

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

1370-3
1347

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-010701- -00009-0000

Fecha: 2010-05-05 16:30:11 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 379 I-ASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARLQUE Folios: 518

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO".-Clase C07D 487/04.-Expediente número 06-010.701.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 24 de Diciembre de 2009 y a mi memorial de plazo de 17 de Marzo de 2010.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3639** bajo los acápites de Claridad de las reivindicaciones, Excepciones a la Patentabilidad, Unidad de Invención y Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **SOLICITUD DIVISIONAL**

En primera instancia, y antes de entrar a discutir los argumentos técnicos y las modificaciones que permiten superar las objeciones anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar una solicitud divisional que tiene como objeto una serie específica de compuestos que se unen y modulan la actividad de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) denominado RUP3 y que presentan utilidad en la prevención y en el tratamiento de trastornos metabólicos, de forma que la solicitud original esté dirigida a reivindicar en forma particular sólo algunas de las realizaciones preferidas que se encuentran bajo el alcance de la presente invención.

Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha dividido la presente solicitud de patente en dos **(2)** solicitudes, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por **47** reivindicaciones que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

presentado a ese Despacho con la presente solicitud número **06-010.701**, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones **1 a 34, 73 a 83, 88 y 89** que actualmente se encuentran bajo estudio, sobre las cuales se han hecho modificaciones con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud hechas por el Señor Examinador, tal como se expondrá más adelante en este mismo memorial.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **06-010.701** original, se encuentra ahora dirigido a proteger únicamente **los compuestos derivados de aril y heteroaril fusionados, así como también las composiciones farmacéuticas que los contienen y que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos y sus complicaciones.**

- (2) Una solicitud fraccionada número **06-010.701A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **46** reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a otra realización de la materia objeto de la solicitud actualmente presentada ante ese Despacho para la solicitud original número **06-010.701**.

Consecuentemente, la nueva solicitud fraccionada número **06-010.701A** se encuentra dirigida a proteger otros compuestos derivados de aril y heteroaril fusionados, así como también las composiciones farmacéuticas que los contienen y que a su vez son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos.

En relación con lo anterior, me permito señalar que los capítulos reivindicatorios, tanto de la solicitud original como de la solicitud divisional, cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada toda vez que estos reclaman materia que se encuentra cubierta por el alcance del capítulo reivindicatorio original y actualmente presentado ante ese Despacho.

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

- (1) **SOLICITUD No. 06-010.701: "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO"**

1346

(a) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto ahora por **47** reivindicaciones, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **06-010.701** inicialmente radicada el 3 de Febrero de 2006.

(2) **SOLICITUD DIVISIONAL A:** "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO".

(a) Recibo número 10-30,010, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Resumen, Objeto y finalidad de la invención y Páginas 1 a 390 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **06-010.701**;

(c) Páginas 391 a 417 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **46** reivindicaciones, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **06-010.701** inicialmente radicada;

(d) Listado de Secuencias y dibujos que corresponden a los originalmente presentados en la solicitud número **06-010.701**;

(e) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;

(f) En original y dos copias (12cm x 12cm), una de ellas 6cm x 6cm, Arte Final del invento, para publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;

(g) Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLORED A y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Delaware, Estados Unidos de

América y domiciliada en San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América;

(h) Tarjeta de propietario;

(i) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

(j) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con sus Traducciones Oficiales Nos 03-17-151 y 03-17-152;

5. CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

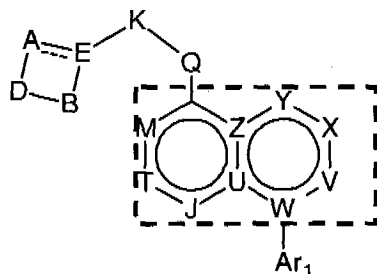
Ahora bien, dentro del mencionado Concepto Técnico No. **3639** el Señor Examinador objeta la claridad de la descripción de la solicitud actualmente en estudio por considerar que:

"... Concisión: El capítulo reivindicatorio reclama un elevado número de compuestos de manera que se considera carente de concisión. Se sugiere modificar el capítulo reivindicatorio de manera que sea posible identificar de forma clara y concisa el contenido de la presente solicitud. ..."

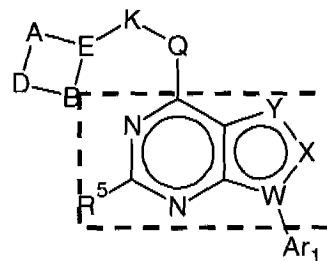
Sobre este particular, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado con la intención de definir concisamente la materia objeto de la presente invención.

En primer lugar, en la reivindicación 1 del juego de reivindicaciones presentado actualmente se ha limitado la definición de la formula Markush así: T es CR₅; M es N; J es N; U es C; Z es C; X es N, CR₉, o CR₁₁ e Y es N, CR₁₀, o NR₁₂; de tal manera que las definiciones para los sustituyentes R₆, R₇ y R₈ han sido eliminadas.

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del Señor Examinador a la siguiente tabla, en donde se ilustra de forma clara la modificación realizada al alcance de la reivindicación 1:



Formula I (Reivindicación 1)



Compuestos bajo el alcance de la nueva reivindicación 1

Sustituyente	Reivindicación 1 (actual)	Nueva Reivindicación 1
T	N o CR ₅	CR ₅
M	N o CR ₆	N
J	N o CR ₇	N
U	C o N	C
Z	C o N	C
X	O, S, N, CR ₉ o NR ₁₁	N, CR ₉ o NR ₁₁
Y	O, S, N, CR ₁₀ o NR ₁₂	N, CR ₁₀ o NR ₁₂

Siendo a todas luces claro que tales limitaciones al alcance de la protección solicitada **definen de forma concisa y concreta los aril y heteroaril derivados fusionados que tienen actividad como moduladores del receptor RUP3**, y que son útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos como lo son la obesidad y la diabetes.

En este sentido, cabe resaltar que en vista de la modificación realizada a la reivindicación 1 actualmente presentada, **las reivindicaciones 35 a 72 y 84 a 87 del capítulo reivindicatorio presentado actualmente ante ese Despacho han sido canceladas.**

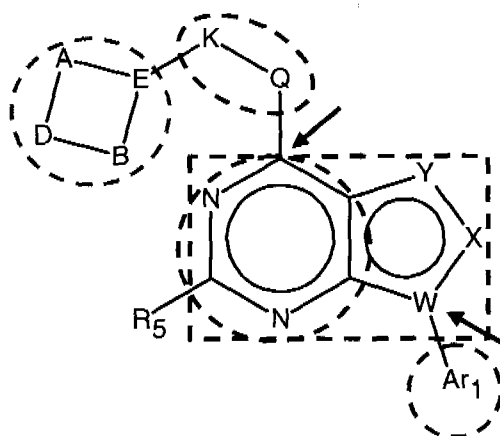
Así mismo, la reivindicación 73 (nueva reivindicación 35) que esta dirigida a proteger compuestos específicos que están dentro del alcance de la formula I de la reivindicación 1, ha sido modificada con la intención reclamar únicamente los compuestos que están dentro del alcance de la nueva reivindicación 1. En este sentido, **de dicha reivindicación 73 (nueva reivindicación 35) se han excluido 52 compuestos que están fuera del alcance de la nueva reivindicación 1.**

Del mismo modo, en la misma reivindicación 73 (nueva reivindicación 35) se ha incluido el compuesto *isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico*, el cual encuentra sustento en la página 151 (compuesto A231).

