



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada “**DERIVADOS DE ANILLO TRICÍCLICO CONDENSADO COMO INHIBIDORES DE LA FOSFATASA DE HOMOLOGÍA A SRC 2**”

Asunto: Respuesta al oficio No. 8992 del 26 de mayo de 2023

Expediente No. NC2021/0004436

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **NIKANG THERAPEUTICS, INC.** doy respuesta al Oficio No. 8992 del 26 de mayo de 2023, bajo los siguientes términos:

1. Excepción a la patentabilidad

El examinador objeta la patentabilidad de las reivindicaciones 46 a 49, argumentando que las mismas están dirigidas a un método de tratamiento. Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio eliminando las reivindicaciones objetadas.

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El examinador objeta el título de la solicitud, argumentando que el mismo no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de subsanar la objeción, el solicitante acepta la sugerencia del examinador y modifica el título a:

“DERIVADOS DE 6a,7,8,9- TETRAHIDRO-6H-PIRIDO[3,2-B]PIRROLO[1.2-D][1.4]OXAZIN”

2.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad y la suficiencia de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1 a 7, 12 a 34, 36, 38, 41, 42 y 45, los términos: “alquilo”, “haloalquilo”, “haloalcoxi”, “cicloalquilo” y “heterociclilo”,



“heteroarilo”, “heteroaralquilo”, “hidroxialquilo”, alcoxialquilo”, “aminoalquilo”, “alquildienilo”, “cicloalquileno”, “heterociclileno”, “alquilsulfóxido”, “aminosulfonilo”, “alcoxycarbonilo”, “alquilsulfóxido” son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos mencionando el rango del número de carbonos, heteroátomos, entre otros.

Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 2, 4 a 7 y 32, la expresión: “opcionalmente sustituido”, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 7, 12 a 34, 36, 38, 41, 42 y 45 no son concisas porque las definiciones de Z, R1, R2, R3, R4, R5, R6, Z1, M, Ra, Rb, Re, Rg, Ri, Rj, Rk, Rm, Rn, Ro, Rp, Rq, Rr, R9, r10, R12, R13, R11, R16, R17, R18, R19 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque se refiere a un disclaimer (exclusión). Se sugiere redactar la reivindicación 1 y sus dependientes caracterizando el objeto que se reclama por sus características técnicas esenciales que diferencia el compuesto del estado de la técnica.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones y modificaciones:

Se ha limitado el alcance de la reivindicación 1 con la materia de la reivindicación IIB, es decir, el la presente solicitud ahora se refiere a una estructura química mucho más limitada en su alcance. Las definiciones de los sustituyentes han sido enmendadas acordemente, y se ha incluido definiciones limitantes para los diferentes significados de tales sustituyentes.

Las enmiendas encuentran base en las reivindicaciones originalmente presentadas y en la descripción originalmente presentada.

Se han reenumerado las reivindicaciones, y adaptado sus dependencias.

La nueva reivindicación 14 se ha sustituido la denominación IUPAC de los compuestos concretos ejemplificados por su representación gráfica para mayor claridad.



3. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos WO2018/013597 (en adelante D1) y WO2018/035477 (en adelante D2), argumentando lo siguiente:

“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el sistema tricíclico condensado.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sistema tricíclico condensado proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inhibición de SHP2 ya había sido previsto en dicho documento (Resumen; Reivindicaciones).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de inhibir SHP2 para proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir un sistema tricíclico condensado para el tratamiento del cáncer, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos derivados de anillo tricíclico condensado y que pueden tener actividad para el cáncer (Resumen; Ejemplos; Reivindicaciones).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo tricíclico condensado del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

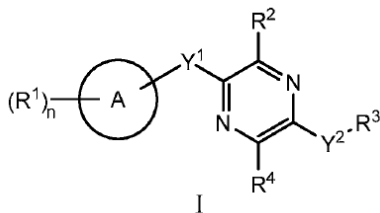
Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I) (Resumen; Reivindicación 48).

Las reivindicaciones dependiente 2 a 44 así como la 45 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.”

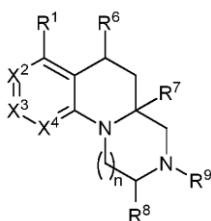
Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio junto con las siguientes observaciones y aclaraciones:



D1 divulga compuestos de fórmula (I):

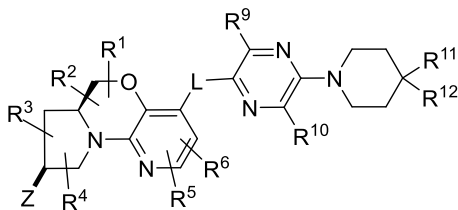


donde A puede ser un anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, de 5 a 12 miembros. Los compuestos específicos descritos son aquellos donde el anillo A es un anillo "aromático monocíclico" de 6 miembros, tal como fenilo o piridilo, o un anillo de heteroarilo "bicíclico totalmente aromático o parcialmente aromático", siendo la gran mayoría de los compuestos en los que A es un anillo monocíclico. D1 no describe ni un solo compuesto en el que el anillo A sea un anillo "tricíclico". Adicionalmente, D1 divulga datos solamente para 4 compuestos divulgados en la solicitud, concretamente, los compuestos 1, 31, 32 y A228, donde el anillo A es diclorofenilo. En consecuencia, el solicitante respetuosamente afirma que, en base a las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia no estaría motivada para hacer compuestos en los que el anillo A es un anillo "tricíclico", y mucho menos un anillo tricíclico en la línea con las presentes reivindicaciones, y no tendría motivos razonables para hacerlo, y aún menos tendría ninguna expectativa razonable de que tales compuestos pudieran inhibir shp2. En consecuencia, los solicitantes respetuosamente indica que las presentes reivindicaciones son inventivas en vista de la divulgación de D1, tanto individualmente como en combinación con otros documentos del estado de la técnica.



