

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario:

NEUHAUS, Christian
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

PCT

NOTIFICACIÓN DE LA TRANSMISIÓN
DEL INFORME PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE LA
PATENTABILIDAD
(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año)

04.08.2021

Referencia del expediente del solicitante o del agente
P35620-WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional n.º
PCT/EP2020/068320

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
30.06.2020

Fecha de prioridad (día/mes/año)
03.07.2019

Solicitante
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

1. Por la presente se le notifica al solicitante que esta Autoridad encargada del examen preliminar internacional transmite por la presente el informe preliminar internacional sobre la patentabilidad y sus anexos, si hubiere, establecido sobre la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, si hubiese, se transmite a la Oficina Internacional para la comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando lo requiera cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y transmitirá dicha traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe ingresar a la fase nacional antes de cada Oficina elegida realizando ciertos actos (presentar traducciones y pagar tasas nacionales) dentro de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe proporcionar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, dicha traducción debe contener la traducción de los anexos que hubiere del informe preliminar internacional sobre la patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida en cuestión.

Para obtener más información sobre los límites de tiempo aplicables y requisitos de las Oficinas elegidas, ver el volumen II de la Guía del solicitante del PCT.

La atención del solicitante se centra en el artículo 33(5), el cual establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33(2) a (4) son útiles meramente a los fines del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes con el fin de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (ver también el artículo 27(5)). Tales criterios adicionales se pueden referir, por ejemplo, a exenciones de patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y respaldo para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada del examen preliminar internacional:



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Múnich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorizado

Pfitzner, Gabriele
Tel. +49 89 2399-8032



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de cooperación en materia de patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente P 35620-WO	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver el formulario PCTAPEA/416	
Solicitud internacional n.º PCT/EP2020/068320	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 30.06.2020	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.07.2019
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. C07D471/04		
Solicitante F. HOFFMANN - LA ROCHE AG		
1. El presente informe es el informe del examen preliminar internacional establecido por esta Autoridad encargada del examen preliminar internacional en virtud del artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste en un total de <u>12</u> hojas, incluida esta carátula. 3. Este informe también se acompaña de ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>20</u> hojas, de la siguiente manera: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se modificaron y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que dichas hojas se hayan remplazado o eliminado, y cualquier carta adjunta (ver las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y el artículo 607 de las Instrucciones administrativas). ☐ hojas que contienen rectificaciones, en donde esta Autoridad decidió no tenerlas en cuenta ya que no fueron autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a preparar este informe, y cualquier carta adjunta (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2). ☐ hojas remplazadas y cualquier carta adjunta, en donde esta Autoridad considera que las hojas sustitutas contienen una modificación que escapa la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, o que las hojas sustitutas no estaban acompañadas por una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 del recuadro n.º I y el recuadro complementario (ver la Regla 70.16(b)). b. ☐ (enviados solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de portadores electrónicos), que contienen un listado de secuencias, en formato de archivo de texto anexo C/ST.25, como se indica en el recuadro complementario relativo al listado de secuencias (ver el párrafo 3ter del anexo C de las Instrucciones administrativas).		
4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes ítems: ☒ Recuadro n.º I Base del informe ☒ Recuadro n.º II Prioridad ☐ Recuadro n.º III Opinión no establecida sobre la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☐ Recuadro n.º IV Falta de unidad de la invención ☒ Recuadro n.º V Declaración fundamentada en virtud del artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración ☐ Recuadro n.º VI Ciertos documentos citados ☒ Recuadro n.º VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Recuadro n.º VIII Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 15.04.2021	Fecha de finalización de este informe 04.08.2021	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada del examen preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes D-80298 Múnich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kiernan, Andrea Tel. +49 89 2399-8033 	

Recuadro n.º I Base del informe

1. Con respecto al **idioma**, este informe se basa en
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional al, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (en virtud de las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (en virtud de la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (en virtud de las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))
2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en (*en este informe, la expresión "tal como se presentaron originalmente" se refiere a las hojas de remplazo que se proporcionaron a la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del artículo 14 y que no están adjuntas en este informe*):

Descripción, páginas

1-120 tal como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-51 presentadas en forma electrónica el 15-07-2021

- ☐ un listado de secuencias - ver el recuadro complementario relativo al listado de secuencias.
3. ☐ El resultado de las modificaciones fue la eliminación de:
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, números
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de secuencias (*especificar*):
4. ☐ Este informe se estableció como si (algunas de) las modificaciones adjuntas en este informe y enumeradas a continuación no se hubieran realizado ya que se considera que escapan a la divulgación tal como se presentó, o que no se acompañaron de una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el recuadro complementario (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, números
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de secuencias (*especificar*):
5. ☐ Este informe se estableció:
- ☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado o notificado a esta Autoridad en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).
 - ☐ sin tener en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado o notificado a esta Autoridad en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. ☒ Con respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 *ter* y 70.2(f)):
- ☒ Esta Autoridad realizó una búsqueda complementaria el 26.05.2021 (todos los documentos hallados se enumeran en el recuadro complementario relativo a la búsqueda complementaria).
 - ☐ Todos los documentos relevantes adicionales se hallaron durante la búsqueda complementaria.
 - ☐ Esta Autoridad no realizó ninguna búsqueda complementaria ya que no tenía ningún fin útil.
7. ☐ Al establecer este informe, se recibieron y se tuvieron en cuenta informes sobre la búsqueda internacional complementaria de las autoridades (Regla 45bis.8(b) y (c)).
- * *Si se aplica el ítem 4, algunas o todas aquellas hojas se pueden marcar como "remplazadas".*

Recuadro n.º II Prioridad

1. ☐ Este informe se estableció como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que los siguientes documentos requeridos no se proporcionaron dentro del límite de tiempo establecido:
- ☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se reivindicó (Regla 66.7(a)).
 - ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se reivindicó (Regla 66.7(b)).
2. ☒ Este informe se estableció como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que la reivindicación de prioridad no se consideró válida (Regla 64.1). Por lo tanto, a los fines de este informe, la fecha de presentación internacional indicada anteriormente se considera la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, de ser necesario:

ver hoja aparte

Recuadro n.º V Declaración fundamentada en virtud del artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-19, 38, 39</u>
	No:	Reivindicaciones	<u>20-37, 40-51</u>
Actividad inventiva (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	<u>1-51</u>
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-51</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja aparte

Recuadro n.º VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se detectaron los siguientes defectos en la forma o el contenido de la solicitud internacional:

ver hoja aparte

Recuadro n.º VIII Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional

Se realizan las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente respaldadas por la descripción:

ver hoja aparte

Re Ítem II

Prioridad

La prioridad de la presente solicitud no se reivindica de manera válida para parte de la materia reivindicada por los siguientes motivos:

- El alcance de la fórmula (I) como se define en la reivindicación independiente 20, en particular, la opción de que la variable R⁴ puede representar hidrox-C₁₋₆-alquilo, es más amplio que la divulgación de la solicitud de prioridad.

Los compuestos específicos enumerados en la reivindicación independiente 39 no se divulgaron en la solicitud de prioridad.

Por lo tanto, la prioridad no se reivindica de manera válida para los compuestos de la reivindicación 39 ni para la materia de las reivindicaciones 20-28, 31-34 y 40-51 en tanto que se refiere a compuestos en donde R⁴ representa hidrox-C₁₋₆-alquilo.

- D1 (WO 2019/134985), presentado por el mismo solicitante y publicado entre la fecha de prioridad y la fecha de presentación de la presente solicitud y que, por lo tanto, tiene una fecha de presentación anterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud, divulga materia que pertenece y se superpone con la materia de las presentes reivindicaciones 20-37 y 40-51.

Por lo tanto, la presente solicitud no es la primera solicitud para la materia reivindicada de estas reivindicaciones, y D1 es arte previo relevante para la evaluación de la novedad y actividad inventiva para estas reivindicaciones.

Re Ítem V

Declaración fundamentada con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración

D1 WO 2019/134985 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HOFFMANN-LA ROCHE INC.) (11/07/2019)

- D2 XP055556971 (Saleh, M.A. *et al.*, Tetrahedron, vol. 50, n.º 6 (1994), págs. 1811-1820)
- D3 XP055675734 (Granchi, C. *et al.*, Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 27, n.º 12 (2017), págs. 1341-1351)

La presente solicitud se refiere a compuestos heterobíclicos de fórmula general (I), un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso médico. Los compuestos actúan como inhibidores de inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) y son útiles para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer o trastornos mentales.

