

1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(4-cloroimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoroimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]acetitrilo,

1-[1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]etanona,

(5S,7S)-2-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilsulfonilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol,

5-cloro-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol,

3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]triazolo[4,5-c]piridina,



Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[4,3-b]piridina,

1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol-5-carbonitrilo,

1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotriazol,

1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[3,4-c]piridina,

5-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[4,3-c]piridina,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]triazolo[4,5-c]piridina,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo,

(5S,7S)-2-(ciclobutilmetil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilenepropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S)-2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

4-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol,

1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]azetidín-3-carbonitrilo,

(5S,7S)-2-[ciclopropil(deuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo,

2-metil-2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propanonitrilo,

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(R)-(1-metilciclopropil)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol,

[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(S)-ciclopropil(fluoro)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(R)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(1S,2S)-2-[difluoro-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo,

(R)-ciclopropil-[rac-(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-il]metanol,

(S)-ciclopropil-[rac-(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-il]metanol,

(5S,7S)-2-[ciclopropil(dideuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

2,2-difluoro-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-o y

(5R,7R)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

rac-(1S,2S)-2-[difluoro-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo,

(5S,7S)-2-(2-etoxietil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-2-(isopropoximetil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol,

Resolución N° 74355

Ref. Expediente N° NC2020/0004977

(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-(ciclobutilmetil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[(S)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(R)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

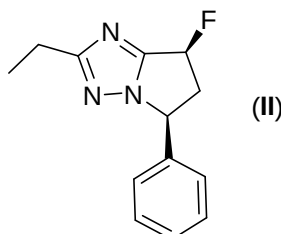
(5S,7S)-2-[ciclopropil(deuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-2-[1-biciclo[1.1.1]pentanil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol,

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol.

14. Compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que presenta una actividad inhibidora K_i de la RIP1 quinasa inferior a 100 nM.
15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable
16. Compuesto de fórmula II,



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