La publicación D2 divulga compuestos de Fórmula (A):

como inhibidores del receptor 5-HT2C, los cuales comprenden un anillo tricíclico que es diferente al de los compuestos reivindicados en la presente solicitud de Fórmula (IIB):



Basándose en las enseñanzas de D2, una persona versada en la materia no habría estado motivada a preparar compuestos con un anillo tricíclico como los reivindicados en la presente solicitud, ni habría tenido una expectativa razonable de éxito de que tales compuestos pudieran



inhibir shp2. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente indica que las presentes reivindicaciones son inventivas en vista de la divulgación de D2.

Asimismo, el solicitante respetuosamente indica que la combinación de las divulgaciones de D1 y de D2 tampoco habría motivado a un experto medio en la materia a llegar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, ni habría tenido una expectativa razonable de éxito de que tales compuestos pudieran inhibir shp2. Por lo tanto, respetuosamente se indica que la presente invención es inventiva en vista del estado de la técnica.

4. Conclusiones

Con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

C.C. 79.339.809 de Bogotá

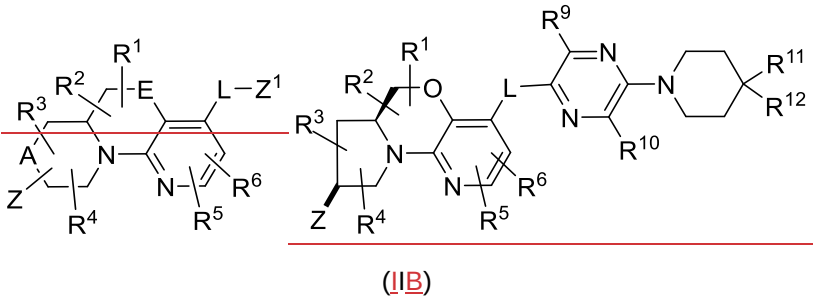
T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIB):

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en donde:

~~A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;~~

~~Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloaleoxi, eiano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde~~

15 ~~cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente~~

~~sustituidos con uno a tres halo), O(alq)_yR^a, O(alq)OR^b, S(O)R^c, S(O)₂R^d, NR^eC(O)R^f, NR^gSO₂R^h, OC(O)NRⁱR^j, C(O)NR^kR^m,~~

~~S(O)₂NRⁿR^o, NR^pR^q, NR^rC(O)C(O)R^s o Y-M (en donde Y es un~~

20 ~~enlace, O, o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos~~

~~con O(alq)_yR^a, O(alq)OR^b, S(O)R^c, S(O)₂R^d, NR^eC(O)R^f, NR^gSO₂R^h, OC(O)NRⁱR^j, C(O)NR^kR^m, S(O)₂NRⁿR^o, NR^pR^q o~~

~~NR^rC(O)C(O)R^s y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están~~

25 ~~opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada~~

~~y es 0 o 1, cada alq es alquileno, y cada R^e, R^d, R^f, R^h y R^s es~~

~~independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo~~

30 ~~opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente~~

~~sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a, R^b, R^c, R^g, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q, R^r es~~

~~independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;~~

(a) Z es -Y-M, en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alquilen)OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(b) Z es -Y-M, en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O-R^a, donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(c) Z es -O-R^a, donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(d) Z es -O(alquilen)OR^b donde R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente

sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(e) Z es metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-ilmetiloximetilo;

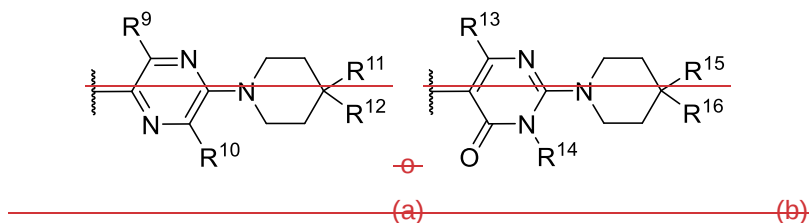
R¹, R², R³ y R⁴ sonse seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxil, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

o uno de R¹ y R² y R³ y R⁴, cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterocicliclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R⁵ y R⁶ sonse seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxil, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno de R⁵ y R⁶ es heterocicliclilo opcionalmente sustituido y el otro R⁵ y R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxil, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace o, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo;

Z[±] es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcóxicarbonilo;

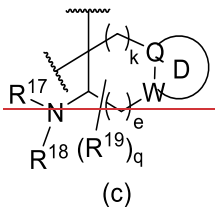
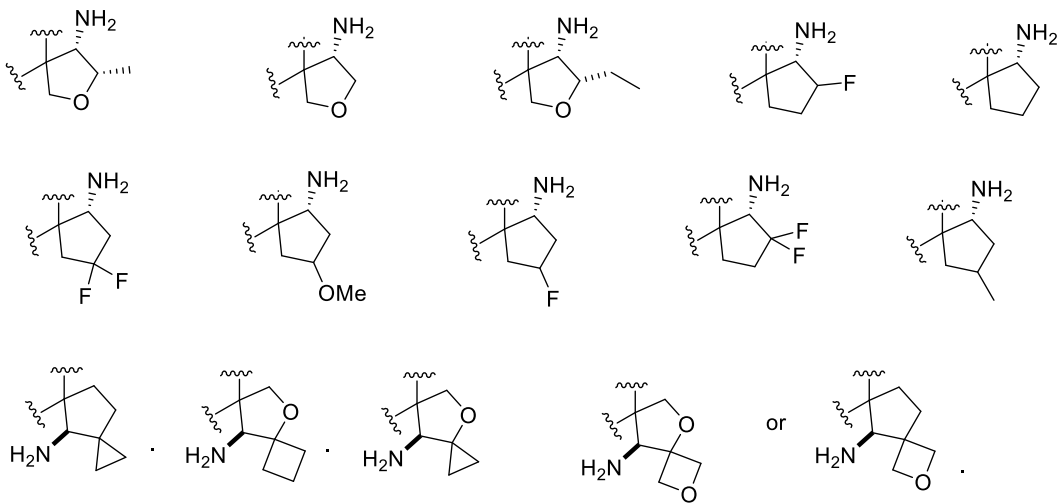
~~R¹³ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;~~