Novedad

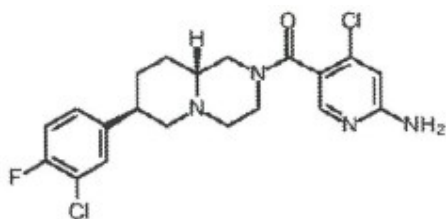
La presente solicitud no cumple con los requisitos del artículo 33(2) PCT ya que la materia de las reivindicaciones 20-37 y 40-51 no es nueva.

D1 divulga muchos ejemplos que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20; las fórmulas generales definidas en las reivindicaciones de D1 muestran una superposición con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20.

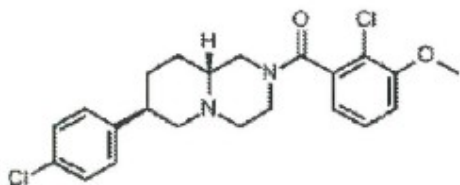
Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los mismos usos médicos también se divulgan (cf. ejemplos y reivindicaciones así como los ejemplos 1-85 enumerados en la tabla 1 en las páginas 62-76).

Algunos ejemplos (de muchos) para demostrar la extensión de la superposición:

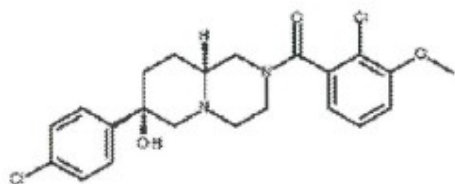
El ejemplo 69 en la tabla 1 en la página 73 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es piridilo (un heteroarilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y amino, R² es fenilo sustituido con 2 átomos de halógeno y R³ es hidrógeno.



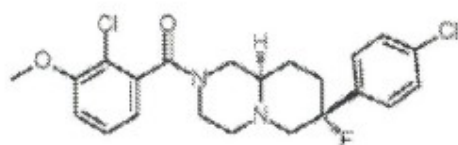
El ejemplo 6 en la tabla 1 en la página 62 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es fenilo (un arilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metoxi (C₁₋₆-alcoxi), R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro (halógeno) y R³ es hidrógeno.



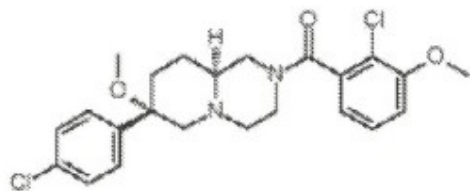
El ejemplo 72 en la tabla 1 en la página 73 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es fenilo (un arilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metoxi (C₁₋₆-alcoxi), R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro (halógeno) y R³ es hidroxilo.



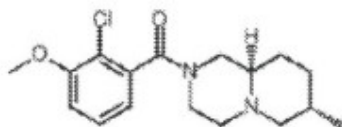
El ejemplo 78 en la tabla 1 en la página 75 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es fenilo (un arilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metoxi (C₁₋₆-alcoxi), R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro (halógeno) y R³ es F (halógeno).



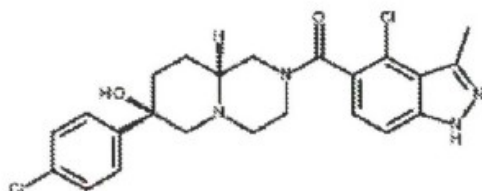
El ejemplo 80 en la tabla 1 en la página 75 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es fenilo (un arilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metoxi (C₁₋₆-alcoxi), R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro (halógeno) y R³ es metoxi (C₁₋₆-alcoxi).



El ejemplo 82 en la tabla 1 en la página 75 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es fenilo (un arilo de 6 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metoxi (C₁₋₆-alcoxi), R² es metilo (C₁₋₆-alquilo) y R³ es hidrógeno.



El ejemplo 70 en la tabla 1 en la página 73 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde R¹ es indazolilo (heterociclilo de 5 a 14 miembros) sustituido con cloro (halógeno) y metilo (C₁₋₆-alquilo), R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro (halógeno) y R³ es hidroxilo.



D1 también divulga el mismo proceso para la preparación de estos compuestos (cf. D1, reivindicación 24 en combinación con las definiciones de sustituyente en la reivindicación 20 a las cuales hace referencia la reivindicación 24).

Por lo tanto, se considera que D1 destruye la novedad para las presentes reivindicaciones 20-37 y 40-51.

D2 se refiere a la síntesis de fármacos y divulga los compuestos 11a y 11b (7-(4-fluorofenil)-2-(p-fluorobenzoyl)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, cf. 0 2, página 1815, esquema 3 y página 1819, último párrafo), que son compuestos de fórmula (I) como se define en la presente reivindicación 20, en donde la variable R^1 representa 4-fluorofenil, R^2 representa 4-fluorofenil y R^3 es H.

Por lo tanto, estos compuestos en D2 destruyen la novedad para las presentes reivindicaciones 20-25, 27, 29-34 (las reivindicaciones 29-34 no se limitan a $R^1 = C_6-C_{14}$ -arilo sustituido con una porción -L-anilloA-(R^4)_n), 35 y 41-43.

La reivindicación 1 se modificó al eliminar la posibilidad de que R^1 sea un C_6-C_{14} -arilo opcionalmente sustituido y al especificar que si R^2 representa alquilo, dicho alquilo se debe sustituir con 1-3 átomos de halógeno. Estas modificaciones excluyen los compuestos divulgados en D1 y eliminan la superposición con las fórmulas generales como se define en D1.

La materia de las presentes reivindicaciones 1-19, 38 y 39 es novedosa en comparación con el arte previo disponible y, por lo tanto, cumple con los requisitos del artículo 33(2) PCT.

Actividad inventiva

La presente solicitud no cumple con los requisitos del artículo 33(3) PCT ya que la materia de las reivindicaciones 20-37 y 39-51 no implica una actividad inventiva.

Como se explicó en el subtítulo "Novedad" anteriormente, la materia de las reivindicaciones 20-37 y 40-51 no es novedosa en comparación con D1, que se refiere a compuestos farmacéuticamente activos para el mismo uso, que actúan mediante el mismo mecanismo.

Dado que D1 es relevante tanto para la novedad como para la actividad inventiva para la materia que no tiene derecho a la prioridad (ver en el subtítulo "Re Ítem II" anterior) y dado que los compuestos específicos enumerados en la presente reivindicación 39 no se divulgan en la solicitud de prioridad de la presente solicitud y, por lo tanto, tienen una fecha de entrada en vigencia posterior a la fecha de publicación de D1, D1 se considera el arte previo más cercano para estos compuestos en la reivindicación 39.

Muchos de los compuestos enumerados en la presente reivindicación 39 comprenden las mismas porciones para las variables R^2 (en particular, p-clorofenilo) y R^3 (en particular, hidrógeno o hidroxilo) ya conocidas de los compuestos divulgados en D1 (ver las estructuras representadas en el subtítulo “Novedad” anteriormente).

Para los compuestos que tienen una estructura que difiere de dichas porciones conocidas, se observa que al menos en algunos casos, los compuestos muestran una actividad muy baja.

Los últimos dos compuestos enumerados en la presente reivindicación 39 corresponden a los ejemplos 71 y 72 en la tabla 1 de la presente solicitud (ver la página 67 y página 119). En estos compuestos, la variable R^2 representa piridilo sustituido con $-CF_3$.

Como se puede observar en la última columna de la tabla 1 en la página 67 para estos ejemplos, la actividad inhibidora para la monoacilglicerol lipasa (MAGL) es muy baja (se midió un IC_{50} de 3490,44 nM para el ejemplo 72), lo cual genera serias dudas acerca de la adecuación de estos compuestos para el uso reivindicado. Lo mismo se aplica a los ejemplos 41 y 42 (ver la tabla 1, página 62) que también comprenden un grupo piridilo sustituido con $-CF_3$ como el sustituyente R^2 .

Para las reivindicaciones de producto que abarcan dichos compuestos, esto significa una falta de actividad inventiva dado que el problema que subyace a la solicitud no se soluciona en el alcance completo de las reivindicaciones, mientras que para las reivindicaciones de uso médico, esto significa una deficiencia en virtud de la suficiencia de divulgación y, por lo tanto, en virtud del artículo 5 PCT.

Asimismo, al comparar los ejemplos tanto en D1 como en la presente solicitud, se observa que mientras existe poca variación en la estructura de los sustituyentes R^2 y R^3 , un mayor grado de variación parece ser tolerado para los sustituyentes en R^1 , en particular, en la metaposición del puente ceto entre el sistema de anillo condensado central y el anillo fenilo o piridilo. En los casos en que se conoce del arte previo que dicha parte de la molécula puede variar en un rango más amplio, una pequeña diferencia de estructura entre los compuestos reivindicados y los compuestos del arte previo se considera menor y no puede conferir una actividad inventiva en ausencia de un efecto o ventaja inesperados relacionados con dicha diferencia.

