

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043111- -00007-0000

Fecha: 2013-04-22 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Referencia: Expediente No. 11.043.111

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Imidazopiridazinacarbonitrilos
útiles como inhibidores de Quinasa"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 449**DEL 11 DE DICIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 22139 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 11-043111-00006-0000 de fecha 6 marzo de 2013:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Excepción a la patentabilidad**

El examinador establece que las reivindicaciones 12-14, que se refieren a métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo al artículo 20 d) de la Decisión 486.

1.2 Reivindicaciones

El examinador establece que la reivindicación 1 no es concisa porque presenta términos tales como "heteroarilo", "heterociclilo", "arilo", no se especifican el número de átomos de carbono ni cuales heteroátomos los pueden conformar.

El examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados en la descripción o que son preferidos en los ejemplos.

Por último, su Despacho afirma que la reivindicación 11 no es clara cuando menciona "*y uno o más agentes anticancerosos o citotóxicos distintos*" porque se pueden presentar múltiples opciones de posibles composiciones que no permiten diferenciarlas con el arte previo. Se sugiere definir la composición de interés por sus componentes particulares y las cantidades de cada uno de los mismos.

1.3 Determinación del Estado de la Técnica

Su Despacho establece que consultadas las fuentes de información con que se cuenta, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificación a una solicitud

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones en cualquier momento del trámite sin que se presente ampliación de la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones, el cual se encuentra totalmente sustentado en la

memoria descriptiva originalmente presentada.

En particular se presentan las siguientes modificaciones:

- Se cancelaron las reivindicaciones 12-14 que se refieren a métodos de tratamiento.
- Se canceló la reivindicación 11 que mencionaba la expresión "*y uno o más agentes anticancerosos o citotóxicos distintos*".
- El término "*arilo*" se cambió por "*arilo C₆₋₁₅*".
- El término "*heteroarilo*" se cambió por "*heteroarilo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos*" y,
- El término "*heterociclilo*" se cambió por "*heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos*".

Por otro lado, informamos a su Despacho que el alcance del capítulo reivindicatorio está debidamente sustentado por los 250 o más ejemplos presentados en la memoria descriptiva originalmente presentada. De hecho, la oficina europea de patentes ha otorgado la invención equivalente a la solicitud colombiana con el capítulo reivindicatorio similar al que se presenta con este escrito.

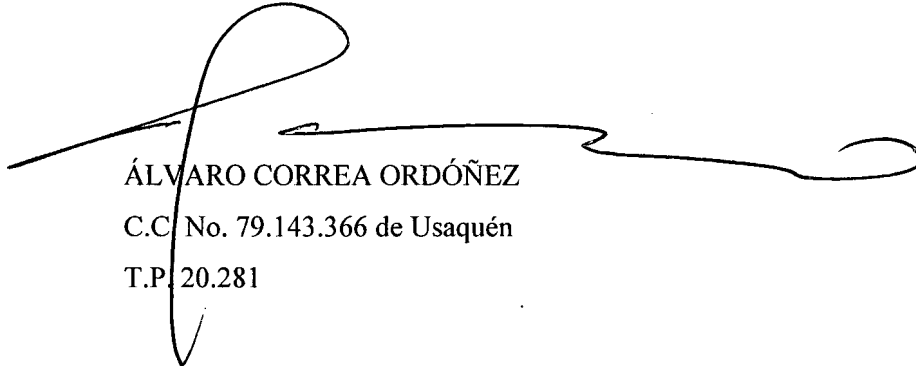
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante cumple con el requisito de claridad y con los requisitos de patentabilidad (novedad y nivel inventivo) ya reconocidos por su Despacho, y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la solicitud de patente Europea 09 740 573.2 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



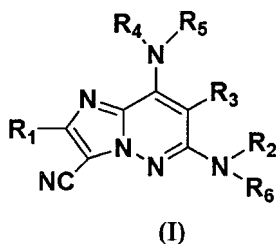
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones
 - Copia de las reivindicaciones de la patente europea otorgada 09 740
 573.2 .

BOGMGT/BOGDMS-#1476697-V1-P2011_000013-0720.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R_1 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de arilo C_{6-15} sustituido con 0-5 R_{2a} y heteroarilo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos sustituido con 0-5 R_{2a} ;

R_{2a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2 , $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_r-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CR_{2b}R_{2c})_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CR_{2b}R_{2c})_r$ -heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituido con 0-5 R_e ;

R_{2b} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_{2c} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$,

$-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{OR}_b$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{R}_a$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$,
 $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_{4a} , $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r$ -
heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituido
con 0-5 R_{4a} ;

R_{4a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6}
sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , NO_2 , $=\text{O}$, CN,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$,
 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_d$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1,
2, 3 ó 4 heteroátomos y arilo C_{6-15} ;