~~R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;~~

~~R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo;~~

~~R¹² y R¹⁶ se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcóxi, haloalcóxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcóxi, alcóxi y ciano;~~

~~R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c);~~ en donde el anillo de fórmula (c) es:



~~en donde:~~

~~e es 0, 1 o 2;~~

~~k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;~~

~~q es 0, 1 o 2 o 3;~~

5 ~~R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;~~

~~cada R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxialquilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo,~~

10 ~~heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o~~

~~cuando dos grupos R¹⁹ están unidos al mismo átomo de carbono, los dos grupos R¹⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno.~~

15 ~~el anillo D está ausente o presente; en donde:~~

~~(i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH₂; y~~

~~(ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N; y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y heterociclilo opcionalmente sustituido;~~

20 ~~o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.~~

30 en donde:

"alquenilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical

	<u>hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene un doble enlace;</u>
	<u>"alcoxi" significa un radical -OR donde R es alquilo;</u>
5	<u>"alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi;</u>
	<u>"alcoxycarbonilo" significa un radical -C(O)OR donde R es alquilo;</u>
10	<u>"alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono;</u>
	<u>"alquilamino" significa un radical -NHR donde R es alquilo;</u>
	<u>"alquildienilo" es alquenilo que está unido por medio del carbono divalente terminal;</u>
15	<u>"alquilenio" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono;</u>
	<u>"alquilsulfonilo" significa un radical -SO₂R donde R es alquilo;</u>
	<u>"alquilsulfóxido" significa un radical -SOR donde R es alquilo;</u>
20	<u>"alquiltio" significa un radical -SR donde R es alquilo;</u>
	<u>"aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con -NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;</u>
25	<u>"aminosulfonilo" significa un radical -SO₂NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;</u>
30	<u>"arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo;</u>
	<u>"cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado monocíclico de tres a diez átomos de carbono opcionalmente</u>

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano;

"cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es cicloalquilo;

5 "cicloalquilenó" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado monocíclico de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano;

10 "cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es cicloalquilo;

"cicloalquilenó" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado monocíclico de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano;

15 "dialquilamino" significa un radical -NRR' donde R y R' son alquilo;

"haloalcoxi" significa un radical -OR donde R es haloalquilo;

"haloalquilo" significa un radical alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

20 "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, y los átomos restantes en el anillo son carbono;

25 "heterociclilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 10 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2 y los átomos restantes en el anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -CO-;

30 "heterociclilalquilo" significa -(alquilen)-R donde R es heterociclilo;

"hidroxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o

dos grupos hidroxilo, siempre que, si hay dos grupos hidroxilo presentes, ambos no estén en el mismo átomo de carbono;

"arilo opcionalmente sustituido" significa arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxilo y ciano;

"heteroarilo opcionalmente sustituido" significa heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y ciano;

"heterociclilo opcionalmente sustituido" significa heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo y ciano;

"heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" significa - (alquilen)-R donde R es heterociclilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alquilen)OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

~~3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace u O y M son alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)OR^b, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m o -S(O)₂NRⁿR^o.~~

~~4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O-R^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.~~

~~5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.~~

~~6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -O(alq)OR^b donde R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo~~

~~opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.~~

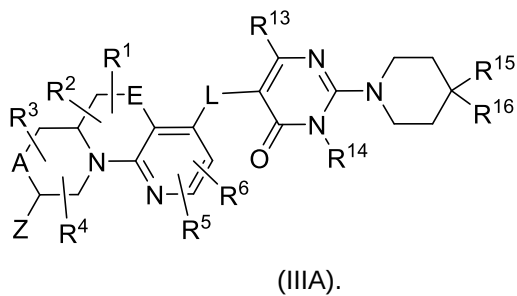
~~7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), $O(alq)_yR^a$, $O(alq)OR^b$, $S(O)_2R^d$, $OC(O)NR^iR^j$, $S(O)_2NR^kR^o$, NR^pR^q o $-Y-M$ (en donde Y es un enlace, O, o SO_2 y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con $O(alq)_yR^a$, $O(alq)OR^b$, $S(O)_2R^d$ o NR^pR^q y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo).~~

38. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloximetilo u oxetan-3-ilmetiloximetilo.

49. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-ilmetiloximetilo.

~~10. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es hidrógeno, flúor, ciano, metoxi, hidroxí, ciclopentiloxi,~~

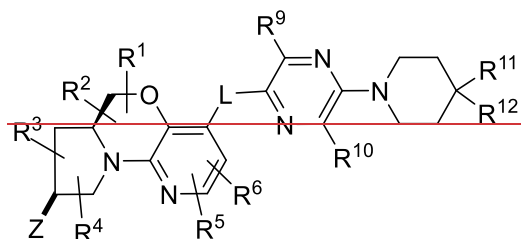
~~15. El compuesto de la reivindicación 1 a 11 y 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIIA):~~



~~16. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es CH₂ o enlace.~~

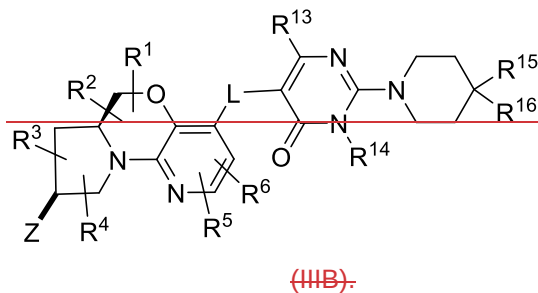
~~17. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es un enlace.~~

~~18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una estructura de Fórmula (IIB):~~



~~19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, 14 y 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (IIIB):~~

5



10

~~520~~. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~419~~, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde ~~R⁹ y R¹³ son~~ es hidrógeno.