Las reivindicaciones 1-19 se modificaron de modo que su alcance no se extendiera más allá de la divulgación del documento de prioridad. Asimismo, la superposición con D1 se eliminó al eliminar la posibilidad de que R^1 sea un C_6-C_{14} -arilo opcionalmente sustituido y al especificar que si R^2 representa alquilo, dicho alquilo se debe sustituir con 1-3 átomos de halógeno.

En consecuencia, D1 no es relevante para la evaluación de la actividad inventiva para la materia de las reivindicaciones 1-19.

D2 no divulga las propiedades médicas específicas de los compuestos que divulga.

Los compuestos descritos en D3 con el mismo fin, que actúan mediante el mismo mecanismo, difieren estructuralmente de manera considerable de los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-19. Por lo tanto, se podría reconocer una actividad inventiva si se resuelve de manera convincente el problema de proporcionar compuestos alternativos que actúan como inhibidores de MAGL y, por lo tanto, adecuados para el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer o trastornos mentales.

Sin embargo, al observar los datos de actividad en la tabla 1 en las páginas 55-67, no parece ser este el caso. Como se puede observar al comparar la actividad y las propiedades estructurales de los compuestos evaluados, al menos en algunas partes de las moléculas, la actividad es muy sensible a la modificación. En consecuencia, el alcance de la fórmula (I), como se define en la presente reivindicación 1, se considera demasiado amplio y no es verosímil que todos los compuestos que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones 1-19 sean adecuados para el uso reivindicado y, por lo tanto, capaces de resolver el problema planteado.

Por estos motivos, no se puede reconocer una actividad inventiva en el presente (artículo 33(3) PCT).

Aplicabilidad industrial

Se reconoce la aplicabilidad industrial.

Re Ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Para cumplir con los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, los documentos D1 y D3 del arte previo se deben citar en la descripción, y se debe mencionar brevemente el arte antecedente relevante divulgado en estos.

Re Ítem VIII

Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional

- 1 Las reivindicaciones 44, 45, 50 y 51 se refieren a materia que esta Autoridad considera incluida dentro de las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 44, 45, 50 y 51 sobre la cuestión de si son patentables, no existen criterios unificados en los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable la materia de las reivindicaciones del uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones de compuestos o composiciones para su uso en un primer tratamiento médico o en un tratamiento médico adicional.

- 2 La reivindicación 41 se formula como una reivindicación de producto por proceso. Dado que un proceso no confiere características limitantes al producto producido de este modo, el alcance de la reivindicación 41 es idéntico al alcance de las reivindicaciones 1 a 21, a las cuales se refiere. Por lo tanto, la reivindicación 41 es superflua (brevedad; artículo 6 PCT).

- 3 De acuerdo con la página 8, líneas 3-5, el término “alquilo” también abarca porciones multivalentes o bivalentes. Dado que este no es el significado normal del término (una porción bivalente se denomina normalmente “alquileo”), la definición de la página 8 hace que el alcance de las reivindicaciones no sea claro (artículo 6 PCT).

La misma observación se aplica a la definición del término “alqueno” en la página 10, líneas 13-15.

- 4 De acuerdo con la página 8, líneas 21-24, el término “cicloalquilo” también abarca grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos parcialmente insaturados. Dado que este no es el significado normal del término (un grupo cicloalquilo insaturado se denomina normalmente un “grupo cicloalqueno”), la definición de la página 8 hace que el alcance de las reivindicaciones no sea claro (artículo 6 PCT).

Caso presentado electrónicamente P35620-WO

Oficina Europea de Patentes

80298 Múnich

Alemania

Basilea, 15 de julio de 2021

CNE/LG

Solicitante: F. Hoffmann-La Roche AG

Solicitud n.º: PCT/EP2020/068320

Caso: P35620-WO

En respuesta a la segunda opinión escrita de la Autoridad encargada de la búsqueda internacional de fecha 1 de junio de 2021, se adjunta un pliego reivindicatorio modificado para remplazar las reivindicaciones archivadas. Se adjunta una copia marcada de las modificaciones para su referencia.

Modificaciones de las reivindicaciones y base

- El término “hidroxi” se elimina de la definición de R¹, ítem (ii), en la reivindicación 1. La base para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 15 de la memoria descriptiva (forma de realización enumerada EI).
- La definición de R² se limita.
- La condición en la reivindicación 1 se elimina.
- Se agregan las nuevas reivindicaciones 20-37, en función de las reivindicaciones pendientes 1-19:
 - Al igual que para la nueva reivindicación 1, el término “hidroxi” se elimina de la definición de R¹, ítem (ii), en la nueva reivindicación 20.
 - La definición de R⁴ en la nueva reivindicación 20 se modifica con respecto a la reivindicación pendiente 1. Mientras algunos de los residuos presentes en la definición de R⁴ en la reivindicación pendiente 1 se eliminaron, el residuo “hidroxi-C₁₋₆-alquilo” se volvió a introducir.
 - La condición de la reivindicación pendiente 1 no está presente en la nueva reivindicación 20.
- La reivindicación 20 anterior se divide en dos nuevas reivindicaciones, las nuevas reivindicaciones 38 y 39.
- Las reivindicaciones 21 y 24 anteriores se eliminaron.

Las reivindicaciones modificadas actualmente se pueden derivar claramente e inequívocamente de la solicitud tal como se presentó, como se expuso anteriormente. Por lo tanto, se cumplen los requisitos del artículo 34(2)(b) PCT y la Regla 70.2(c) PCT.

La materia omitida no se abandona pero se puede restablecer o discutir en una solicitud divisional.

Re Ítem II - Prioridad

Reivindicaciones 1-19

Con la omisión de “hidroxi” en el ítem (ii) de la definición de R¹ en la reivindicación 1, dicha reivindicación 1 ahora se puede derivar claramente e inequívocamente de la solicitud de prioridad. La solicitud de prioridad también es la primera solicitud para la materia de la nueva reivindicación 1 (ver la definición modificada de R²). En síntesis, la reivindicación 1 tiene derecho a prioridad. Lo mismo sucede con las reivindicaciones dependientes 2-19.

Reivindicaciones 20-37

De no ser por el residuo hidroxi-C₁₋₆-alquilo en la definición de R⁴ en la reivindicación 20, dicha reivindicación 20 tiene derecho a prioridad. Es decir, la reivindicación 20 tiene derecho a prioridad parcial. En cuanto a las reivindicaciones 1-19, se aplica un razonamiento similar (el problema de la primera solicitud resuelto por limitación de la definición de R⁴). Lo mismo sucede con las reivindicaciones dependientes 21-28 y 31-34.

Las reivindicaciones 29, 30 y 35-37 no se extienden más allá de la divulgación de la solicitud de prioridad, y la solicitud de prioridad también es la primera solicitud para la materia de dichas reivindicaciones. Por lo tanto, tienen derecho a prioridad.

Reivindicaciones 38 y 39

La nueva reivindicación 38 enumera solo los compuestos que ya estaban presentes en la solicitud de prioridad y, por lo tanto, tiene derecho a prioridad. El examinador ya reconoció el derecho a prioridad de aquellos compuestos.

La nueva reivindicación 39 enumera solo los compuestos que se agregaron al presentar la presente solicitud PCT y, por lo tanto, no tiene derecho a prioridad.

Reivindicaciones 40-51

Las reivindicaciones 40-51 tienen derecho a prioridad parcial, es decir, en tanto hagan referencia a reivindicaciones que tienen derecho a prioridad (ver más arriba).

Re Ítem V

Novedad

Con la limitación de R² y R⁴, respectivamente, como se mencionó anteriormente, las presentes reivindicaciones ya no se superponen con las reivindicaciones de D1. Además, ninguno de los ejemplos divulgados en D1 aparece en las reivindicaciones modificadas. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas son novedosas con respecto a la divulgación de D1.

Actividad inventiva

Reivindicaciones 1-19, 29, 30 y 35-38

D1 no es relevante para la evaluación de la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-19, 29, 30 y 35-38, que tienen derecho a prioridad (ver más arriba), ya que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

Reivindicaciones 20-28 y 31-34

En tanto que las reivindicaciones 20-28 y 31-34 se refieren a compuestos en donde R⁴ es hidroxialquilo, se propone respetuosamente que D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia que habría llevado a una persona del oficio de nivel medio a remplazar R¹³ de los compuestos divulgados en D1 por un grupo hidroxialquilo, y mucho menos con la esperanza de lograr inhibidores de MAGL más potentes. Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 20-28 y 31-34 implica una actividad inventiva en vista de D1.