R_{4b} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}
sustituido con 0-5 R_e ;

R_{4c} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}
sustituido con 0-5 R_e ;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6}

sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituido con 0-5 R_e ;

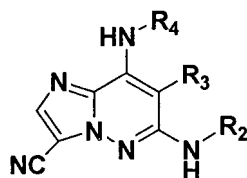
R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (II) o una sal del mismo,



(II)

en la que

R_2 se selecciona de arilo C_{6-15} sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a} ,

donde dicho heteroarilo comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$;

R_{2a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR $_b$, -S(O) $_p$ R $_c$, -C(=O)R $_d$, -NR $_a$ R $_a$, -(CR $_{2b}$ R $_{2c}$) $_r$ C(=O)NR $_a$ R $_a$, -NR $_a$ C(=O)R $_d$, -NR $_a$ C(=O)OR $_b$, -OC(=O)NR $_a$ R $_a$, -NR $_a$ C(=O)NR $_a$ R $_a$, -(CR $_{2b}$ R $_{2c}$) $_r$ C(=O)OR $_b$, -S(O) $_2$ NR $_a$ R $_a$, -NR $_a$ S(O) $_2$ NR $_a$ R $_a$, -NR $_2$ S(O) $_2$ R $_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R $_e$, -(CR $_{2b}$ R $_{2c}$) $_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R $_e$ heterociclilo-(CR $_{2b}$ R $_{2c}$) $_r$ - sustituido con 0-3 R $_e$;

R_{2b} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

R_{2c} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

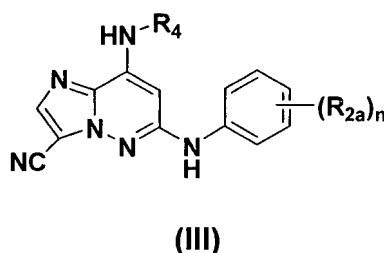
R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R $_e$, -(CR $_{4b}$ R $_{4c}$) $_r$ OR $_b$,

NHS(O)₂R_c o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_d, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_d, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)₂R_c, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R_e, -SR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos y arilo C₆₋₁₅.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de la Fórmula (III) o sal del mismo,



en la que

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-

3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R_e, -SR_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos y arilo C₆₋₁₅;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido

con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico; y

n , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a} , arilo C_{6-15} sustituido con 0-3 R_{4a} , heterociclilo monocíclico no aromático de 4, 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo y arilo C_{6-15} ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

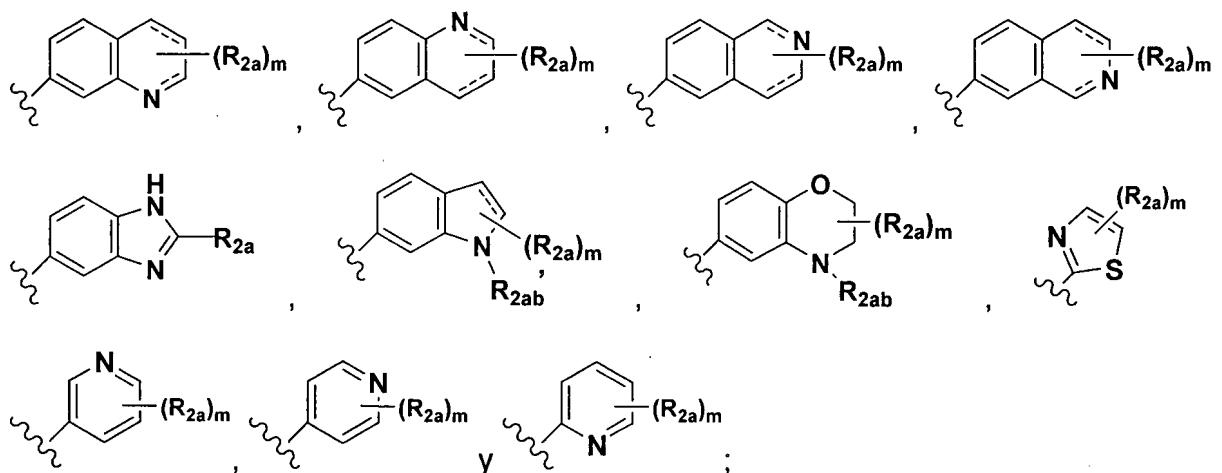
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

R_{2a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, $=O$, O-alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-O(CH_2)_rNR_a$ -alquilo C_{1-4} , $-O(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-4} , $-O(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-NHCN$, $-NR_a(CH_2)_rNR_a$ -alquilo C_{1-4} , $-NR_a(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-4} , $-NH(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -heterociclilo, $-C(=O)NH(CH_2)_rN$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo, $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} , $C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$ -heterociclilo, $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e , $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CF_3 , $-(CH_2)_rOH$, carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_e .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

R_2 se selecciona entre



R_{2ab} , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-S(O)_p R_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$; y

m , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3,

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r OR_b$, $-(CH_2)_r NR_a R_a$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a} .