15

~~621~~. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~419~~, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde ~~R⁹ y R¹³ son~~ es amino.

20

~~722~~. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~419~~, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde ~~R⁹ y R¹³ son~~ es metilo.

25

~~823~~. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~419~~, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde ~~R⁹ y R¹³ son independientemente~~ es hidrógeno, alquilo o amino.

30

~~924~~. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~823~~, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S.

~~25. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S(O) o S(O)₂.~~

1026. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 823, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlace.

~~27. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es CR⁷R⁸ donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo.~~

1128. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1013, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroxialquilo.

1229. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1013, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroximetilo.

1330. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1013, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidrógeno.

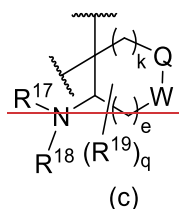
~~31. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 a 17, 19 y 20 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde R¹⁴ es hidrógeno o metilo.~~

~~32. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:~~

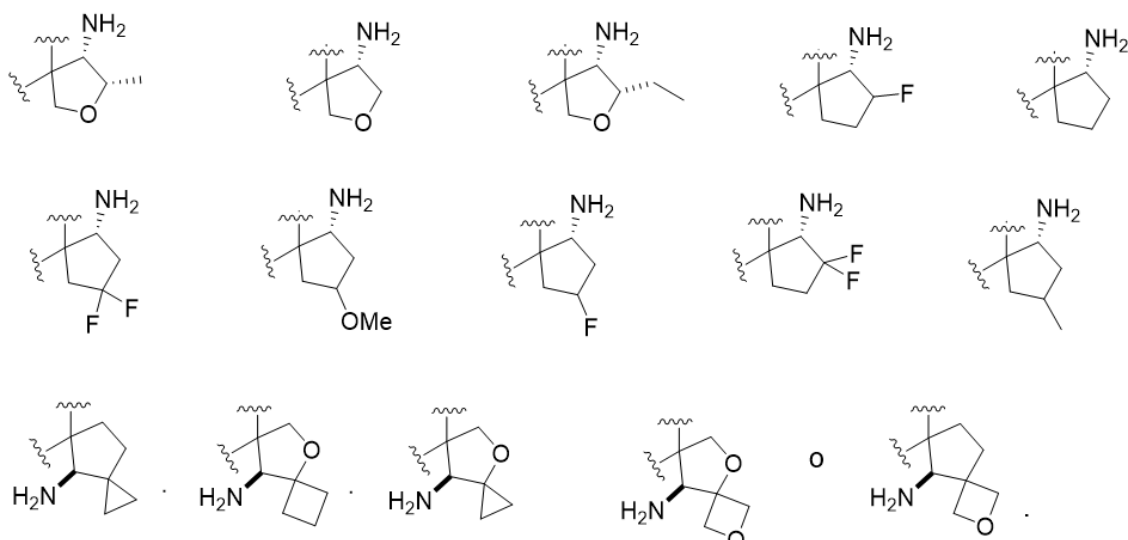
~~R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo; y R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano.~~

~~33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ y R¹⁵ son aminometilo y R¹² y R¹⁶ son metilo.~~

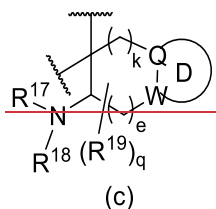
~~34. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):~~



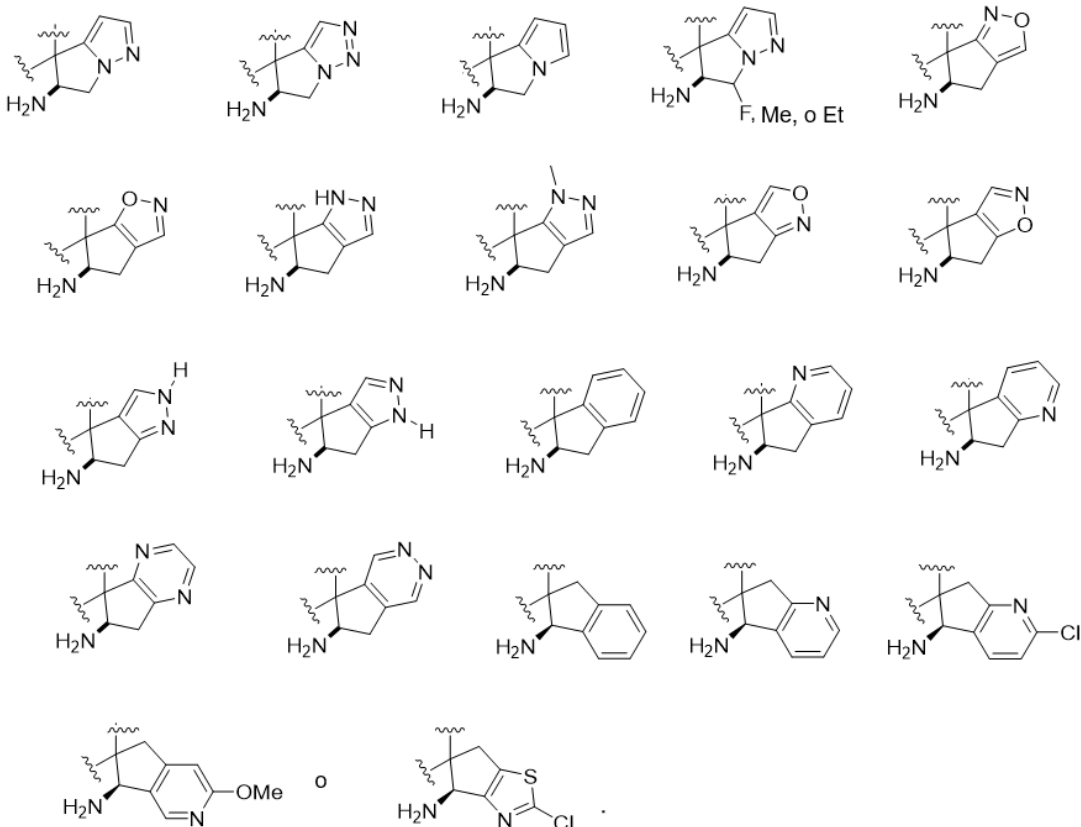
~~35. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de Fórmula (c) es:~~