Reivindicación 39

Se propone respetuosamente que D1 no habría incitado a una persona del oficio de nivel medio para que preparara los compuestos específicos enumerados en la reivindicación 39 con la esperanza de lograr inhibidores de MAGL más potentes. Esto sucede especialmente con los ejemplos 32, 37-53, 63, 64, 69, 71 y 72 enumerados en la reivindicación 39, los cuales son estructuralmente muy distintos a los compuestos divulgados en D1. Parece ser que el examinador realizó una declaración generalizada contra todos los compuestos que se agregaron a la presente solicitud PCT sin detenerse a observar su estructura.

Comentarios finales

En vista de lo que antecede, creemos que se atendieron todas las observaciones realizadas por el examinador contra las reivindicaciones pendientes actualmente y esperamos recibir un IPRP del capítulo II positivo. Si queda algún tema pendiente, invitamos amablemente al examinador a emitir otra opinión escrita. El que suscribe está dispuesto a conversar sobre temas menores por teléfono.

Representante:

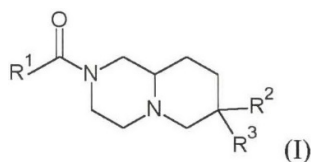
Dr. Christian Neuhaus
(GA 223630.5)

Anexo:

- reivindicaciones modificadas (copia marcada y limpia)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-

alcoxi, halógeno y un grupo ;

- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino; y

- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C₁₋₆-alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

- (ii) C₃₋₁₄-cicloalquilo; y

- (iii) heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo y oxo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₁₄-cicloalquilo e hidroxilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo, amino, carboxi, C₁₋₆-alquil-C(O)-NH-, C₂₋₆-alquénil-C(O)-NH-, carboxi-NH-, oxo, C₃₋₁₄-cicloalquilo e hidroxilo-C₃₋₁₄-cicloalquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-;

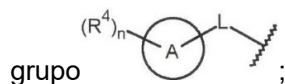
A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y

n es 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del

grupo que consiste en

- (i) C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un

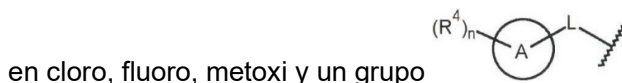


- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino; y
- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo



4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste



5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en

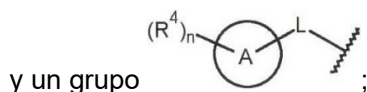
- (i) C₁₋₆-alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;
- (ii) C₃₋₁₄-cicloalquilo; y
- (iii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² es heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² es piridilo sustituido con CF₃.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidrógeno o hidroxilo.
9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidroxilo.
10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxycarbonilo, C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y oxo.
11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo.
12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúoro e hidroxilo.
13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde L es un enlace covalente.
14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.
15. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidínilo.
16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde n es 1 o 2.
17. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno



- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino; y
- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C₁₋₆-alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;
- (ii) C₃₋₁₄-cicloalquilo; y
- (iii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo;

R³ es hidrógeno o hidroxil;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxil y oxo;

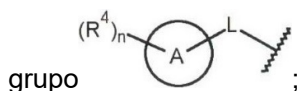
L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-;

A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y

n es 1 o 2.

18. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



R² es heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo;

R³ es hidroxil;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxil;

L es un enlace covalente;

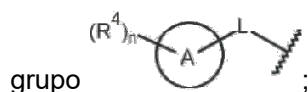
A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y

n es 1 o 2.

19. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 es fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



R^2 es piridilo sustituido con CF_3 ;

R^3 es hidroxilo;

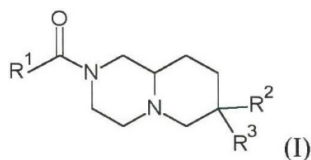
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxilo;

L es un enlace covalente;

A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo; y

n es 1 o 2.

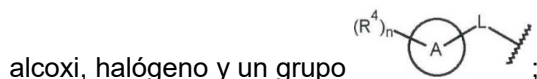
20. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en

(i) C_6 - C_{14} -arilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -



(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo y amino; y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alquilo y oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

(i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

(ii) C_{3-14} -cicloalquilo;

(iii) C_6 - C_{14} -arilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

(iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} -alquilo, halo- C_{1-6} -alquilo y oxo; y

- (v) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo y oxo;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₁₄-cicloalquilo e hidroxi;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxi, hidroxi-C₁₋₆-alquilo y C₂₋₆-alquenil-C(O)-NH-;
- L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-;
- A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y
- n es 1, 2, 3 o 4.

21. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



grupo ;

- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino; y
- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo.

22. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo



que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un grupo .

23. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que



consiste en cloro, fluoro, metoxi y un grupo

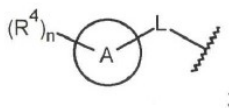
24. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en
 - (i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;
 - (ii) C_{3-14} -cicloalquilo;
 - (iii) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y
 - (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo.
25. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en
 - (i) halo- C_6 - C_{14} -arilo; y
 - (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo.
26. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en
 - (i) clorofenilo; y
 - (ii) piridilo sustituido con CF_3 .
27. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidrógeno o hidroxilo.
28. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidroxilo.
29. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y C_{2-6} -alquenil-C(O)-NH-.
30. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde

R^4 es hidroxilo.

31. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde L es un enlace covalente.
32. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.
33. El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo.
34. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde n es 1 o 2.
35. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -alcoxi, halógeno



y un grupo

- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo y amino; y
- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alquilo y oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

- (i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;
- (ii) C_{3-14} -cicloalquilo;
- (iii) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

- (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo;
- R^3 es hidrógeno o hidroxilo;
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, C_{2-6} -alquenil-C(O)-NH- e hidroxilo;
- L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y $-CH=CH-$;
- A se selecciona del grupo que consiste en C_6-C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y
- n es 1 o 2.

36. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

- R^1 es C_6-C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -alcoxi, halógeno y un



grupo ;

- R^2 se selecciona del grupo que consiste en
 - (i) halo- C_6-C_{14} -arilo; y
 - (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo;
- R^3 es hidroxilo;
- R^4 es hidroxilo;
- L es un enlace covalente;
- A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros; y
- n es 1 o 2.

37. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

- R^1 es fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



grupo ;

- R^2 se selecciona del grupo que consiste en
 - (i) clorofenilo; y
 - (ii) piridilo sustituido con CF_3 ;
- R^3 es hidroxilo;
- R^4 es hidroxilo;

L es un enlace covalente;
 A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo; y
 n es 1 o 2.

38. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 [(7R,9aS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;
 [(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona;
 5-[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona;
 3-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
 1-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]imidazolidin-2-ona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[3-(4-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanona;
 [(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 [(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 [(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)metanona;
 ter-buti14-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-fluorofenil]piperazin-1-carboxilato;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-piperazin-1-ilfenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-(2-metilpropil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-ciclopentil-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona;
 [(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-bromo-3-[(Z)-2-feniletetil]fenil]metanona;
 [(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-bromo-3-[(E)-2-feniletetil]fenil]metanona;
 ter-butilN-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]carbamato;
 N-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]prop-2-enamida; y
 4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromo-fenil]vinil]-N-metil-benzamida.

39. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidín-1-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-hidroxifenil)metanona;
 4-(3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-

carbonil)-2-fluorofenil)piperazin-2-ona;
 4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]piperazin-2-ona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona;
 [(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona;
 [(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-fluorofenil]metanona;
 [(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-fluorofenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxi-piperidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-piperidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenil]metanona;
 [2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)fenil]-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-fluoro-3-(hidroximetil)acetidin-1-il]fenil]metanona;
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-

a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;

[(7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona;

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)piridin-3-il]metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-4-il)fenil]metanona;

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-metil-5-(1H-pirazol-3-il)piridin-3-il]metanona;

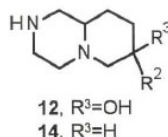
(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona; y

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-

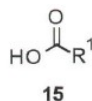
3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona.

40. Un proceso para fabricar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que comprende:

- a) hacer reaccionar una amina **12** o **14**, en donde R^2 es como se define en las reivindicaciones 1 o 20 y R^3 es hidroxilo (**12**) o hidrógeno (**14**)



con un ácido carboxílico **15**, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1



en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base para obtener dicho compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es hidroxilo o hidrógeno; y opcionalmente, siempre que R^3 sea hidroxilo;

- b) alquilar el alcohol R^3 mediante el tratamiento con una base y luego agregar un electrófilo adecuado para obtener el compuesto de fórmula (I) correspondiente, en donde R^3 es alcoxi o cicloalquiloxi; o
- c) transformar el alcohol R^3 en un halógeno haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es hidroxilo con (i) un reactivo de halogenación; o (ii) un reactivo de sulfonación, y luego hacer reaccionar el éster de sulfonato intermediario con un halogenuro; para obtener el compuesto de fórmula (I) correspondiente, en donde R^3 es halógeno.
41. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuando se fabrica de acuerdo con el proceso de la reivindicación 40.
42. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador terapéuticamente

inerte.

44. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.
45. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.
46. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.
47. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.
48. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.
49. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la

profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

50. Un método para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
51. Un método para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Cabe destacar que los trabajos citados de literatura no correspondiente a patentes, tales como documentos científicos, técnicos o similares, pueden estar protegidos por derechos de autor y/o cualquier otra protección de trabajos escritos que resulte apropiada en función de las leyes aplicables. Los textos protegidos por derechos de autor no se pueden copiar o usar en otras publicaciones electrónicas o impresas, o redistribuir sin la autorización expresa del titular de los derechos de autor.

XS CPRTENFRDE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

NEUHAUS, Christian
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

Date of mailing
(day/month/year)

04.08.2021

Applicant's or agent's file reference
P35620-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2020/068320

International filing date (day/month/year)
30.06.2020

Priority date (day/month/year)
03.07.2019

Applicant
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Pfützner, Gabriele

Tel. +49 89 2399-8032



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P35620-WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2020/068320	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30.06.2020	Priority date (<i>day/month/year</i>) 03.07.2019
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04		
Applicant F. HOFFMANN - LA ROCHE AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>12</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of <u>20</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 15.04.2021	Date of completion of this report 04.08.2021	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Kiernan, Andrea Telephone No. +49 89 2399-8033	



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2020/068320

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-120 as originally filed

Claims, Numbers

1-51 filed in electronic form on

15-07-2021

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2020/068320

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 26.05.2021 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
- see separate sheet

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19, 38, 39</u>
	No: Claims	<u>20-37, 40-51</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-51</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-51</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2020/068320

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

The priority of the present application is not validly claimed for part of the claimed subject-matter for the following reasons:

- The scope of formula (I) as defined in independent claim 20, in particular the option that the variable R⁴ may represent hydroxy-C₁₋₆-alkyl, is broader than the disclosure of the priority application.

The specific compounds listed in independent claim 39 were not disclosed in the priority application.

The priority is thus not validly claimed for the compounds in claim 39 as well as for the subject-matter of claims 20-28, 31-34 and 40-51 as far as it relates to compounds wherein R⁴ represents hydroxy-C₁₋₆-alkyl.

- D1 (WO 2019/134985) filed by the same applicant and published between the priority date and the filing date of the present application and thus having a filing date prior to the priority date of the present application discloses subject-matter which falls within and overlaps with the subject-matter of present claims 20-37 and 40-51.

The present application is therefore not the first application for the claimed subject-matter of these claims, and D1 is prior art relevant for the question of novelty and inventive step for these claims.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1 WO 2019/134985 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HOFFMANN-LA ROCHE INC.) (2019-07-11)

- D2 XP055556971 (Saleh, M.A. et al., Tetrahedron, vol. 50, no. 6 (1994), p. 1811-1820)
- D3 XP055675734 (Granchi, C. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 27, no. 12 (2017), p. 1341-1351)

The present application relates to heterobicyclic compounds of the general formula (I), a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their medical use. The compounds act as inhibitors of monoacylglycerol lipase (MAGL) inhibitors and are useful for the treatment or prophylaxis of neuroinflammation, neurodegenerative diseases, pain, cancer or mental disorders.

Novelty

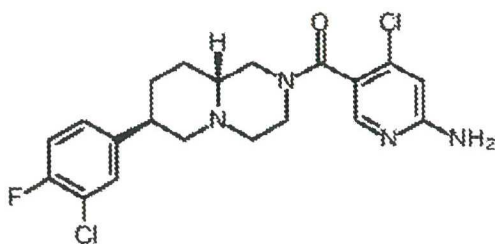
The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 20-37 and 40-51 is not new.

D1 discloses many examples which fall within the scope of formula (I) as defined in present claim 20; the general formulae defined in the claims of D1 show an overlap with formula (I) as defined in present claim 20.

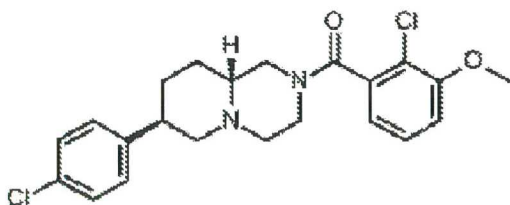
Pharmaceutical compositions comprising these compounds and the same medical uses are also disclosed (cf. examples and claims as well as the Examples 1-85 listed in Table 1 on pages 62-76).

Some examples (out of many) to demonstrate the extent of the overlap:

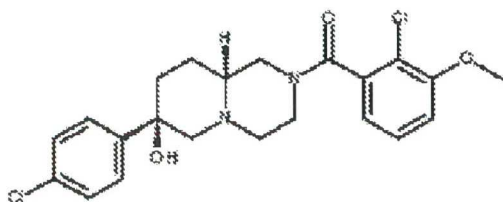
Example 69 in Table 1 on page 73 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R¹ is pyridyl (a 6-membered heteroaryl) substituted by chlorine (halogen) and amino, R² is phenyl substituted by 2 halogen atoms, and R³ is hydrogen.



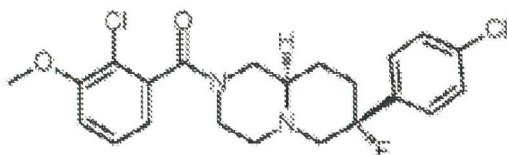
Example 6 in Table 1 on page 62 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R¹ is phenyl (a 6-membered aryl) substituted by chlorine (halogen) and methoxy (C₁₋₆-alkoxy), R² is phenyl substituted by a chlorine atom (halogen), and R³ is hydrogen.



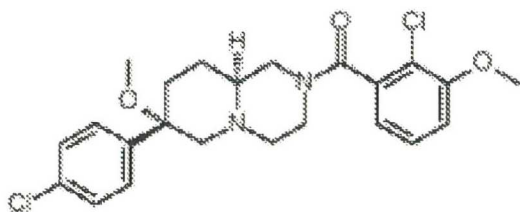
Example 72 in Table 1 on page 73 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R¹ is phenyl (a 6-membered aryl) substituted by chlorine (halogen) and methoxy (C₁₋₆-alkoxy), R² is phenyl substituted by a chlorine atom (halogen), and R³ is hydroxy.



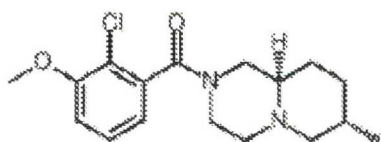
Example 78 in Table 1 on page 75 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R¹ is phenyl (a 6-membered aryl) substituted by chlorine (halogen) and methoxy (C₁₋₆-alkoxy), R² is phenyl substituted by a chlorine atom (halogen), and R³ is F (halogen).



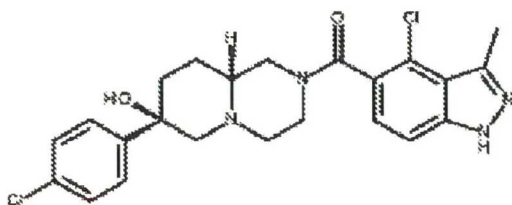
Example 80 in Table 1 on page 75 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R¹ is phenyl (a 6-membered aryl) substituted by chlorine (halogen) and methoxy (C₁₋₆-alkoxy), R² is phenyl substituted by a chlorine atom (halogen), and R³ is methoxy (C₁₋₆-alkoxy).



Example 82 in Table 1 on page 75 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R^1 is phenyl (a 6-membered aryl) substituted by chlorine (halogen) and methoxy (C_{1-6} -alkoxy), R^2 is methyl (C_{1-6} -alkyl), and R^3 is hydrogen.



Example 70 in Table 1 on page 73 is a compound according to formula (I) as defined in present claim 20 wherein R^1 is indazolyl (5- to 14-membered heterocyclyl) substituted by chlorine (halogen) and methyl (C_{1-6} -alkyl), R^2 is phenyl substituted by a chlorine atom (halogen), and R^3 is hydroxy.



D1 also discloses the same process for the preparation of these compounds (cf. D1, claim 24 in combination with the substituent definitions in claim 20 to which claim 24 refers).

D1 is thus considered novelty-destroying for present claims 20-37 and 40-51.