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

R_2 se selecciona entre fenilo sustituido con 1-3 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-3 R_{2a} ;

R_{2a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN,

-OR_b, -S(O)₂R_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-heterociclilo monociclilo saturado de 4 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y -(CH₂)_r-heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -OR_b, y C(=O)NR_aR_a;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos;

R_c, en cada caso, es independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, -(CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_rOH y -(CH₂)_rNR_fR_f; y

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ o R_f y

R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

BOGMGT/BOGDMS-#1476781-V1-P2011_000013-REIVINDICACIONES.DOCX



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



Beacham, Annabel Rose
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8JD
ROYAUME-UNI

Formalities Officer
Name: Plau, Andrea
Tel: +49 89 2399 - 6731
or call
+31 (0)70 340 45 00

Application No. 09 740 573.2 - 2117	Ref. 61.92.108880	Date 24.01.2013
Applicant Bristol-Myers Squibb Company		

Communication under Rule 71(3) EPC

1. Intention to grant

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings and the related bibliographic data as indicated below.

A copy of the relevant documents is enclosed.

1.1 In the text for the Contracting States:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO
SE SI SK SM TR

Description, Pages

2, 5, 14-19, 25-28, as published
30-37, 39-211

1, 3, 4, 6-13, 20-24, received on 18-08-2011 with letter of 16-08-2011
29, 38

Claims, Numbers

1-15 filed with entry into the regional phase before the EPO

With the following amendments to the above-mentioned documents proposed by the division

Claims, Numbers 15

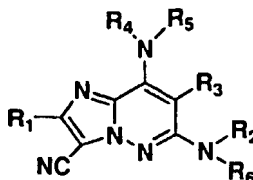
Comments

Claim 15 has been amended by the examiner to order to clarify the 2nd medical use.

Claims

~~WHAT IS CLAIMED IS:~~

1. A compound according to Formula (I):



5

(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R₁ is selected from H, F, Cl, Br, CN, and C₁₋₆alkyl;

R₂ is selected from aryl substituted with 0-5 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-5 R_{2a};

- 10 R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, NO₂, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CR_{2b}R_{2c})_r-C₃₋₆carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -(CR_{2b}R_{2c})_r-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

15

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e;

- 20 R₃ is selected from H, F, Cl, Br, CN, -OR_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, and C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e;

R₄ is selected from H, C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)₂NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂R_c, -(CR_{4b}R_{4c})_r-C₃₋₆carbocyclyl substituted with 0-5 R_{4a}, -(CR_{4b}R_{4c})_r-heterocyclyl substituted with 0-5 R_{4a};

25

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, NO₂, =O, CN, -SO₃H, -S(O)_pR_c, -

$S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b} , at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e ;

R_{4c} , at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e ;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e ;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e ;

R_a , at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbocyclyl substituted with 0-5 R_e , and $-(CH_2)_r$ -heterocyclyl substituted with 0-5 R_e ; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e ;

R_b , at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbocyclyl substituted with 0-5 R_e , and $-(CH_2)_r$ -heterocyclyl substituted with 0-5 R_e ;

R_c , at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e , C_{3-6} carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d , at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e , C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbocyclyl substituted with 0-5 R_e , and $-(CH_2)_r$ -heterocyclyl substituted with 0-5 R_e ;

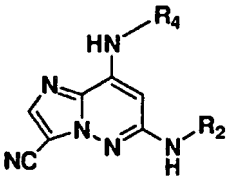
R_e , at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

p , at each occurrence, is independently selected from zero, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

2. The compound according to claim 1 of the Formula (II) or salt thereof,



(II)

wherein

R₂ is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a}, wherein said heteroaryl comprises carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p;

10 R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR₂S(O)₂R_c, C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R_e, -
15 (CR_{2b}R_{2c})_r-C₃₋₆carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -(CR_{2b}R_{2c})_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄alkyl;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄alkyl;

R₄ is selected from H, C₁₋₄alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a,
20 -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂R_c, -(CR_{4b}R_{4c})_r-C₃₋₆carbocyclyl substituted with 0-4 R_{4a}, -(CR_{4b}R_{4c})_r-heterocyclyl substituted with 0-4 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C₁₋₆alkyl substituted with 0-3 R_e, C₂₋₆alkynyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄alkyl;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄alkyl; and
r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

3. The compound according to claim 2, wherein

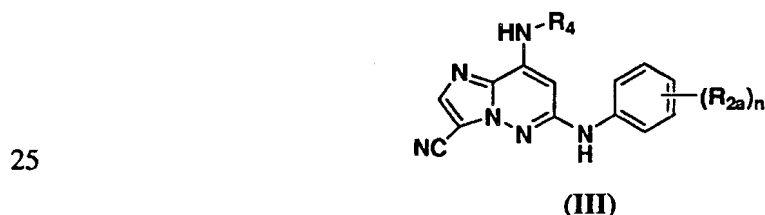
5 R₂ is selected from 4- to 7-membered monocyclic or 8- to 12-membered bicyclic aryl substituted with 1-4 R_{2a} and 4- to 7-membered monocyclic or 7- to 12-membered bicyclic heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, or C₁₋₆ alkyl substituted with 0-3 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₆ carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R₄ is selected from H, C₁₋₄alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_d, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_d, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)₂R_c, -(CH₂)_r-C₃₋₆cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C₁₋₆alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl.