~~36. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):~~



~~37. El compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de Fórmula (c) es:~~



~~a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano e hidroxilo, amino.~~

~~39. El compuesto de la reivindicación 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno y los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se~~

~~seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, metoxi, hidroxilo y amino.~~

~~40. El compuesto de la reivindicación 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.~~

~~41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo, halo o amino y R⁶ es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo o ciano.~~

~~42. El compuesto de la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno.~~

1443. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-((R)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8R)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
5 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-~~
10 ~~d][1.4]oxazin-8-ol;~~
~~(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-~~
~~d][1.4]oxazin-8-ol;~~
15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-~~
20 ~~b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3.2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-~~
~~il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
25 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3.2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-~~
~~il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-~~
30 ~~pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

5 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(2-metoxietoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

10 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(ciclopropilmetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin]-4'-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

20 ~~(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;~~

~~(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;~~

25 ~~(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-8-carbonitrilo;~~

30 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metilsulfonilo)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~carbamato de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
d][1.4]oxazin-8-ilo;~~

5 ~~carbamato de (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
d][1.4]oxazin-8-ilo;~~

10 ~~(6-(((6aS,8S)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-
pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-
4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-
il)metanol;~~

~~(6-(((6aS,8R)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-
pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-
4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-
il)metanol;~~

15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-
il)-6-((R)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-
d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

20 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-
il)-6-((S)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-
d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~8,8-dióxido de 4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-
6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-
d][1.4]oxazina;~~

25 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-
il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-
pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-
il)metanol;~~

30 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-
il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-~~

~~pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~

5 ~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(2-metoxietoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((S)-2-amino-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-~~

~~b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-~~

~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-~~

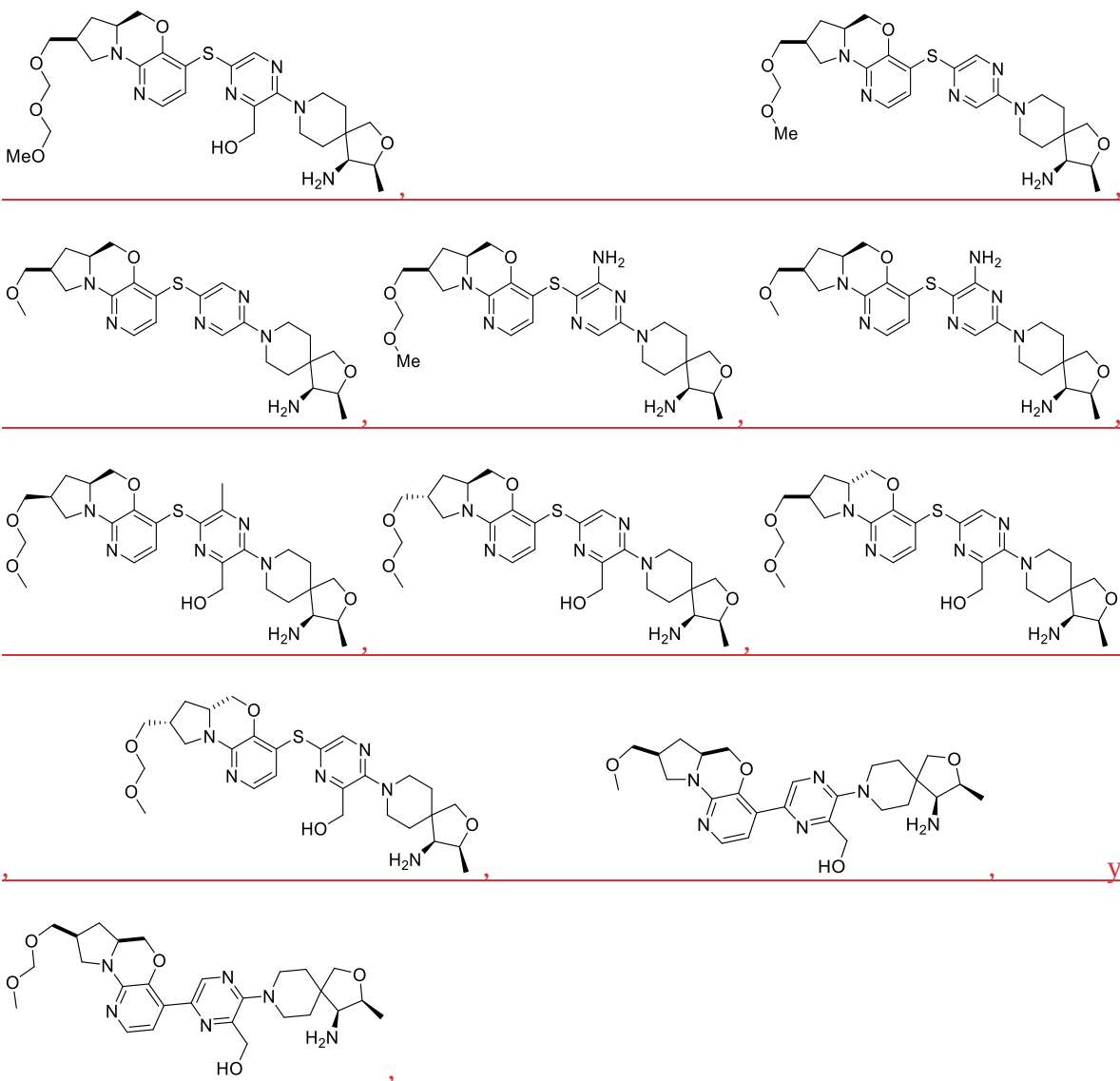
~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-~~