D2 relates to the synthesis of drugs and discloses the compounds 11a and 11b (7-(4-Fluorophenyl)-2-(p-fluorobenzoyl)octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazine, cf. D2, page 1815, Scheme 3 and page 1819, last paragraph) which are compounds of formula (I) as defined in present claim 20 wherein the variable R^1 represents 4-fluorophenyl, R^2 represents 4-fluorophenyl, and R^3 is H.

These compounds in D2 are thus novelty-destroying for present claims 20-25, 27, 29-34 (claims 29-34 are not restricted to R^1 being C_6 - C_{14} -aryl substituted with a moiety -L-ringA-(R^4)_n), 35, and 41-43.

Claim 1 was amended by deleting the possibility that R^1 is an optionally substituted C_6 - C_{14} -aryl and by specifying that if R^2 represents alkyl, said alkyl must be substituted with 1-3 halogen atoms. These amendments exclude the compounds disclosed in D1 and remove the overlap with the general formulae as defined in D1.

The subject-matter of present claims 1-19, 38 and 39 is novel over the available prior art and thus meets the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive Step

The present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 20-37 and 39-51 does not involve an inventive step.

As explained under Novelty above, the subject-matter of claims 20-37 and 40-51 is not novel over D1 which relates to pharmaceutically active compounds for the same use, acting via the same mechanism.

Since D1 is relevant for both novelty and inventive step for subject-matter which is not entitled to the priority (see under Re Item II above) and since the specific compounds listed in present claim 39 are not disclosed in the priority application of the present application and thus have an effective date later than the publication date of D1, D1 is considered the closest prior art for these compounds in claim 39.

Many of the compounds listed in present claim 39 comprise the same moieties for the variables R^2 (in particular p-chlorophenyl) and R^3 (in particular hydrogen or hydroxy) already known from the compounds disclosed in D1 (see the structures depicted under Novelty above).

For compounds having a structure which differs from said known moieties, it is observed that at least in some cases, the compounds show a very low activity.

The last two compounds listed in present claim 39 correspond to Examples 71 and 72 in Table 1 of the present application (see page 67 and page 119). In these compounds, the variable R^2 represents pyridyl substituted with $-CF_3$.

As can be seen from the last column of Table 1 on page 67 for these examples, the inhibitory activity for monoacylglycerol lipase (MAGL) is very low (an IC_{50} of 3490.44 nM was measured for Example 72), which leads to serious doubts as to the suitability of these compounds for the claimed use. The same observation applies to Examples 41 and 42 (see Table 1, page 62) which also comprise a pyridyl group substituted with $-CF_3$ as the substituent R^2 .

For product claims encompassing such compounds, this means a lack of inventive step since the problem underlying the application is not solved over the entire scope of the claims, whereas for medical use claims, this means a deficiency under sufficiency of disclosure and thus under Article 5 PCT.

Moreover, when comparing the examples both in D1 and the present application, it is observed that while there is little variation in the structure of the substituents R^2 and R^3 , a higher degree of variation appears to be tolerated for the substituents on R^1 , in particular in the meta-position of to the keto bridge between the central condensed ring system and the phenyl or pyridyl ring. Where it is known from the prior art that said part of the molecule can be varied over a broader range, a small difference in structure between the claimed compounds and the prior art compounds is considered minor and cannot impart an inventive step in the absence of an unexpected effect or advantage connected to said difference.

Claims 1-19 were amended such that their scope does not extend beyond the disclosure of the priority document. Moreover, the overlap with D1 was removed by deleting the possibility that R^1 is an optionally substituted C_6-C_{14} -aryl and by specifying that if R^2 represents alkyl, said alkyl must be substituted with 1-3 halogen atoms.

Consequently, D1 is not relevant for the assessment of inventive step for the subject-matter of claims 1-19.

D2 does not disclose the specific medical properties of the compounds disclosed therein.

The compounds described in D3 for the same purpose, acting via the same mechanism structurally differ considerably from the compounds of present claims 1-19. An inventive step could therefore be acknowledged, provided that the problem of providing alternative compounds which act as MAGL inhibitors and thus suitable for the treatment of diseases and conditions such as neuroinflammation, neurodegenerative diseases, pain, cancer or mental disorders is credibly solved.

However, when looking at the activity data in Table 1 on pages 55-67, it appears that this is not the case. As can be seen from a comparison of the activity and the structural properties of the tested compounds, the activity is at least in some parts of the molecules quite sensitive to modification. Consequently, the scope of formula (I) as defined in present claim 1 is considered far too broad, and it is not credible that all compounds falling within the scope of claims 1-19 are suitable for the claimed use and thus able to solve the problem posed.

For these reasons, an inventive step cannot at present be acknowledged (Article 33(3) PCT).

Industrial Applicability

Industrial applicability is acknowledged.

Re Item VII

Certain defects in the international application

To meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the prior art documents D1 and D3 should be cited in the description, and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Claims 44, 45, 50 and 51 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 44, 45, 50 and 51 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to compounds or compositions for use in a first or further medical treatment.

- 2 Claim 41 is formulated as a product-by-process claim. Since a process does not impart any limiting features on the product thus produced, the scope of claim 41 is identical with the scope of claims 1 to 21 to which it refers. Claim 41 is therefore superfluous (conciseness; Article 6 PCT).

- 3 According to page 8, lines 3-5, the term "alkyl" also encompasses multivalent or bivalent moieties. Since this is not the normal understanding of the term (a bivalent moiety is normally called alkylene), the definition on page 8 renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

The same objection applies to the definition of the term "alkenyl" on page 10, lines 13-15.

- 4 According to page 8, lines 21-24, the term "cycloalkyl" also encompasses partly unsaturated monocyclic or bicyclic hydrocarbon groups. Since this is not the normal understanding of the term (an unsaturated cycloalkyl group is normally called a cycloalkenyl group), the definition on page 8 renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

Electronically Filed Case P35620-WO

European Patent Office
80298 Munich
Germany

Basel, July 15, 2021

CNE/LG

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2020/068320

Case: P35620-WO

In response to the 2nd Written Opinion of the International Searching Authority dated 01 June 2021, we enclose an amended set of claims to replace the claims on file. A marked-up copy of the amendments is enclosed for reference.

Claim amendments and Basis

- The term “hydroxy” is canceled from the definition of R¹, item (ii), in claim 1. Basis for this amendment may be found, for example, on page 15 of the specification (enumerated embodiment E1).
- The definition of R² is restricted.
- The proviso in claim 1 is canceled.
- New claims 20-37 are added, based on pending claims 1-19:
 - Like for new claim 1, the term “hydroxy” is canceled from the definition of R¹, item (ii), in new claim 20.
 - The definition of R⁴ in new claim 20 is amended with respect to pending claim 1. While some of the residues present in the definition of R⁴ in pending claim 1 have been canceled, the residue “hydroxy-C₁₋₆-alkyl” has been reintroduced.
 - The proviso of pending claim 1 is not present in new claim 20.
- Previous claim 20 is split into two new claims, new claims 38 and 39.
- Previous claims 21 and 24 are canceled.

The presently amended claims are clearly and unambiguously derivable from the application as filed, as set out above. The requirements of Article 34(2)(b) PCT and Rule 70.2(c) PCT are therefore satisfied.

Omitted subject matter is not abandoned but may be reinstated or pursued in a divisional application.

Re Item II – Priority

Claims 1-19

With the omission of “hydroxy” under item (ii) of the definition of R^1 in claim 1, said claim 1 is now clearly and unambiguously derivable from the priority application. The priority application is also the 1st application for the subject-matter of new claim 1 (see amended definition of R^2). In summary, claim 1 is entitled to priority. The same is true for the dependent claims 2-19.

Claims 20-37

But for the residue hydroxy- C_{1-6} -alkyl in the definition of R^4 in claim 20, said claim 20 is entitled to priority. In other words, claim 20 is entitled to partial priority. A similar reasoning applies as for claims 1-19 (1st application issue resolved by restriction of the definition of R^4). The same is true for dependent claims 21-28 and 31-34.

Claims 29, 30, and 35-37 do not extend beyond the disclosure of the priority application, and the priority application is also the 1st application for the subject-matter of those claims. They are therefor entitled to priority.

Claims 38 and 39

New claim 38 recites only the compounds that were already present in the priority application and is therefore entitled to priority. The right to priority for those compounds has already been acknowledged by the Examiner.

New claim 39 recites only the compounds that were added upon filing the present PCT application and is therefore not entitled to priority.

Claims 40-51

Claims 40-51 are entitled to partial priority, i.e. as far as they refer back to claims that are entitled to priority (see above).