Por lo tanto, la materia objeto de patentabilidad del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original, es claro y conciso al reclamar los aril y

moduladores de la actividad del receptor RUP3 y que se pueden utilizar en el tratamiento de desordenes metabólicos como la obesidad y la diabetes; y el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional reclama otros aril y heteroaril derivados fusionados que presentan actividad como moduladores del receptor RUP3.

En este orden de ideas, me permito manifestar a ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original **agrupa un solo concepto inventivo de aril y heteroaril derivados** que presentan actividad como moduladores del receptor RUP3, toda vez que los compuestos reclamados en la reivindicación 1 comparten los siguientes elementos distintivos que se pueden apreciar en la siguiente figura:



- (1) Una estructura aromática [6,5] de dos anillos fusionados (fragmento conformado por las variables M, J, T, U, W, X, Y, Z resaltado en el recuadro rojo);
- (2) un anillo de pirimidina conformado por el fragmento aromático de seis miembros del sistema de dos anillos [6,5] fusionados (resaltado en verde);
- (3) un anillo aromático Ar₁ (resaltado en azul);
- (4) un anillo no aromático sustituido conformado por las variables E, A, B y D (resaltado en naranja);
- (5) un grupo de unión -Q-K- que presenta sustituyentes limitados y que une el fragmento no aromático con el núcleo aromático de la molécula (resaltado en morado); y
- (6) presenta una configuración fija 1,4 para el anillo aromático Ar₁ y el fragmento -QK-EABD (flechas negras).

7357
1374

De lo anterior, es evidente que la presente invención cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

10. NIVEL INVENTIVO.

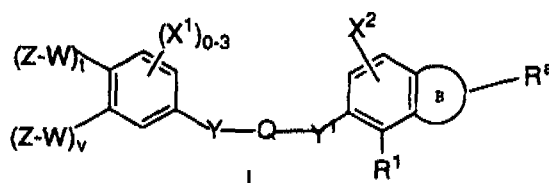
Sobre este particular, señala el señor Examinador que la altura inventiva de la presente solicitud se puede ver afectada por la existencia de los documentos WO97/28137 "Heterocyclic derivatives as antidiabetic and antiobesity agents" (D1) y EP1097709 "Use of corticotrophin releasing factor agonists for treating síndrome X" (D2).

En este sentido, el señor Examinador señala acerca de la presente invención que:

"...La reivindicación 1 dice: "Un compuesto de fórmula I o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo; donde: A y B cada uno independientemente alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno...", lo demás con en el folio 1154. ..."

Ahora bien, específicamente con relación a los documentos D1 y D2, en el Concepto Técnico el señor Examinador expresa que:

"... D1 presenta acetilfenoles útiles como compuestos antidiabéticos y antiobesidad (página 4), y se revela una fórmula I:



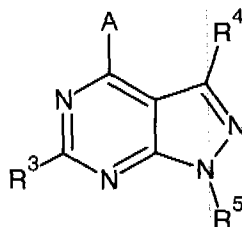
en donde se define B como un heterociclo de 5 miembros que puede tener 2 átomos de nitrógeno; Y1, como O; Y, como -CH₂-, -C(O)-; Q, como cadena de hidrocarburos saturada o insaturada con al menos dos átomos de carbono; X1 y X2 como H, halo, -OR3; y Ra como arilo, heteroarilo, SO2R3, opcionalmente sustituido con 1 o 3 grupos halo o C1-6 alquilo. Los ejemplos 1 y 62 (páginas 39 y 140) muestran realizaciones de la invención en las cuales se revela el núcleo fundamental de estos compuestos.

La solicitud se diferencia del grupo de la invención estudiado en que el heteroanillo fusionado no posee el mismo número de nitrógenos en los dos anillos.

El efecto técnico que logra es proveer compuestos alternos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con trastornos metabólicos.

El problema objetivo de la invención es la necesidad de compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo de la glucosa.

D2 revela compuestos derivados de la siguiente fórmula:



en donde: A es OCR1R2R11, R2 es fenil, naftil, benzotienil, piridil, quinolil, pirazolil, pirimidil y benzimidazolil entre otras (página 5, líneas 15 a 20), R3 y R4 son hidrógeno, y R5 es fenil, naftil, u otros ciclos aromáticos.

El experto en la materia habría sido sugerido por D2 a incluir las definiciones para el radical identificado como A y también a modificar el anillo aromático que se encuentra fusionado al heteroanillo en los compuestos de D1 para llegar al resultado de la presente solicitud.

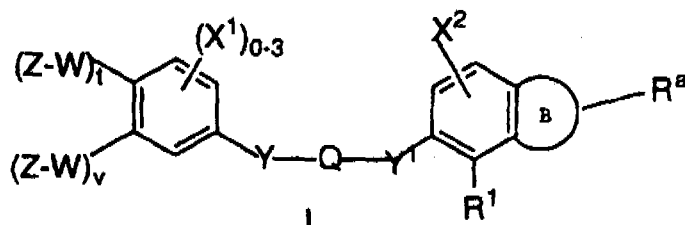
Las reivindicaciones 88, relacionada con una composición farmacéutica que contiene los elementos activos; y 116, relacionada con el método de producción para dicha composición farmacéutica; no aportan materia que le otorgue nivel inventivo en tanto D2 había ya revelado el método y las composiciones. ..."

Sobre la presente objeción me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos mediante los cuales se demuestra que la presente solicitud es inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

10.1. Consideraciones relativas al documento WO 97/28137 (D1)

Con relación al documento D1, me permito señalar dicho documento esta relacionado con compuestos de fórmula I (ver siguiente figura) y sus análogos, y sales farmacéuticamente aceptables, y bioprecusores de los mismos, los cuales carecen de un fragmento de tiazolidindiona y por lo tanto no dan lugar a la toxicidad asociada a este tipo de compuestos (tiazolidindionas). En este sentido, los

inventores señalan que dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de la diabetes, aterosclerosis, hiperglicemia, hiperlipidemia y/o obesidad, toda vez que disminuyen los niveles de uno o mas de los siguientes compuestos en mamíferos; glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos, colesterol y similares.