~~pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
5 ~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-~~
~~6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-~~
10 ~~d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-5-~~
~~metilpirazin-2-il)metanol;~~
15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
20 ~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
25 ~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-~~
~~pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-~~
30 ~~il)metanol;~~ y
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~

~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol;~~





~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

5 ~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

10 ~~(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~

~~(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

20 ~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;~~

~~(3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

25 ~~d)[1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;~~

~~(S)-1'-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

30 ~~tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina;~~

~~(S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-~~

~~d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro-~~
~~[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina;~~
~~(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-~~
~~piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-~~
5 ~~6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-~~
~~d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-~~
~~il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-5-~~
10 ~~metilpirazin-2-il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-~~
~~il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-~~
~~il)metanol;~~
15 ~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-~~
~~il)-6-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-~~
~~il)metanol;~~
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-~~
20 ~~il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-~~
~~il)metanol;~~ y
~~(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-~~
~~il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-~~
25 ~~6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-~~
~~il)metanol;~~ o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

1745. Una composición farmacéutica que comprende un
30 compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1544 y un excipiente
farmacéuticamente aceptable.

~~46. Un método para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de SHP2 en un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 o cuyo método comprende administrar al paciente, que necesita dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.~~

~~47. El método de la reivindicación 46, en donde la enfermedad es cáncer.~~

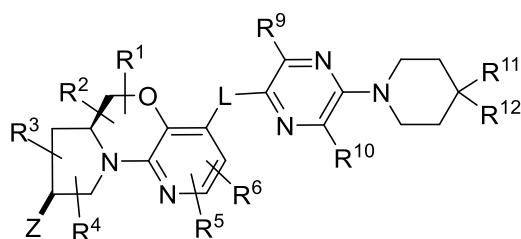
~~48. El método de la reivindicación 47, en donde el cáncer se selecciona de pulmón, estómago, hígado, colon, riñón, mama, pancreatitis, leucemias mielomonocíticas juveniles, neurolastoma, melanoma y leucemia mieloide aguda.~~

~~49. El método de la reivindicación 46, en donde la enfermedad se selecciona de síndrome de Noonan y síndrome de Leopard.~~

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIB):

5



(IIB)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en donde:

(a) Z es -Y-M, en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alquilen)OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

15

(b) Z es -Y-M, en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O-R^a, donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo

20

opcionalmente sustituido; o

25

(c) Z es -O-R^a, donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente

30

sustituido; o

(d) Z es -O(alquilen)OR^b donde R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente

sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(e) Z es metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo, 5 metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-ilmetiloximetilo;

R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

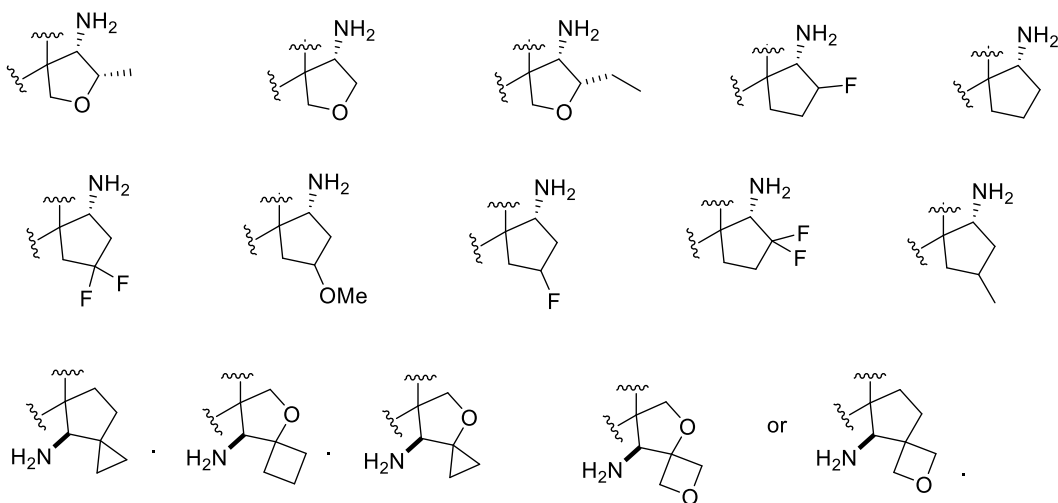
R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

10 L es un enlace o ;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, 15 aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c); en donde el anillo de fórmula (c) es:



20

en donde:

"alquenilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de 25 carbono que contiene un doble enlace;

"alcoxi" significa un radical $-OR$ donde R es alquilo;

"alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al

5 menos un grupo alcoxi;

"alcoxycarbonilo" significa un radical $-C(O)OR$ donde R es alquilo;

"alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono;

10 "alquilamino" significa un radical $-NHR$ donde R es alquilo;

"alquildienilo" es alqueno que está unido por medio del carbono divalente terminal;

"alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado

15 divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono;

"alquilsulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ donde R es alquilo;

"alquilsulfóxido" significa un radical $-SOR$ donde R es alquilo;

"alquiltio" significa un radical $-SR$ donde R es alquilo;

"aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente

20 lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con $-NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo

25 opcionalmente sustituido;

"aminosulfonilo" significa un radical $-SO_2NRR'$ donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

"arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o

30 bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo;

"cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado monocíclico de tres a diez átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxilo y ciano;

"cicloalquilalquilo" significa un radical $-(\text{alquilen})-R$ donde R es cicloalquilo;

"cicloalquileneno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado monocíclico de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano;

"cicloalquilalquilo" significa un radical $-(\text{alquilen})-R$ donde R es cicloalquilo;

"cicloalquileneno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado monocíclico de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano;