Re Item V

Novelty

With the restriction of R^2 and R^4 , respectively, as outlined above, the present claims no longer

overlap with the claims of D1. Also, none of the examples disclosed in D1 read on the amended claims. Therefore, the amended claims are novel with respect to the disclosure of D1.

Inventive Step

Claims 1-19, 29, 30, and 35-38

D1 is not relevant for the assessment of inventive step of claims 1-19, 29, 30, and 35-38, which are entitled to priority (see above), as it was published only after the priority date of the present application.

Claims 20-28 and 31-34

As far as claims 20-28 and 31-34 relate to compounds wherein R⁴ is hydroxyalkyl, it is respectfully submitted that D1 does not provide any teaching or suggestion that would have led a skilled person to replace R¹³ of the compounds disclosed in D1 with a hydroxyalkyl group, let alone in the expectation of achieving further potent MAGL inhibitors. Therefore, the subject-matter of claims 20-28 and 31-34 involves an inventive step in view of D1.

Claim 39

It is respectfully submitted that D1 would not have incited a skilled person to prepare the specific compounds recited in claim 39 in the expectation of achieving further potent MAGL inhibitors. This is especially true for examples 32, 37-53, 63, 64, 69, 71, and 72 recited in claim 39, which are structurally very distinct from the compounds disclosed in D1. It seems like the Examiner has made a sweeping statement against all of the compounds that were added to the present PCT application, without actually looking at their structure.

Closing Comments

In view of the above, we believe that all of the Examiner's objections as raised against the presently pending claims have been addressed and we look forward to receiving a positive IPRP Ch.II. In the event that any matters remain outstanding, the Examiner is kindly invited to issue a further written opinion. The undersigned is prepared to discuss minor issues over the telephone.

Representative:

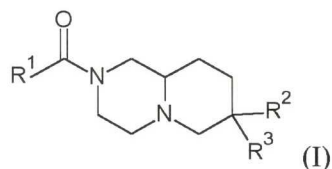
Dr. Christian Neuhaus
(GA 223630.5)

Annex:

- amended claims (marked up and clean copy)

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

5 R^1 is selected from the group consisting of

- (i) C_6 - C_{14} -aryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a group



;

- (ii) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, and amino; and
- 10 (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkyl, and oxo;

15 R^2 is selected from the group consisting of

- (i) C_{1-6} -alkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;
- (ii) C_{3-14} -cycloalkyl; and
- (iii) 5- to 14-membered heteroaryl optionally substituted with 1-3
- 20 substituents independently selected from halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, and oxo;

R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-14} -cycloalkyloxy, and hydroxy;

25 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl-NH-, hydroxy, amino, carboxy, C_{1-6} -alkyl-C(O)-NH-, C_{2-6} -alkenyl-C(O)-NH-, carboxy-NH-, oxo, C_{3-14} -cycloalkyl, and hydroxy- C_{3-14} -cycloalkyl;

L is selected from the group consisting of a covalent bond and $-\text{CH}=\text{CH}-$;

30 A is selected from the group consisting of C_6 - C_{14} -aryl, 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and

n is 1, 2, 3, or 4.

2. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is selected from the group consisting of

(i) C_6 - C_{14} -aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the



5 group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a group

(ii) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, and amino; and

10 (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkyl, and oxo.

3. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is C_6 - C_{14} -aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a



15 group

4. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is phenyl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, methoxy and a group



- 20 5. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 is selected from the group consisting of

(i) C_{1-6} -alkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;

25 (ii) C_{3-14} -cycloalkyl; and

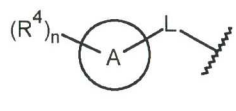
(iii) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo- C_{1-6} -alkyl.

6. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 is 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo- C_{1-6} -alkyl.
7. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 is pyridyl substituted with CF_3 .
8. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is hydrogen or hydroxy.
9. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is hydroxy.
10. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl-NH-, hydroxy and oxo.
11. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and hydroxy.
12. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and hydroxy.
13. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a covalent bond.
14. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is selected from the group consisting of 5- to 14-membered heteroaryl and 5- to 14-membered heterocyclyl.
15. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is selected from the group consisting of pyrazolyl and azetidiny.
16. The compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 1 or 2.

17. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of

- (i) C_6 - C_{14} -aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a group



- (ii) 5- to 6-membered heteroaryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, and amino; and

- (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkyl, and oxo;

R^2 is selected from the group consisting of

- (i) C_{1-6} -alkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;
- (ii) C_{3-14} -cycloalkyl; and
- (iii) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo- C_{1-6} -alkyl;

R^3 is hydrogen or hydroxy;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl-NH-, hydroxy and oxo;

L is selected from the group consisting of a covalent bond and $-\text{CH}=\text{CH}-$;

A is selected from the group consisting of C_6 - C_{14} -aryl, 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and

n is 1 or 2.

18. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is C_6 - C_{14} -aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the



group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a group

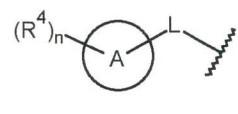
R^2 is 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo- C_{1-6} -alkyl;

R^3 is hydroxy;

- R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and hydroxy;
 L is a covalent bond;
 A is selected from the group consisting of 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and
 n is 1 or 2.

19. The compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

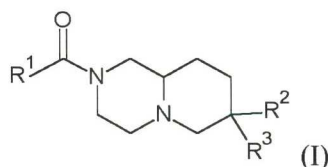
- R^1 is phenyl substituted with 1-2 substituents independently selected from the



group consisting of chloro, fluoro, methoxy, and a group

- R^2 is pyridyl substituted with CF_3 ;
 R^3 is hydroxy;
 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and hydroxy;
 L is a covalent bond;
 A is selected from the group consisting of pyrazolyl and azetidiny; and
 n is 1 or 2.

20. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- R^1 is selected from the group consisting of

- (i) C_6 - C_{14} -aryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} -alkoxy, halogen, and a group

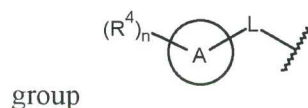


- (ii) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, and amino; and

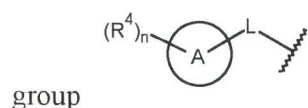
- (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkyl, and oxo;
- R² is selected from the group consisting of
- 5 (i) C₁₋₆-alkyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;
- (ii) C₃₋₁₄-cycloalkyl;
- (iii) C₆-C₁₄-aryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from halogen;
- 10 (iv) 5- to 14-membered heteroaryl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, and oxo; and
- (v) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, and oxo;
- 15 R³ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₁₄-cycloalkyloxy, and hydroxy;
- R⁴ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkoxycarbonyl-NH-, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl-C(O)-NH-;
- 20 L is selected from the group consisting of a covalent bond and –CH=CH–;
- A is selected from the group consisting of C₆-C₁₄-aryl, 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and
- n is 1, 2, 3, or 4.
21. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is selected from the group consisting of
- 25 (i) C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the
- (R⁴)_n — (A) — L —
- group consisting of C₁₋₆-alkoxy, halogen, and a group
- (ii) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkyl, and amino; and
- 30

- (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkyl, and oxo.

22. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆-alkoxy, halogen, and a



23. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is phenyl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, methoxy and a

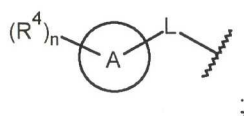


24. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is selected from the group consisting of
- 15 (i) C₁₋₆-alkyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;
- (ii) C₃₋₁₄-cycloalkyl;
- (iii) C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from halogen; and
- 20 (iv) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo-C₁₋₆-alkyl.

25. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is selected from the group consisting of
- (i) halo-C₆-C₁₄-aryl; and
- 25 (ii) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo-C₁₋₆-alkyl.

26. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is selected from the group consisting of

- (i) chlorophenyl; and
 - (ii) pyridyl substituted with CF₃.
27. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R³ is hydrogen or hydroxy.
- 5 28. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R³ is hydroxy.
29. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁴ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkoxycarbonyl-NH-, hydroxy, and C₂₋₆-alkenyl-C(O)-NH-.
- 10 30. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁴ is hydroxy.
31. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 30, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a covalent bond.
32. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 31, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is selected from the group consisting of 5- to 14-membered heteroaryl and 5- to 14-membered heterocyclyl.
- 15 33. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 31, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is selected from the group consisting of pyrazolyl and azetidiny.
- 20 34. The compound of formula (I) according to any one of claims 20 to 31, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 1 or 2.
35. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- R¹ is selected from the group consisting of
- 25 (i) C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆-alkoxy, halogen, and a group



- (ii) 5- to 6-membered heteroaryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkyl, and amino; and
- (iii) 5- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkyl, and oxo;
- 5 R^2 is selected from the group consisting of
- (i) C₁₋₆-alkyl optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halogen;
- 10 (ii) C₃₋₁₄-cycloalkyl;
- (iii) C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from halogen; and
- (iv) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo-C₁₋₆-alkyl;
- R^3 is hydrogen or hydroxy;
- 15 R^4 is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkoxycarbonyl-NH-, C₂₋₆-alkenyl-C(O)-NH-, and hydroxy;
- L is selected from the group consisting of a covalent bond and –CH=CH–;
- A is selected from the group consisting of C₆-C₁₄-aryl, 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and
- 20 n is 1 or 2.

36. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is C₆-C₁₄-aryl substituted with 1-2 substituents independently selected from the



group consisting of C₁₋₆-alkoxy, halogen, and a group

- 25 R^2 is selected from the group consisting of
- (i) halo-C₆-C₁₄-aryl; and
- (ii) 5- to 14-membered heteroaryl substituted with halo-C₁₋₆-alkyl;
- R^3 is hydroxy;
- R^4 is hydroxy;
- 30 L is a covalent bond;
- A is selected from the group consisting of 5- to 14-membered heteroaryl, and 5- to 14-membered heterocyclyl; and

n is 1 or 2.

37. The compound of formula (I) according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is phenyl substituted with 1-2 substituents independently selected from the



5 group consisting of chloro, fluoro, methoxy, and a group

R^2 is selected from the group consisting of

- (i) chlorophenyl; and
- (ii) pyridyl substituted with CF_3 ;

R^3 is hydroxy;

10 R^4 is hydroxy;

L is a covalent bond;

A is selected from the group consisting of pyrazolyl and azetidiny; and

n is 1 or 2.

38. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is
15 selected from the group consisting of:

[(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;

[(7R,9aS)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;

20 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)methanone;

[(7R,9aS)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)methanone;

25 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-(3-fluoro-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)methanone;

[(7R,9aS)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-(3-fluoro-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)methanone;

[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-6-methoxypyridin-3-yl)methanone;

30 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)methanone;

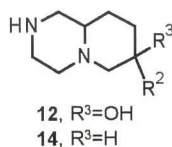
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
- 5 5-[(7R,9aS)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-6-chloro-1-methylpyridin-2-one;
- 5-[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-6-chloro-1-methylpyridin-2-one;
- 3-[3-[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-chlorophenyl]-1,3-oxazolidin-2-one;
- 10 1-[3-[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-chlorophenyl]imidazolidin-2-one;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methanone;
- 15 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[3-(4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methanone;
- [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;
- 20 [(7S,9aS)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;
- [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- 25 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluoro-3-morpholin-4-ylphenyl)methanone;
- tert-butyl-4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-fluorophenyl]piperazine-1-carboxylate;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluoro-3-piperazin-1-ylphenyl)methanone;
- 30 (2-chloro-3-methoxyphenyl)-[rac-(7R,9aS)-7-hydroxy-7-(2-methylpropyl)-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone;
- (2-chloro-3-methoxyphenyl)-[rac-(7R,9aS)-7-cyclopentyl-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone;

- (2-chloro-3-methoxyphenyl)-[rac-(7R,9aR)-7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone;
 [(7R,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-bromo-3-[(Z)-2-phenylethenyl]phenyl]methanone;
 5 [(7R,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-bromo-3-[(E)-2-phenylethenyl]phenyl]methanone;
 tert-butylN-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-bromophenyl]ethenyl]phenyl]carbamate;
 10 N-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-bromophenyl]ethenyl]phenyl]prop-2-enamide; and
 4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-bromo-phenyl]vinyl]-N-methyl-benzamide.
39. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is
 15 selected from the group consisting of:
 [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-hydroxyphenyl)methanone;
 20 4-(3-((7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxyoctahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl)-2-fluorophenyl)piperazin-2-one;
 4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-carbonyl]-2-chlorophenyl]piperazin-2-one;
 25 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl)phenyl]methanone;
 [(7S,9aS)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(difluoromethoxy)phenyl]methanone;
 30 [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(difluoromethoxy)phenyl]methanone;
 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;

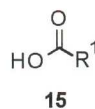
- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
- 5 [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-fluorophenyl)methanone;
- [(7S,9aS)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-fluorophenyl)methanone;
- 10 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl]methanone;
- 15 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
- 20 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3S)-3-hydroxypiperidin-1-yl]phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]phenyl]methanone;
- 25 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]methanone;
- [2-chloro-3-(3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)phenyl]-[rac-(7R,9aS)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone;
- 30 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[(3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl]methanone;

- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[3-fluoro-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]phenyl]methanone;
- 5 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methanone;
- 10 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(4-fluoro-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- 15 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1,2,4-thiadiazol-3-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;
- 20 [(7R,9aS)-7-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-chloro-3-methoxyphenyl)methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-fluoro-3-(4-fluoro-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- 25 [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]methanone;
- [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(4-fluoro-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]methanone;
- 30 [(7S,9aR)-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)methanone;
- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[4-chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl]methanone;

- [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]methanone;
 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1,2-thiazol-4-yl)phenyl]methanone;
 5 [(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[2-chloro-3-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]methanone;
 [(7S,9aR)-7-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-[4-methyl-5-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl]methanone;
 (2-chloro-3-methoxyphenyl)-[rac-(7R,9aS)-7-hydroxy-7-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone; and
 10 (2-chloro-3-methoxyphenyl)-[rac-(7R,9aR)-7-hydroxy-7-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-3,4,6,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]methanone.
40. A process of manufacturing the compounds of formula (I) according to any one of
 15 claims 1 to 39, or pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising:
- a) reacting an amine **12** or **14**, wherein R² is as defined in claim 1 or 20 and R³ is hydroxy (**12**) or hydrogen (**14**)



with a carboxylic acid **15**, wherein R¹ is as defined in claim 1



20

in the presence of a coupling reagent and a base to afford said compound of formula (I) wherein R³ is hydroxy or hydrogen; and optionally, provided R³ is hydroxy;

- b) alkylating the alcohol R³ by treating it with a base followed by addition of a
 25 suitable electrophile to yield the corresponding compound of formula (I), wherein R³ is alkoxy or cycloalkoxy; or
- c) transforming the alcohol R³ into a halogen by reacting the compound of formula (I) wherein R³ is hydroxy with (i) a halogenating reagent; or (ii) a

sulfonylating reagent, followed by reacting the intermediate sulfonate ester with a halogenide; to yield the corresponding compound of formula (I), wherein R³ is halogen.

41. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39, or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, when manufactured according to the process of claim 40.
42. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as therapeutically active substance.
43. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to
10 any one of claims 1 to 39 and 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically inert carrier.
44. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of
15 neuroinflammation, neurodegenerative diseases, pain, cancer and/or mental disorders in a mammal.
45. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of
20 multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury, neurotoxicity, stroke, epilepsy, anxiety, migraine, depression, hepatocellular carcinoma, colon carcinogenesis, ovarian cancer, neuropathic pain, chemotherapy induced neuropathy, acute pain, chronic pain and/or spasticity associated with pain in a mammal.
46. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of neuroinflammation, neurodegenerative diseases, pain, cancer and/or mental disorders in a mammal.
47. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a
30 pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury, neurotoxicity, stroke, epilepsy, anxiety, migraine, depression, hepatocellular carcinoma, colon carcinogenesis, ovarian cancer,

neuropathic pain, chemotherapy induced neuropathy, acute pain, chronic pain and/or spasticity associated with pain in a mammal.

48. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the preparation of a medicament for
the treatment or prophylaxis of neuroinflammation, neurodegenerative diseases,
pain, cancer and/or mental disorders in a mammal.
49. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the preparation of a medicament for
the treatment or prophylaxis of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's
disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury, neurotoxicity, stroke,
epilepsy, anxiety, migraine, depression, hepatocellular carcinoma, colon
carcinogenesis, ovarian cancer, neuropathic pain, chemotherapy induced neuropathy,
acute pain, chronic pain and/or spasticity associated with pain in a mammal.
50. A method for the treatment or prophylaxis of neuroinflammation, neurodegenerative
diseases, pain, cancer and/or mental disorders in a mammal, which method
comprises administering an effective amount of a compound of formula (I)
according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, to the mammal.
51. A method for the treatment or prophylaxis of multiple sclerosis, Alzheimer's disease,
Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury,
neurotoxicity, stroke, epilepsy, anxiety, migraine, depression, hepatocellular
carcinoma, colon carcinogenesis, ovarian cancer, neuropathic pain, chemotherapy
induced neuropathy, acute pain, chronic pain and/or spasticity associated with pain
in a mammal, which method comprises administering an effective amount of a
compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 39 and 41, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, to the mammal.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.