

Clarke, M
COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-017702-00014-0000
Fecha: 2011-04-14 15:13:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 29

1

P-1624

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 06.017.702
Solicitud de patente a nombre de **Astex Therapeutics Limited**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **Astex Therapeutics Limited**, domiciliada en Cambridge, Reino Unido, como lo acredita el documento de sustitución de poder adjunto, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 0951 notificado por fijación en lista el 31 de enero de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0045, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 84 reivindicaciones con el cual se subsanan las objeciones presentadas a la novedad y el nivel inventivo de la solicitud.

El capítulo reivindicatorio se ha corregido de la siguiente manera:

- Se corrigen las reivindicaciones 1 y 2 para limitarse su alcance al compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 31 de la solicitud como se presentó originalmente.
- En las reivindicaciones 1 y 2 se limita el alcance del radical R^3 a grupos cíclicos no aromáticos. La base para esta limitación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 41, líneas 13 a 23, página 47, líneas 5 a 11, página 49, líneas 16 a 19, página 88, línea 16, y la página 89, línea 24.
- Se eliminan las reivindicaciones 3, 4, 31, 39, 41 – 50 y 55.
- Se incluye la tabla 2 en la reivindicación 43. Por favor tenga en cuenta que aquellos grupos de la tabla 2 que ya no caen dentro del alcance de la reivindicación 1, porque R^3 ya no es un aromático, han sido eliminados.
- Se han agregado nuevas reivindicaciones 80 y 81 cuyo soporte se encuentra en la página 162, líneas 6 a 9.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían

P-1624

de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la novedad y el nivel inventivo, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

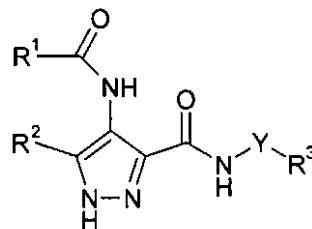
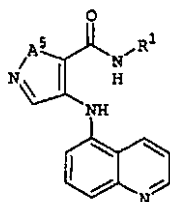
2. Novedad

El examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1, 2 y 39, argumentando que la materia objeto de mismas es similar a los compuestos de la tabla 3g y fórmula VIIIb de la anterioridad D4, particularmente cuando:

- Y es un enlace
- R3 es un grupo carbocíclico de 3-12 carbonos
- X es NR4-A-R1-, en donde R4 es H, A es un enlace y R1 es un grupo carbocíclico de 3 – 12 carbonos
- R2 es H, halo, hidrocarbilo.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que los compuestos estructuralmente más parecidos en D4 (Tabla 2g, página 288) comparados con las nuevas reivindicaciones 1 y 2, son los siguientes:

Table 2g.



R³ es un grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico

#	R ¹	A ⁵
299.	4-chlorophenyl	NH
300.	3,4-dichlorophenyl	NH
301.	4-phenoxyphenyl	NH
302.	4-biphenyl	NH
303.	4-cyclohexylphenyl	NH
304.	3-isoquinolyl	NH
305.	4-chlorophenyl	O
306.	3,4-dichlorophenyl	O
307.	4-phenoxyphenyl	O
308.	4-biphenyl	O
309.	4-cyclohexylphenyl	O
310.	3-isoquinolyl	O

D4

Reivindicaciones 1 y 2

Los compuestos de pirazol de las reivindicaciones 1 y 2 deben ser 3-amino sustituidos. En contraste, los compuestos de pirazol de D4 están 3-sustituidos por un grupo 5-aminoquinolina. Además, los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2 deben tener un sustituyente R³ que es un grupo carbocíclico **no aromático** o un grupo heterocíclico sin sustituir o sustituido por un grupo diferente al fenilo o al isoquinolino. Por su parte, los compuestos de pirazol de D4 tienen en la posición del grupo R³ un grupo carbocíclico **aromático** o un grupo heterocíclico sustituido con fenilo o isoquinolino. En vista de lo anterior, se puede concluir que el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso por sobre lo divulgado en la anterioridad D4.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando lo siguiente:

“Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud en estudio, el cual es proporcionar derivados de pirazol que son inhibidores de proteína quinasa, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D4 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran activos contra el cáncer, debido a que D4 ya enseñaba compuestos muy similares que presentan la misma acción terapéutica.”