"dialquilamino" significa un radical $-NRR'$ donde R y R' son alquilo;

"haloalcoxi" significa un radical $-OR$ donde R es haloalquilo;

"haloalquilo" significa un radical alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

"heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, y los átomos restantes en el anillo son carbono;

"heterociclilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 10 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_n$, donde n es un número entero de 0 a 2 y los átomos restantes en el anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo $-CO-$;

"heterociclilalquilo" significa $-(\text{alquilen})-R$ donde R es heterociclilo;

"hidroxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos grupos hidroxí, siempre que, si hay dos grupos hidroxí presentes, ambos no estén en el mismo átomo de carbono;

"arilo opcionalmente sustituido" significa arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano;

"heteroarilo opcionalmente sustituido" significa heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y ciano;

"heterociclilo opcionalmente sustituido" significa heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano;

"heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" significa - (alquilen)-R donde R es heterociclilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alquilen)OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es

metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloximetilo u oxetan-3-
ilmetiloximetilo.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es
metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo,
metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-
10 ilmetiloximetilo.

5. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en donde R⁹ es hidrógeno.

15 6. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en donde R⁹ es amino.

7. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en donde R⁹ es metilo.

8. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo, en donde R⁹ es hidrógeno, alquilo o amino.

9. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en donde L es S.

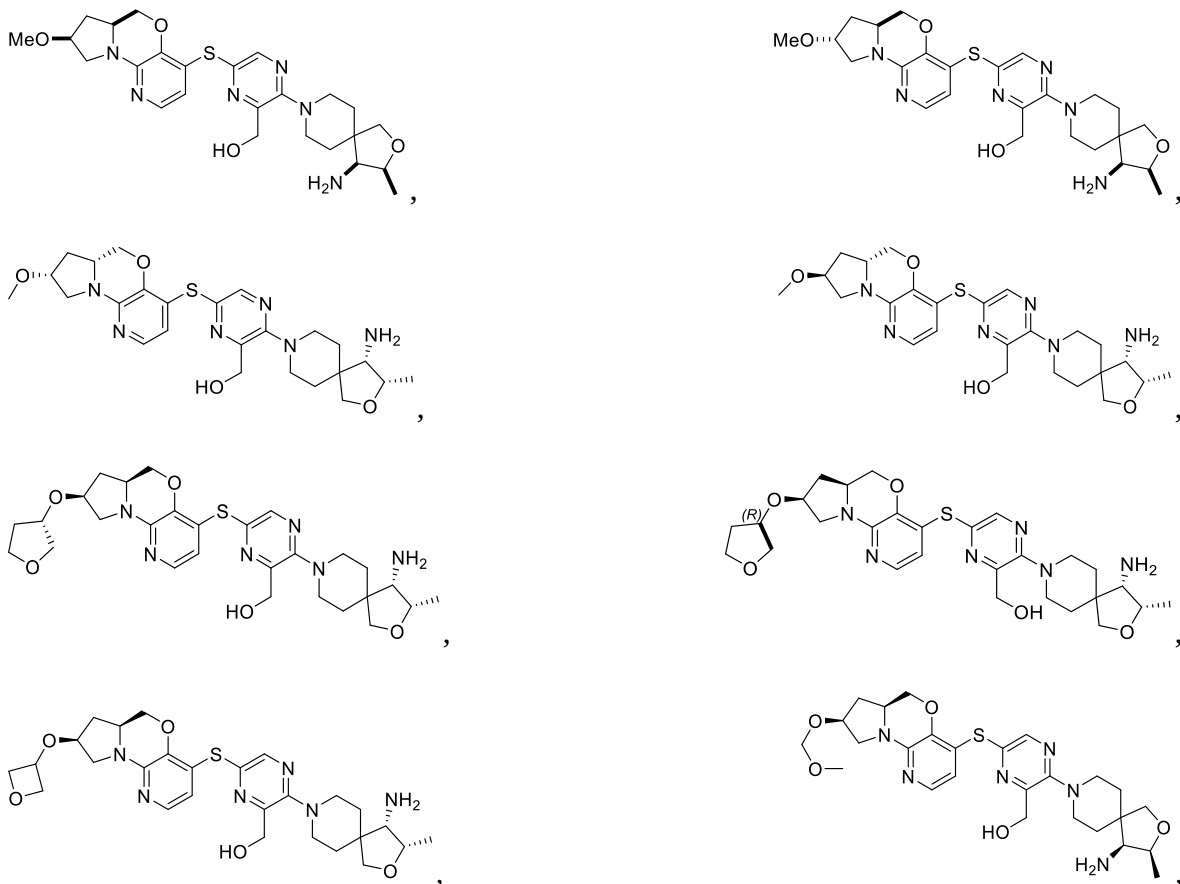
10. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlace.