4. The compound according to claim 3 of the Formula (III) or salt thereof,



wherein

R_{2a} , at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, or C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₆ carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C₁₋₆alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_r-C₃₋₆cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a} , at each occurrence, is independently selected from C₁₋₆alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl

R_a , at each occurrence, is independently selected from H, CN, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e;

R_b , at each occurrence, is independently selected from H, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_c , at each occurrence, is independently selected from C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_e, C₃₋₆carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d , at each occurrence, is independently selected from H, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_e , at each occurrence, is independently selected from C₁₋₆ alkyl substituted with 0-5 R_f, -(CH₂)_r-C₃₋₆ cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOC₁₋₅alkyl, -(CH₂)_rOH, SH, and -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f , at each occurrence, is independently selected from H, C₁₋₅ alkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring; and

n , at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

5. The compound according to claim 4, wherein

R_4 is selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a} , aryl substituted with 0-3 R_{4a} , 4-, 5-, or 6-membered non-aromatic monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a} ,
5 and 5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

10 R_a , at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterocyclyl substituted with 0-3 R_e ; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a monocyclic heterocyclic ring substituted with 0-3 R_e ;

R_b , at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e , and heterocyclyl;
15

R_c , at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e and heterocyclyl;

R_d , at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbocyclyl substituted with 0-3 R_e , and $-(CH_2)_r$ -heterocyclyl substituted with 0-3 R_e ;
20

R_e , at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring.
25

6. The compound according to claim 4, wherein

R_{2a} , at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, CN, $=O$, $O-C_{1-4}$ alkyl substituted with 0-3 R_e , $-O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$ alkyl $-O-(CH_2)_rOC_{1-4}$ alkyl, $-O(CH_2)_r$ -heterocyclyl, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-NHCN$, $-NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$ alkyl, $-NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}$ alkyl, $-NH(CH_2)_r$ -heterocyclyl, $-$
30

9. The compound according to claim 2, wherein

R_2 is selected from phenyl substituted with 1-3 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-3 R_{2a} ;

5 R_{2a} , at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)₂R_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, C₁₋₄alkyl substituted with 0-3 R_e , non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e , and heteroaryl substituted with 0-3 R_e ;

10 R_4 is selected from H, C₁₋₆alkyl substituted with 0-3 R_e , -(CH₂)_rOR_b, -C₃₋₆cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a} , aryl substituted with 0-3 R_{4a} , -(CH₂)_r-4, 5-, or 6-membered saturated monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a} , and -(CH₂)_r-5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a} ;

15 R_{4a} , at each occurrence, is independently selected from C₁₋₄alkyl substituted with 0-3 R_e , -OR_b, and C(=O)NR_aR_a;

R_a , at each occurrence, is independently selected from H, CN, C₁₋₄ alkyl substituted with 0-5 R_e , -(CH₂)_r-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e ; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring, having 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, S, and substituted with 0-3 R_e ;

20 R_b , at each occurrence, is independently selected from H, C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R_e , and heterocyclyl;

R_c , at each occurrence, is independently C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R_e ;

R_d , at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R_e ;

25 R_e , at each occurrence, is independently selected from C₁₋₄ alkyl substituted with 0-4 R_f , F, Cl, Br, =O, -(CH₂)_rOC₁₋₅ alkyl, -(CH₂)_rOH, and -(CH₂)_rNR_fR_f; and

R_f , at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₃alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

30 r , at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3; and

m , at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

10. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of any of claims 1 to 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.
11. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds according to any of claims 1 to 9 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more other anti-cancer or cytotoxic agents.
12. A compound according to any of claims 1 to 9 for use in therapy.
- 10 13. A compound according to any one of claims 1 to 9 for use in inhibiting angiogenesis.
14. A compound according to any one of claims 1 to 9 for use in treating cancer, psoriasis and rheumatoid arthritis.
- 15 15. The compound of claim 13 ^{for use} wherein the cancer is carcinoma of the prostate, pancreatic ductal adenocarcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas and thyroid, neuroblastoma, glioblastoma, medulloblastoma, melanoma, multiple myeloma, and/or acute myelogenous leukemia (AML).