Llama particularmente la atención del solicitante la afirmación del examinador respecto a los compuestos de D4, cuando establece que “D4 ya enseñaba compuestos muy similares que presentan la misma acción terapéutica”. Como se explicará más adelante, esta afirmación carece de todo sustento técnico ya que cualquier persona medianamente versada en la materia no tendrá ningún problema en apreciar que las rutas biológicas de los compuestos de D4 son diferentes a las rutas biológicas de los compuestos de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, es aún más sorprendente cuando el examinador concluye que:

“Finalmente no se demuestran propiedades sorprendentes de los compuestos que se reivindican en comparación con los del estado de la técnica, debido a la cercanía estructural de los compuestos que pudieran ser nuevos comparados con los de D4.”

Esta afirmación resulta sorprendente puesto que no existe demostración más contundente de un efecto inesperado y sorprendente que la modificación de la

ruta biológica del compuesto químico en cuestión.

Como se discute en D4 (página 1, líneas 13-24) y en la presente solicitud (página 1, líneas 20 a 26, y página 2, líneas 5 a 9), las proteínas quinasas son una familia muy grande de enzimas las cuales controlan una gran variedad de procesos dentro de una célula.

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad contra CDK y GSK-3 quinasas. Las CDK y GSK-3 quinasas son parte de la familia de serina/treonina quinasas (ver página 2, línea 11, a página 9, línea 8; y página 10, línea 20, a página 13, línea 8). Las CDK quinasas son proteínas del ciclo celular y están involucradas en el control del ciclo celular. Por lo tanto, al inhibir las CDK los compuestos de la presente invención tienen un efecto anti cancerígeno al interferir con el ciclo celular en células cancerosas, ejerciendo así una acción directa sobre los tumores.

Los protocolos experimentales para D4 están dirigidos a minimizar el efecto adverso de la VEGF y a la inhibición de las VEGFR, FGFR y EGFR /también conocido como KDR). La EGFR son proteínas tirosin quinasas /Ver D1, página 2, líneas 23 a 24), una familia de quinasas diferentes a las quinasas a las que se dirigen los compuestos de la solicitud en estudio. La VEGFR es una glucoproteína involucrada en la regulación del crecimiento, la diferenciación del sistema vascular y en la angiogénesis del tumor, o sea el desarrollo de los vasos sanguíneos en los tumores. Por lo tanto, los inhibidores de la VEGFR tienen un efecto anti cancerígeno al inhibir el crecimiento del cáncer mediante la reducción del desarrollo vascular (ver página 2, línea 29, a página 3, línea 16, de D4).

Dado que los compuestos de la presente invención están dirigidos contra una clase completamente diferente de quinasas (las serina treonina quinasas) blanco de los compuestos de D1, se concluye que no sería predecible de ningún modo que los compuestos de la presente solicitud tuvieran tan buena actividad contra las serina treonina quinasas CDK y quinasas GSK. En otras palabras, la actividad de los compuestos de la presente solicitud no era para nada obvia a partir de la divulgación de D4.

Además, los objetivos a los que se dirigen los compuestos de D4 (proteína-tirosina quinasas) tienen propiedades biológicas diferentes a los objetivos a los cuales se dirigen los compuestos de la presente invención (serina/treonina quinasas). Las diferencias sustanciales entre los modos biológicos de acción de los inhibidores de CDK y los inhibidores de VEGFR sustentan aún más la altura inventiva.

Consecuentemente, hay diferencias sustanciales importantes entre los modos

biológicos de acción de los inhibidores CDK como se proporcionan en la presente invención y los inhibidores VEGFR divulgados en D4. Se establece que la actividad de los compuestos de la presente solicitud está dirigida contra las serina treonina quinasas CDK y las GSK quinasas y tal hecho no habría sido predecible de ninguna forma partiendo de los inhibidores de VEGFR de D4. Por lo tanto, la presente solicitud es inventiva.