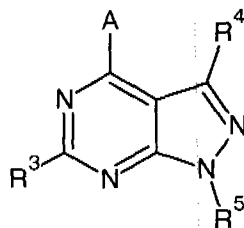


En este orden de ideas, me permito manifestar que si bien la materia revelada en dicho documento es útil en el tratamiento de desordenes relacionados con el metabolismo, desde las páginas 167 a 178 de D1 se muestran los ensayos biológicos en los que, **se evidencia que la actividad de los compuestos allí revelados esta dirigida a modular la actividad de los receptores PPARs (PPARa, PPARb, PPARg); mientras que la materia revelada en la presente solicitud actúa como modulador de la actividad del receptor RUP3 (receptor celular asociado a la proteína G),** por lo tanto, al presentar mecanismos de acción diferentes, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para modificar las enseñanzas del documento D1 esperando que dicha materia modificada presentara actividad como modulador del receptor RUP3 y no como moduladores de los receptores PPAR como enseña la anterioridad citada por el Examinador.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que la información revelada en el documento D1 **ni sugiere ni enseña al técnico con conocimiento medio en la materia a incluir dentro de las moléculas reveladas el fragmento -ABDE característico dentro de las realizaciones de la presente invención, por lo tanto,** la materia objeto de la presente solicitud si tiene nivel inventivo en vista de las enseñanzas de dicho documento D1.

10.2. Consideraciones relativas al documento EP 1097709 (D2)

Ahora bien, con respecto al documento D2, es pertinente señalar que dicho documento divulga métodos de tratamiento o prevención del Síndrome X en un animal. Dicho método consiste en administrar a dicho animal una cantidad de un antagonista del factor de liberación de corticotropina (CRF). En este sentido, dichos antagonistas del factor de liberación de corticotropina presentan la siguiente estructura base:



en la que el sustituyente A corresponde a NR_1R_2 , $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, o $\text{C}(=\text{CR}_1\text{R}_{12})\text{R}_2$, $\text{NHCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{OCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{SCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, NHNHR_1R_2 , $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{NHR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{OR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{SR}_1$, o $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$.

De lo anterior es claro que, a pesar que dentro de la materia objeto de la presente invención el núcleo de 1H-pirazolo[3,4d]pirimidina cabe dentro de las posibles definiciones reclamadas, es evidente también que el mencionado documento D2 **no sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a incluir un fragmento cíclico no aromático como el fragmento -ABDE que se revela en la presente solicitud.** Por lo tanto, la materia objeto de dicho documento D2 no afecta de ninguna manera la altura inventiva de la presente solicitud.

Siguiendo con la misma línea de argumentación, me permito señalar a ese Despacho que la materia objeto de la presente invención presenta actividad como modulador del receptor RUP3, mientras que por otra parte, la materia revelada en el documento D2 presenta actividad como antagonista del factor de liberación de corticotropina (CRF). A continuación me permito señalar un aparte de la memoria descriptiva del citado documento D2, en donde se describe la actividad biológica de dicho factor CRF:

*"... Es bien sabido que los CRF estimulan profundamente el eje adrenocortical de la glándula pituitaria, y en estados disfuncionales, inicia una respuesta comportamental, fisiológica y endocrinológica que es esencialmente idéntica a aquellas observadas cuando los animales, incluyendo humanos y animales de compañía, son sometidos a ambientes estresantes. Por lo tanto, **los antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) son conocidos por su utilidad, entre otros, en la mejora de ciertas condiciones de estrés inducidas que incluyen pérdida de memoria, alteraciones del estado de ánimo, depresión, hipertensión y similares.** ..."*¹ (el resaltado es mío)

De lo anterior, resulta improbable que la persona medianamente versada en la materia tome las enseñanzas de dicha anterioridad y modifique los sustituyentes allí enseñados con el fin de obtener la materia revelada en la presente solicitud, máxime cuando la materia del ya mencionado documento D2 está dirigida a usos de

¹ Documento EP 1097709, Página 4, párrafo 23

1376 1353
1386

moléculas que tienen actividad como antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) y no como moduladores del receptor RUP3. En consecuencia, la información revelada en la anterioridad citada no desvirtúa el nivel inventivo de la presente solicitud.

10.3. Consideraciones relativas a la combinación de los documentos WO 97/28137 (D1) y EP 1097709 (D2)

De otra parte, me permito dirigir ahora la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos, a través de los cuales se demuestra que la combinación de las enseñanzas de los ya mencionados documentos D1 y D2 no resulta obvia, ni tampoco que a partir de sus enseñanzas la persona medianamente versada en la materia puede obtener la materia objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, es a todas luces evidente que la información revelada en los documentos D1 y D2 en efecto corresponde a fármacos que pueden ser utilizados en el tratamiento de diferentes patologías. Tan es así que dentro de las enseñanzas de D1 se reivindica materia que tiene actividad como modulador de los receptores PPARs, que son útiles en el tratamiento de desordenes relacionados con el metabolismo. Por su parte, el documento D2 presenta compuestos útiles como antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) que son útiles en el tratamiento de desordenes relacionados con la estimulación de la glándula pituitaria.

En este orden de ideas, es absolutamente improbable que la persona medianamente versada en la materia, que se encuentra en la búsqueda de nuevos compuestos que tengan utilidad como moduladores de la actividad del receptor RUP3, tome como punto de partida dos documentos que revelan información esencialmente diferente; en otras palabras, **la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para combinar las enseñanzas de un documento que enseña moduladores de PPARs con otro documento que revela antagonistas de CRF, únicamente con la intención de obtener nuevos moduladores de la actividad del receptor RUP3,** toda vez que el técnico con conocimiento medio buscaría primero dentro del estado de la técnica los moduladores de la actividad del receptor RUP3 (si los hay), tratando de conservar la relación estructura actividad.

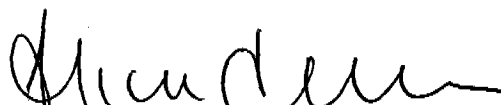
En este punto, me permito dirigir ahora la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina que en cuanto al estudio del Nivel Inventivo de las solicitudes de patente señala que:

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

17. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones y las modificaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado

Señor Superintendente,



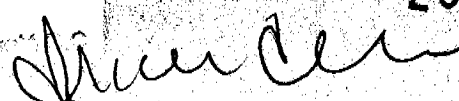
ALICIA LLORED A RICAURTE

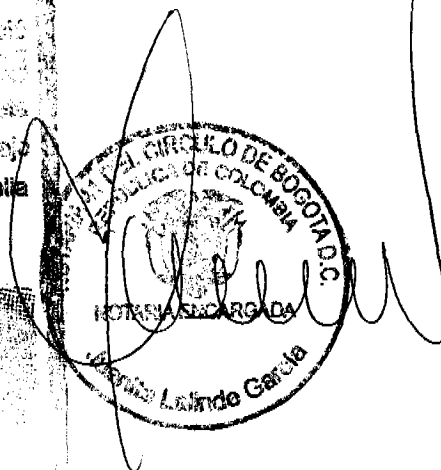
T.P. 53.215

NOTARIA N.º DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Circuito de Bogotá D.C. de la fecha compareció personalmente a Alicia Lloreda Ricaurte
identificada con C.C. No. 39.690.713 y tarjeta profesional No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (a) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 39)

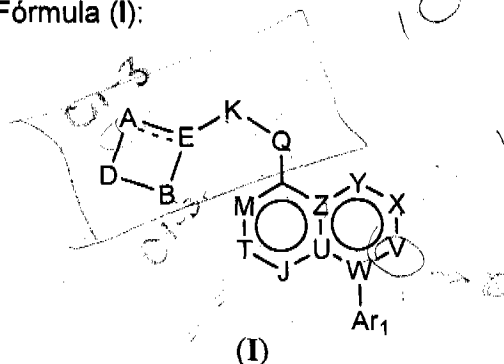
28 ABR. 2010


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es CR_1R_2 o $N-R_2$, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3 , donde R_3 es H o alquilo C_{1-8} ;