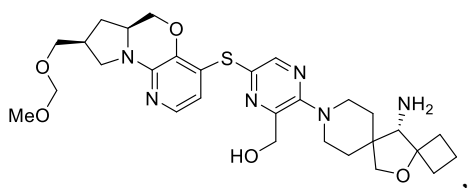
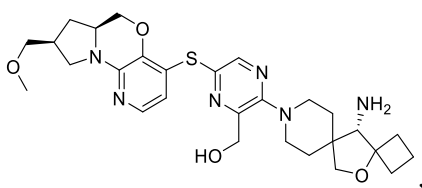
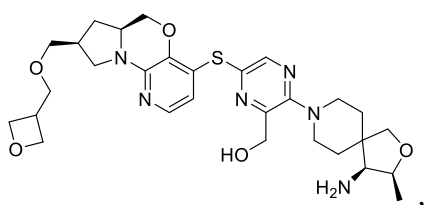
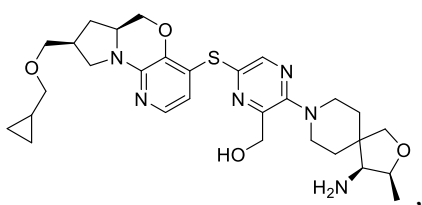
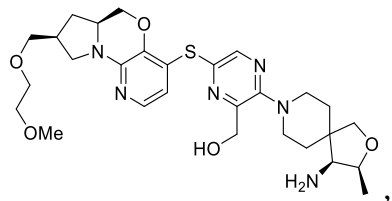
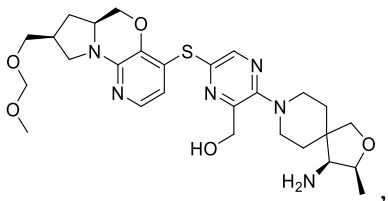
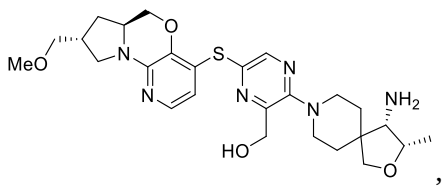
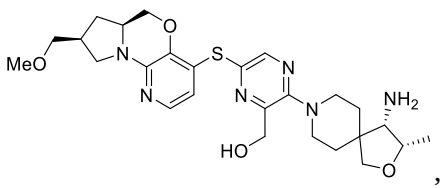
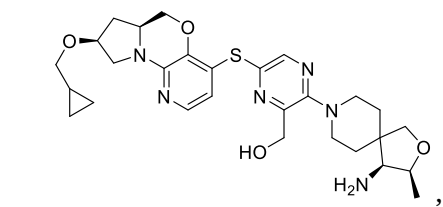
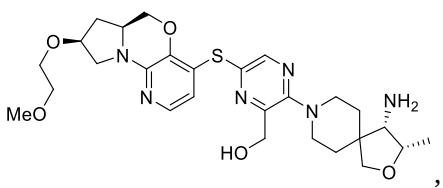
5 11. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroxialquilo.

12. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroximetilo.

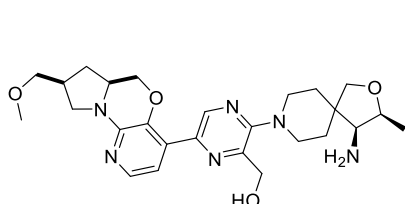
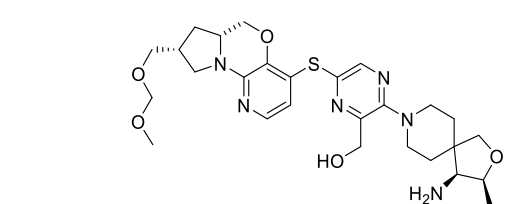
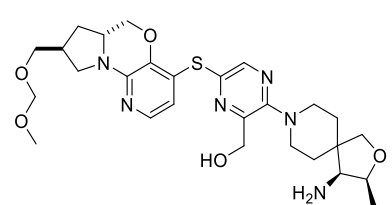
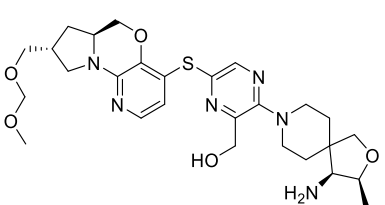
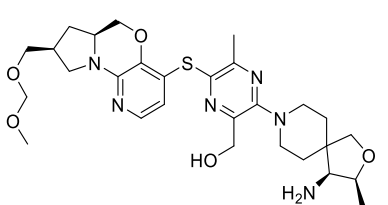
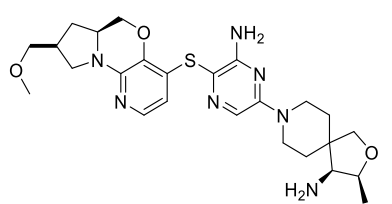
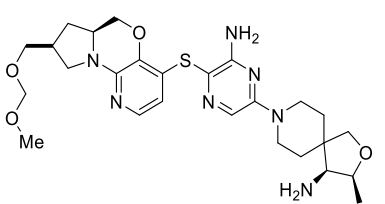
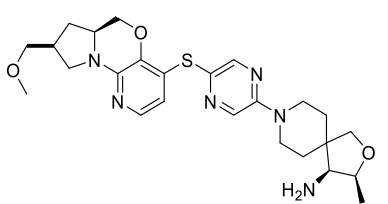
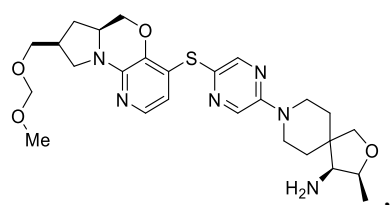
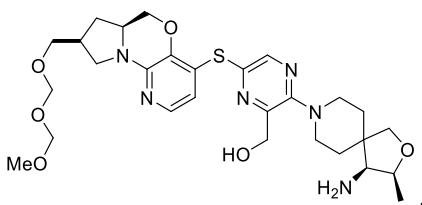
13. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

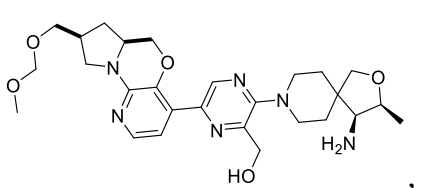




5



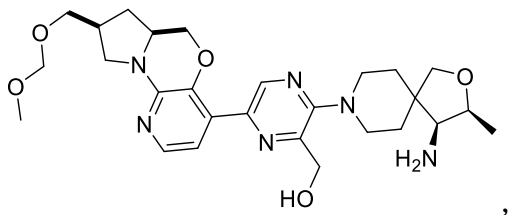
y



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0004436
Recibo: 23-201626
Fecha: 15/08/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 858833
CUS: 103598574

Patente PCT
DERIVADOS DE 6A,7,8,9-TETRAHIDRO-6H-PIRIDO[3,2-B]PIRROLO[1.2-D][1.4]OXAZIN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000