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3 , o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileo C_{3-6} o alquileo C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$;

T es CR_5 ;

M es N_{i1} ;

J es N_{i2} ;

U es C;

V es un enlace;

W es N o C;

X es N, CR_9 o NR_{11} ;

Y es N, CR_{10} o NR_{12} ;

Z es C;

R_5 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquino C_{2-6} ,

1356
1369
1379

alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carboxamida, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureílo C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₁₋₄, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureílo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureílo C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₁₋₄, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureílo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar₁ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇; donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilo C₁₋₅, acilsulfonamida C₁₋₆, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureílo C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-

1358
1381

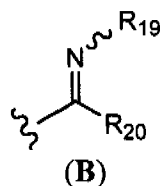
ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes seleccionados del grupo formado por R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar₁, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R₂ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₈, alquínilo C₂₋₆, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C₁₋₈, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureílo C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-heteroalquilenilo C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureílo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R₂ es -Ar₂-Ar₃, donde Ar₂ y Ar₃ son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R₂ es un grupo de Fórmula (B):



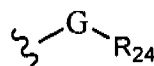
donde:

1389
1382

R_{19} es H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo u OR_{21} ; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} , y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

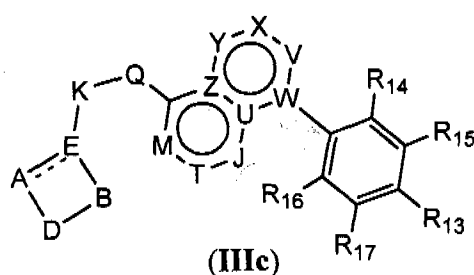
- i) $-C(O)-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-NR_{25}-C(O)-$, $-NR_{25}-$, $-NR_{25}C(O)O-$, $-OC(O)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o un enlace cuando D es CR_2R_3 , o
- ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-S(O)_2-$ o un enlace cuando D es NR_2 ;

donde R_{25} , R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8} ; y R_{24} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-7} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltiureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltiureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-7} , alquilamino C_{1-4} , heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} .

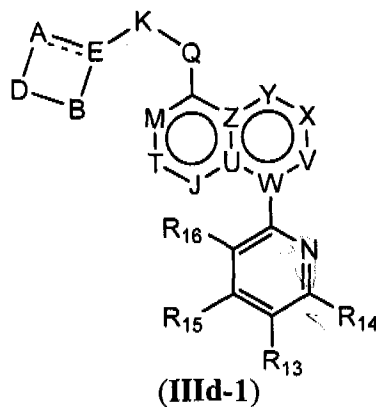
~~1360~~
~~1370~~
 1383

4, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureílo C₁₋₄, alquilureílo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureílo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo.

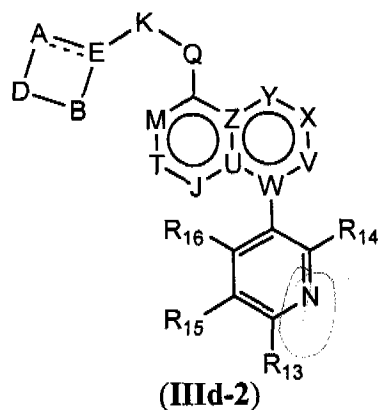
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, que tiene la formula (IIIc):



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, que tiene la formula (IIIId-1):



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, que tiene la formula (IIIId-2):



1364
1373
1384

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, en donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR₅;

Y es CR₁₀;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

6. El compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR₅, donde R₅ es -H, -CH₃ o -N(CH₃)₂;

Y es CR₁₀, donde R₁₀ es -H o -CH₃;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es C-H;

Y es C-H;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde --- es un enlace simple.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Q es O.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Q es S, S(O) o S(O)₂.

4362
137A
1385

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde K se selecciona del grupo formado por $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde K es un enlace.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde tanto A como B son $-\text{CH}_2-$.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y B es $-\text{CH}_2-$.

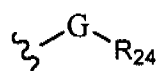
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde tanto A como B son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde A es $-\text{CH}_2-$ y B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde E es CH y D es N-R_2 .

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde E es CH y D es CHR_2 .

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde R_2 es un grupo de Fórmula (C):



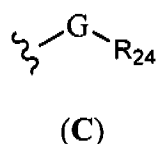
(C)

donde G es:

1363
215
1386

-NHC(O)-, -NH-, -NHC(O)O-, -CH₂NHC(O)- o un enlace; y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₇.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde R₂ es de la Fórmula (C):



donde:

G es -CR₂₅R₂₆C(O)-, -C(O)-, -C(O)NR₂₅-, -C(O)O-, -C(S)NR₂₅-, -CR₂₅R₂₆- o un enlace, donde R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈; y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₄, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, heterocíclico y fenilo.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde R₂ es -C(O)OR₂₄ y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C₁₋₇, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C₁₋₄ y heterocíclico.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde R₂ es

1388
~~1387~~
~~1386~~

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} ;

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6} , halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4} , carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6} , heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-7} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , carboxi, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-6} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxilo; y

R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboxamida, ciano, y halógeno.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} ;

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6} , heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-7} ,

1386
1388
1389

alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, ciano, y halógeno.

29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, ciano, y halógeno.

30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo

1367
1379
1390

C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoílo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C₁₋₈ y halógeno.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar₁ es piridilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoílo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

1368
~~1380~~
1391

R_{14} , R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboxamida, ciano, y halógeno.

32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} ;

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, dialquilamino C_{2-6} , halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14} , R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboxamida, ciano y halógeno.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} ;

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, dialquilamino C_{2-6} , halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4} , dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14} , R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-8} y halógeno.

34. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, en donde:

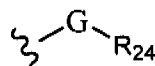
--- es un enlace simple;

1369
1381
1392

Q es O;

K es un enlace; y

R₂ es de Formula (C):



(C)

donde:

G es -CR₂₅R₂₆C(O)-, -C(O)-, -C(O)NR₂₅-, -C(O)O-, -C(S)NR₂₅-, -CR₂₅R₂₆- o un enlace, donde R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈; y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₄, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, heterocíclico y fenilo.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo integrado por:

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isobutil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona.

(3-Fluoro-fenil)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1370
~~1329~~
1393

(1-tert-Butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-tert-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

Furan-2-il-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona;

2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona;

2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona;

2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona;

4-(1-Bencil-azetidin-3-iloxi)-1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirazin-2-il-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-pirazin-2-il)-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridazin-4-il-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-tiofen-2-il-metanona;

(3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

3-tert-Butoxi-1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

1271
~~1383~~
 1394

tert-butil éster del ácido (3-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-metil-carbámico;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona;

(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(3-metil-5-isoxazol-5-il)-etanona;

piridin-4-ilamida del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbotioico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-(2-Metansulfonil-etil)-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico;

butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido {4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona;

ciclohexil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

ciclopentil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1372
~~1384~~
1395

tetrahydro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tetrahydro-tiopiran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

ciclobutil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

(6-tert-Butil-piridin-3-il)-(4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-metanona;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-{1-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-Metansulfonil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

piridin-3-ilmetil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-piridin-3-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-piridin-3-il-propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-dimetilamino-etil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[6-Dimetilamino-1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona;

2-{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona;

2-{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

(2,5-Dimetil-furan-3-il)-(4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-metanona;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(2-Dimetilamino-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-{2-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperazine-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-{2-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-propil}-piperazine-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-sulfinil]-piperidin-1-carboxílico;

1373
1285
1396

tert-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-sulfonil]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

butil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

2-metoxi-etil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

3,3-dimetil-butil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

4-metil-pentil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

ciclopropilmetil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

ciclobutilmetil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

2-ciclopropil-etil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

(5-Bromo-furan-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-metanona;

pentil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1-etil-propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-etil-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

ciclopentilmetil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-pirrolidin-1-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2-morfolin-4-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2,2-dimetil-propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

(5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1379
1386
1397

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

5'-Fluoro-4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(4-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

(5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

tert-butil éster del ácido 3-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico;

(6-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona;

(2-Cloro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(4-Hidroxil-3-metoxi-fenil)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(4-Cloro-3-nitro-fenil)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona;

(2-Hidroxil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1375
1387
1398

ácido 5-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotínico;

(1H-Imidazol-4-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

tert-butil éster del ácido 3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-metanona;

(6-Isobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(6-Etilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(6-Isopropilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

[6-(1-Etil-propilamino)-piridin-3-il]-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-(1-propil-butilamino)-piridin-3-il)-metanona;

5-Benciloxi-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona;

Benzo[c]isoxazol-3-il-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(4-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(4-Iodo-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona;

2-(5-Bromo-piridin-3-il)-1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

(6-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona;

1328
~~1328~~
 1399

5-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotinonitrilo;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-piridin-2-il)-metanona;

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(2-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-tiofen-3-il)-metanona;

2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona;

(5-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(4-Etoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona;

(5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(3-metil-butilamino)-piridin-2-il]-metanona;

{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona;

(5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-Etilamino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona;

(4-Difluorometoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona;

metil éster del ácido 5-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piridin-2-carboxílico;

7237
138
1400

etil éster del ácido {4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético;

{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona;

4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

5'-Bromo-4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

(2-{4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(5-metil-4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-sulfanil]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Metil-4-propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1376
1290
1401

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Isopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Metil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-Metansulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Bromo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(1-{2-Metil-4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-Metoxi-etilamino)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

4-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilsulfanil]-1-(2-fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

7379
1391
1402

isopropil éster del ácido 4-[1-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida;

1-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida;

1-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-{4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida;

1-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1380
1390
1403

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol;

1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol;

1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isobutil éster del ácido 4-[9-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

{4-[9-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;

tert-butil éster del ácido 4-[9-(4-Metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[9-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

tert-butil éster del ácido 4-[9-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

9-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina;

1381
1398
1409

3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

9-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina;

9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina;

6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina;

2,5-Difluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida;

9-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-benzonitrila;

3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida;

9-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina;

2,5-Difluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida;

tert-butil éster del ácido 4-[3-(4-Metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1389
1394
1405

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1382
1345
1406

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

389
1396
1407

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

1385
1397
1408

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2-Fluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida;

3-(2,5-Difluoro-4-Metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; y

2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; ó

una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-

1286
1398
1409

iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es la (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[1-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el 3-fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

~~1387~~
~~1399~~
1410

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el 3-fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencensulfonamida, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

46. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

47. Un método de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



US006552192B1

(12) **United States Patent**
Hanušet al.

(10) **Patent No.:** **US 6,552,192 B1**
(45) **Date of Patent:** **Apr. 22, 2003**

(54) **SUBSTITUTED NITROGEN HETEROCYCLIC
DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL
USE THEREOF**

(75) **Inventors:** **Jan Hanuš, Praha (CZ); Vladimír
Kryštof, Ostrava (CZ); Marián
Hajdúch, Olomouc (CZ); Jaroslav
Veselý, Bohunovice (CZ); Miroslav
Strnad, Olomouc (CZ)**

(73) **Assignee:** **Ústav Experimentální Botaniky
AV-CR, Praha (CZ)**

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/889,176**

(22) **PCT Filed:** **Jan. 25, 2000**

(86) **PCT No.:** **PCT/CZ00/00002**

§ 371 (c)(1),

(2), (4) **Date:** **Jul. 12, 2001**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO00/43394**

PCT Pub. Date: **Jul. 27, 2000**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 26, 1999 (CZ) PV-273-99

(51) **Int. Cl.⁷** **C07D 487/04; C07D 473/16;
A61K 31/52; A61P 35/00; A61P 37/06**

(52) **U.S. Cl.** **544/280; 544/244; 544/276;
544/277; 546/118**

(58) **Field of Search** **544/280, 244;
514/258, 81, 765.1**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,923,872 A * 5/1990 Kostlan et al. 544/280

5,236,926 A * 8/1993 Josyula et al. 544/280
5,514,688 A * 5/1996 Borcherdig et al. 514/300
5,650,511 A * 7/1997 Elliott et al. 544/280
6,281,220 B1 * 8/2001 Yuan et al. 514/265.1
2002/0022632 A1 * 2/2002 Bakthavatchalam 514/258

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 374096 * 12/1989

OTHER PUBLICATIONS

Girson, J. Chem. Soc. Perkins I, 3025 (1998).*

Bisagni, J. Org. Chem 47, 1500 (1982).*

Montagnier, Chem Abs 82: 118797m (1974).*

Bennett, Jr, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics
266, 707-714 (1993).*

* cited by examiner

Primary Examiner—Mark L. Berch

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Notaro & Michalos P.C.

(57) **ABSTRACT**

Various substituted nitrogen heterocyclic derivatives and their pharmaceutically acceptable salt derivatives are provided for use as medicaments, and particularly, as antimitotic, anti-viral, anti-cancer, anti-degenerative, immunosuppressive, and anti-microbial drugs or vaccines. These heterocyclic derivatives can be used as an active agent in a pharmaceutical, as well as a diagnostic utility. To this end, several families of heterocyclic derivatives are provided including pyrrolopyrimidines, pyrazolopyrimidines, purines, and imidazopyridines. In particular, certain tri-substituted and tetra-substituted purines and pyrazolopyrimidines and their deaza analogues are provided for inhibiting cyclin-dependent kinase ("cdk") proteins, viruses, and immunostimulation.

30 Claims, No Drawings

1

SUBSTITUTED NITROGEN HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to new purine and pyrazolopyrimidine derivatives and their deaza analogues and to their use in suitable utilities, especially diagnostic and therapeutic methods.

It relates, in particular, to purine derivatives and their inhibitory effect with respect to cyclin-dependent kinase proteins, abbreviated cdk's and also with an inhibitory effect with respect to viruses and immunostimulation. Purine analogues as cdk inhibitors are disclosed for example in WO 97/16452, WO 98/05335 and WO/9720842. The teaching of these patents includes 2,6,9-trisubstituted and less substituted purine derivatives only.

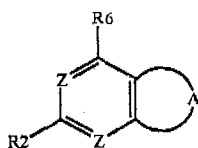
DESCRIPTION OF RELATED ART

Tetrasubstituted purines are disclosed in WO 98/01448 in which substituents are short hydrocarbonyl chains, usually represented by hydrogen. Substituents at C6 represents hydrogen or amine optionally substituted by one or two hydrocarbon groups; substituents at C8 are hydroxy, mercapto, acyloxy or oxycarbonyl substituted by aliphatic alkyl only. Nucleotide analogues containing phosphonate groups are disclosed for example in U.S. Pat. Nos. 4,659,825; 4,724,233; 5,124,051; 5,302,585; 5,208,221; 5,352,786; 5,356,886; 5,142,051; in EP publication numbers 269,947; 481,214; 630,381; 369,409; 454,427; 618,214; 398,231; 454,427; 468,119; 481,119; 481,214; 434,450 and in WO 95/07920; WWO 094/03467, WO96/33200 and WO94/03467. Typical purine base is adenine, 2,6-diaminopurine and guanine. The purine bases may include the deaza analogues thereof 6,9-Substituted and 2,6,9-trisubstituted purines and related analogues are disclosed in WO 96/33200. 2,8,9-, 6,8,9-Trisubstituted and 2,6,8,9-tetrasubstituted purines and tri- and tetrasubstituted pyrazolopyrimidines and their deaza analogues have not yet been described.

SUMMARY OF THE INVENTION

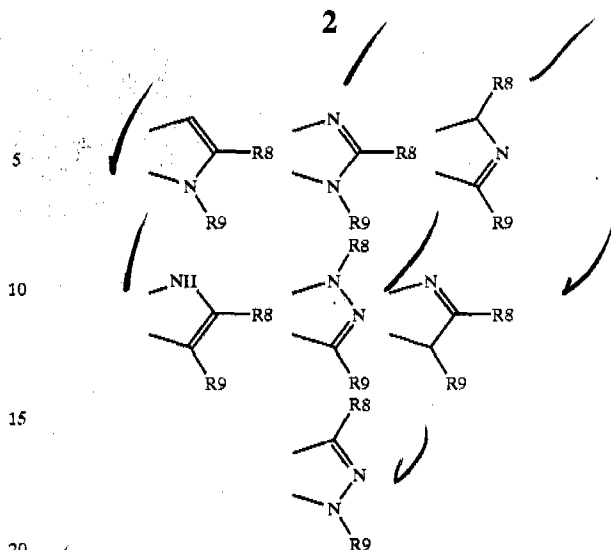
It is an object of this invention to provide anticancer, antiviral, neurodepressive and immunosuppressive compounds having improved selectivity and efficiency index, i.e. that are less toxic yet more efficacious than analogues known heretofore.

The invention concerns substituted nitrogen heterocyclic derivatives of the formula I



wherein,

A is a divalent group selected from the ensemble consisting of



Z is N or CH, provided that at least one Z being N;

R2 and R6 are independent of one another, represent H, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl alkyl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl alkyl or R6'-X wherein

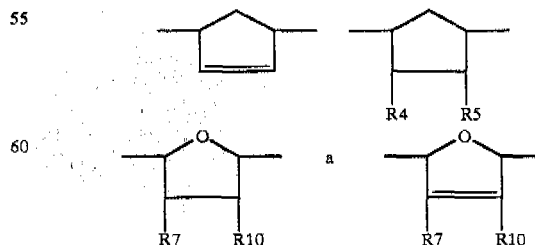
X is an —NH—, —N(C₁—C₆-alkyl)-, —O— or —S— moiety;

R6' is H, alkyl, substituted alkyl, acyl, amido, sulfo, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocycle, heteroaryl, substituted heteroaryl, arylalkyl, cycloheteroalkyl, substituted cycloheteroalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl, cycloalkyl alkyl and cycloheteroalkyl alkyl;

R8 is halogen, hydroxyl, amino, carboxyl, cyano, nitro, amido, sulfo, sulfamido, carbamino, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl alkyl, cycloheteroalkyl alkyl or R8'-X wherein X is —NH—, —N(alkyl)-, —O— or —S— moiety and R8' is according to any one of the substituents defined above for R2' or R6'.

R9 is alkyl, substituted alkyl, acyl, carboxyl, amido, sulfamino, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl alkyl, heteroalkylcycloalkyl alkyl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocycle, heteroaryl, substituted heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl or —B—R9'— wherein

B is —CH₂—, —(CH₂)₂—, —CH(CH₃)CH₂—, —CH(CH₂F)CH₂—, —CH(CH₂OH)CH₂—, or the groups of the following structure,



wherein the left hand bond is linked to nitrogen of 5-membered ring of compounds of the formula I;

1390
1402
1413

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO:	Radicación No.	06 01 0701
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	

08187

Como resultado del Examen de Fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

Documentos estudiados:

Descripción: Folios 200 a 589 como se radicó inicialmente.
Folios 764 a 1153 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 1353 a 1385 modificadas en fase nacional.

Prioridad: US 60/487,443 (14/07/03) ; US 60/510,644 (10/10/03)

Objeto de la Invención

Título de la invención: "Aril y heteroaril derivados fusionados como moduladores del metabolismo y la prevención y tratamiento de trastornos relacionados con el mismo"

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de compuestos novedosas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo de la glucosa"

Solución: "Proveer compuesto aril y heteroarilo derivados fusionados que son moduladores de del metabolismo de la glucosa, para la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos y sus complicaciones tales como diabetes y obesidad"

IPC: C07D 487/04; C07D 473/00; C07D 498/04; C07D 471/04; C07D 215/22; A61K 31/519; A61K 31/52; A61K 31/4375; A61K 31/47; A61P 3/00; A61P 3/10

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio para su estudio, el cual se ha presentado así:

Reivindicación 1 a 45: Un compuesto de fórmula I;

Reivindicación 46: Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I;

Reivindicación 47: Un método de producción de la composición farmacéutica.

Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Concisión y soporte en la descripción:

Observa este Despacho que en la nueva reivindicación 1 se pretende reclamar un elevado número de compuestos, de los que una buena parte no encuentran soporte en la descripción: A manera de ejemplo los radicales R5, R9 y R10 pueden significar al menos 27 diferentes grupos químicos de radicales que pueden tener de 1 a 4 átomos y además pueden estar sustituidos; teniendo en cuenta la definición dada para los radicales como R5, R9, R10, R11, R12, Ar1, R13, R18, R14, R15, R16, R17, R19 y R24 es visible que el número de posibles permutaciones alcanzadas al reemplazar los radicales en la fórmula I es muy alto, lo cual lo hace carente de concisión.

El nuevo capítulo reivindicatorio presenta la porción de molécula -QK-(EADB), sobre la cual se llama la atención del solicitante sobre dado que cada una de las letras representa un amplio grupo de radicales de forma que el número de permutaciones posibles para dicha porción son numerosas y resultan siendo poco similares entre sí, lo que además de restarle concisión al capítulo, puede que no presenten la misma actividad biológica que se está reclamando. Observa este Despacho que la piridina es el grupo que ejemplifica la porción de molécula en mención, por lo cual la restricción del alcance debería realizarse teniendo en cuenta dicha situación.

Adicionalmente se llama la atención del solicitante sobre las reivindicaciones dependientes 2 a 34 que reclaman nuevamente las mismas definiciones de los radicales que habían sido incluidas en la reivindicación 1; por ejemplo, en el caso de las reivindicaciones 8, 9 y 10 no se presentan características técnicas adicionales a lo presentado en la reivindicación 1, lo cual afecta la concisión del capítulo reivindicatorio.

Se sugiere entonces: a) limitar el alcance de la reivindicación 1, de manera que ilustre un alcance razonable de cada uno de los radicales derivado de la descripción, en este sentido cobra importancia realizar una generalización basada en los radicales como R5, R9, R10, R11, R12, Ar1, R13, R18, R14, R15, R16, R17, R19 y R24 de los ejemplos presentados en las tablas A a K, y que limite el alcance de las definiciones dadas para la porción -QK-(EADB); b) limitar el número de reivindicaciones de manera que no hayan reivindicaciones que no adicionen ninguna característica a la definición de la invención.

Por otro lado, se advierte al solicitante de un solapamiento entre el alcance de la presente solicitud y su reivindicación 1 y la reivindicación 1 de su respectiva

1392
1404
1415

divisional como se ve en la tabla 1. Se requiere al solicitante para que retire los siguientes compuestos, reclamados por la divisional 06 10701 A, del alcance de la presente solicitud original.

Sustituyente	Nueva Reivindicación 1	Reivindicación 1 divisional A
T	CR5	CR5
M	N	N
J	N	N
U	C	C
Z	C	C
X	N, CR9 o NR11	N
Y	N, CR10 o NR12	CR10
W	N o C	N

Tabla 1 – Comparación de los miembros del compuesto de fórmula I de la presente solicitud original y su divisional

Determinación del Estado de la Técnica

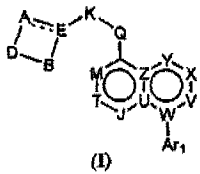
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 14/07/03 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	EP1097709	Use of corticotrophin releasing factor agonists for treating syndrome X	09.05.2001
D3	US6552192	Substituted nitrogen heterocyclic derivatives and pharmaceutical use thereof	22.04.2003

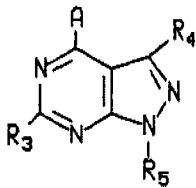
Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: “Un compuesto de fórmula I o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo; donde: A y B son cada uno independiente alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno...”, lo demás con en el folio 1353. Se realiza la evaluación contemplando que M, J, V y W son N; y X es un enlace.



D2 revela compuestos derivados de la fórmula a la derecha, en donde: A es OCR1R2R11 o SCR1R2R11, R1 puede ser hidrógeno o alquilo, R2 es fenil, naftil, benzotienil, piridil, quinolil, pirazolil, pirimidil y benzimidazolil entre otras R3 y R4 son hidrógeno, y R5 es fenil, naftil, u otros ciclos aromáticos (p. 5, lín. 15-60).



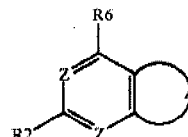
La solicitud se diferencia del grupo de la invención estudiado en el fragmento -QK-(EADB).

1083
1408
1416

El efecto técnico que logra la diferencia es proveer compuestos alternos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con trastornos metabólicos.

El problema objetivo de la invención es la necesidad de compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo.

D3 divulga información relacionada con compuestos derivados de heterociclos de nitrógeno y sus sales, (portada) revela los compuestos de la derecha, en donde A es un grupo divalente (col. 2), Z es N o CH; y R6 puede ser R6'-X, donde X es NH, N (C-C6 alquilo), O, S y R6' puede ser H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, amido, sulfo, cicloalquilo y arilo entre otros (col 2).



El experto en la materia habría sido sugerido por D3 a incluir las definiciones para el radical identificado como R6, más específicamente D3 sugiere al experto el grupo R6'-X que a su vez sugiere el fragmento (EADB) lo cual podría reemplazar el radical A presentado por D2 y de esa forma llegar a los compuestos reclamados por la presente solicitud.

Se concluye que los compuestos presentados por la presente reivindicación 1 pueden carecer de nivel inventivo.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP1097709	1-47	Nivel Inventivo
D3	US6552192	1-47	Nivel Inventivo

Respuesta a los argumentos del solicitante:

De la solicitud de divisional el solicitante argumenta: "(...)presentar una divisional que tiene como objeto una serie específica de compuestos que se modifican y modulan la actividad de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) denominado RUP3 (...) (1) Una solicitud original compuesta por 47 reivindicaciones (...) que corresponden a las reivindicaciones 1 a 34, 73 - 83, 88 y 89 que actualmente se encuentran bajo estudio (...) ahora dirigido a proteger únicamente los compuestos derivados de aril y heteroaril fusionados, así como también las composiciones farmacéuticas que los contienen (...) (2) Una solicitud fraccionada número 06-010.701 A (...) y que corresponden a otra realización de la materia objeto de la solicitud actualmente presentada (...) se encuentra dirigida a a proteger otros compuestos derivados de aril y heteroaril fusionados (...)"

Pone de presente este Despacho que no se observa ninguna ampliación de materia y parece encontrarse sustento de las reivindicaciones en la descripción. Se acepta la divisional y se procede con el examen de

1394
1406
1417

patentabilidad de la misma bajo el número 06-010.701 A. Con relación a la presente solicitud, se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio para su estudio se solicita su restricción y se procede con el examen de patentabilidad.

De la claridad de las reivindicaciones el solicitante dice: "(...) se ha limitado la definición de la fórmula Markush así: T es CR5; M es N; J es N; U es C; X es N, CR9, o CR11 e es Y N, CR10, o NR12, de tal manera que las definiciones para los sustituyentes R6, R7 y R8 han sido eliminadas (...) definen de forma concisa y concreta los aril y heteroaril derivados fusionados que tienen actividad como moduladores del receptor RUP3 (...)"

Se pronuncia este Despacho con el fin de advertir al solicitante que el nuevo grupo de reivindicaciones aun divulga un amplio alcance de compuestos e incluye compuestos que hacen parte de la solicitud de divisional.

Además, se observa una carencia de concisión dado que la materia reclamada en la reivindicación 1 continúa siendo reclamada a lo largo de la solicitud (reivindicaciones 2-34, que repiten la materia ya reclamada en el reivindicación 1).

Se requiere al solicitante para limitar el alcance de la presente solicitud a los compuestos que NO están incluidos dentro del alcance de la solicitud 06-010.701 A y a un grupo de compuestos que sean una generalización razonable de los ejemplos y del soporte biológico presentado en la descripción como se modificó en fase nacional.

De las excepciones a la patentabilidad y las reivindicaciones relacionadas con usos el solicitante argumenta: "...reivindicaciones 89 a 104 han sido canceladas... 105 a 115 han sido eliminadas"

Se considera superada esta objeción.

Frente a la unidad de invención dice el solicitante: "(...) la solicitud original fue dividida como respuesta a dicha objeción y además se modificó el alcance del capítulo reivindicatorio de la misma (...) el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original agrupa un solo concepto inventivo de aril y heteroaril derivados que presentan actividad como moduladores del receptor RPU3 (...)"

Considera este Despacho que el solicitante ha dividido la solicitud de forma correcta. Se considera superada esta objeción.

Frente a las objeciones por nivel inventivo dice con relación a D1 dice: "(...) los autores señalan que dicho compuestos son efectivos en el tratamiento de la diabetes, aterosclerosis, hiperglicemia, hiperlipidemia y/o obesidad (...) se evidencia que la actividad de los compuestos allí revelados está dirigida a modular la actividad de los receptores PPAR's (...) la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna para modificar las enseñanzas del documento D1 esperando que dicha materia modificada presentara actividad como modulador del receptor RUP3 (...) D1 ni sugiere ni enseña al técnico con conocimiento medio en la materia a incluir dentro de las moléculas reveladas en

1395
1409
1418

fragmento -ABDE característico dentro de las realizaciones de la presente invención(...)"

De la escogencia de D1 como arte cercano y representativo con relación a la presente solicitud para el experto: Se considera que el problema planteado por la presente solicitud obedece a las posibles alteraciones que sufre el metabolismo conduciendo al individuo a desarrollar una condición diabética o de obesidad, de manera que para solucionar este problema el experto en la materia dirigiría su atención para la búsqueda de nuevos compuestos a el arte más cercano que en efecto SI estaría representada por documentos que se dirijan al alivio de patologías como la obesidad o la diabetes. Si es como el solicitante lo menciona, si no hay literatura relacionada con la estimulación de la misma diana propuesta de la patente, sería entonces evidente que el experto en la materia tendría que investigar alrededor de documentos que logren exhibir actividad sobre el metabolismo. De manera que si no existe en el estado de la técnica información relacionada con los mismos receptores acá mencionados, el experto buscaría información, sugerencias, enseñanzas o motivaciones a partir de compuestos que conservaran una actividad semejante para llevar a cabo dicha realización.

De la característica técnica esencial reclamada por la presente solicitud: Este Despacho manifiesta que de la manera en que la nueva reivindicación 1 y la original fueron presentadas, la característica técnica esencial que es el segmento -QK-(EADB): 1) Carece de claridad, ya que no es fácilmente identificable y debido a que hay otros grupos que no hacen parte de esta que desvían la atención del lector; 2) Carece de concisión, ya que no muestra los elementos de forma inequívoca y 3) Carece de soporte en la descripción, dado que el numero de posibles permutaciones obtenidas supera por numero considerable a los ejemplos presentados por las tablas A a K, es más, es aún mayor a los ejemplos que soportan la actividad biológica de los mismos compuestos tabla 10 y 11, que solo muestran lo datos experimentales obtenidos con los 2 compuestos allí presentados.

Con relación a D2 dice: "(...) cabe dentro de las posibles definiciones reclamadas, es evidente también que el mencionado documento D2 no sugiere ni motiva a la persona versada en la materia a incluir un fragmento cíclico no aromático como el fragmento -ABDE que se revela en la presente solicitud (...) D2 presenta actividad como antagonista del factor de liberación de corticotropina (...) resulta improbable que la persona medianamente versada en la materia tome las enseñanzas de dicha anterioridad y modifique los sustituyentes allí enseñados con el fin de obtener la materia revelada (...)"

De la escogencia de D2 como arte cercano y representativo con relación a la presente solicitud para el experto: Como se mencionó anteriormente, considera este Despacho que el experto en la materia investigaría e indagaría alrededor del arte conocida hasta el momento, a pesar de que los receptores estimulados por cada una de las invenciones fueran diferentes. Se considera, que la materia acá reclamada presenta similitudes altas con los compuestos presentados por el estado del arte, de manera que igualmente el experto habría podido estar motivado por D2 a incluir ciertas características en los sistemas de anillos conocidos por tener actividad biológica positiva en este aspecto.

De la característica técnica esencial de la presente invención: se considera que D2 presentaba el grupo A en la misma posición que el fragmento característico de la presente solicitud, y presenta definiciones de radicales que podían haber sugerido al experto la obtención de un fragmento como el acá reivindicado.

Con relación a la combinación de enseñanzas de D1 y D2 el solicitante argumenta: "(...)D1 y D2 en efecto corresponde a fármacos que pueden ser utilizados en el tratamiento de diferentes patologías (...) la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para combinar las enseñanzas de un documento que enseña moduladores de PPARs con otro documento que revela antagonistas de CRF(...)"

De la escogencia de D1 y D2 como arte cercano y representativo con relación a la presente solicitud para el experto: como ya se ha mencionado anteriormente, estas anterioridades NO se dirigen a patologías diferentes – como lo afirma el solicitante- sino que están dirigidas a diferentes receptores que tienen como finalidad la actividad biológica en contra de las mismas patologías acá reclamadas.

De la característica técnica esencial de la presente invención: se considera que D2 presentaba el grupo A en la misma posición que el fragmento característico de la presente solicitud, y presenta definiciones de radicales que podían haber sugerido al experto la obtención de un fragmento como el acá reivindicado. Se deja de presente que la forma en la que la presente solicitud ha divulgado la característica técnica esencial NO es concisa ya que presenta un número muy elevado de posibles permutaciones, lo cual afecta la evaluación de la misma.

Se pone de presente que debido al número tan elevado de posibles permutaciones existe una alta posibilidad de encontrar compuestos acá reclamados en la nueva reivindicación 1 en las anterioridades, especialmente D2 que sugiere compuestos que comparten el sistema de heteroanillos fusionados y un grupo A que puede haber sugerido al experto un grupo de radicales incluidos dentro de la definición del fragmento -QK-(EADB) (p.5).

Del efecto técnico alcanzado por los compuestos acá reclamados: Se pone de presente que solo se han presentado dos resultados de ensayos biológicos sobre el receptor acá mencionado obtenidos con dos de los compuestos incluidos en la presente reclamación.

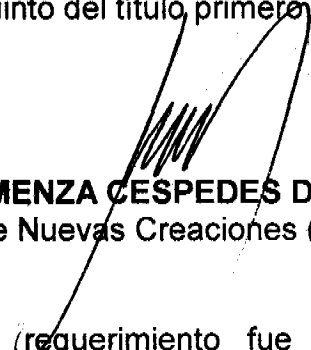
De manera que se evidencia una carencia de nivel inventivo y un alcance tan amplio de los compuestos reclamados que puede incluso incluir grupos de compuestos que no exhiben la misma actividad sobre los receptores objeto de investigación por el solicitante. Se concluye que la presente solicitud puede carecer de Nivel Inventivo.

1397
1401
1420

1305

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
125 JUN. 2010

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1979	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------

OR.