Por último, deben tenerse en cuenta que la anterioridad D4 no enseña ni sugiere al técnico con habilidad media en la materia que los compuestos allí divulgados puedan modificarse de algún modo para cambiar su actividad biológica de inhibidores de VEGFR a inhibidores de las serina treonina quinasas CDK y las GSK quinasas. Puesto que no hay tal enseñanzas, al solicitante no le queda claro exactamente en que se basa el examinador para afirmar de manera tan categórica que *“una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D4 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran activos contra el cáncer”*.

Ahora bien, como si lo anterior no fuera suficiente, a continuación se procederá a establecer las diferencias estructurales entre los compuestos de D4 y los de la presente solicitud.

La anterioridad D4 enseña 475 ejemplos sintéticos. El anillo del núcleo en estos ejemplos es como sigue:

Ejemplo Nos.	Core ring
Ejemplos 1-218	Piridina
Ejemplos 219-230	Benzazol
Ejemplos 231-236	Pirrol
Ejemplos 237-242	Furano
Ejemplos 243-247	Tiofurano
Ejemplos 248-253	Imidazol
Ejemplos 254-259	Oxazol
Ejemplos 260-264	Tiazol
Ejemplos 265-270	Benzazol
Ejemplos 271-276	Benzofurano
Ejemplos 277-281	Benzotiofurano
Ejemplos 282-287	Imidazol
Ejemplos 288-293	Oxazol
Ejemplos 294-298	Tiazol
Ejemplos 299-304	Pirazol
Ejemplos 305-310	Isoxazol

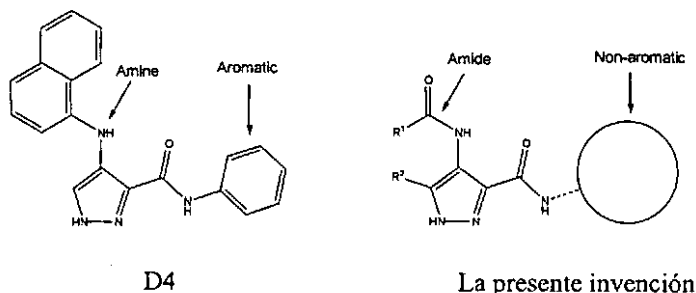
Ejemplos 311-316	Pirazol
Ejemplos 317-322	Isoxazol
Ejemplos 323-475	Piridina

Los compuestos de la reivindicación 1 del capítulo adjunto son pirazoles. Aunque D4 enseña compuestos de pirazol, el anillo es divulgado solo en 12 ejemplos de los 475 de D4., y la enseñanza clara de D4 es que se prefiere el anillo de piridina. Por lo tanto, la persona con habilidad en el arte solo comenzaría con los ejemplos que tienen un anillo de pirazol tras el estudio retrospectivo de la presente solicitud.

Más aún, aunque la persona con habilidad en la materia partiera de los ejemplos 299-304, dicha persona necesitaría hacer **dos** cambios a estos compuestos para llegar a los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2:

- 1- La persona con habilidad en la materia necesitaría cambiar el sustituyente en la posición 3 de un grupo 5-aminoquinolina (o sea, un grupo NHR) a un grupo amido (o sea, un grupo NH(CO)R); y
- 2- La persona con habilidad en la materia necesitaría cambiar R3 de un grupo aromático (fenilo o isoquinolino sustituidos) a un grupo carbocíclico no aromático o un grupo heterocíclico.

Estas diferencias se ilustran a continuación:



El solicitante argumenta que estas diferencias son bastante significativas como para que una persona con habilidad en el arte se viera motivada a realizarlas sin el beneficio de un conocimiento previo de la presente solicitud. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también involucran nivel inventivo por no son obvios estructuralmente a partir de las enseñanzas de D4.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de novedad y altura inventiva respecto a las composiciones farmacéuticas expuestas en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a

la solicitud en estudio.

Por último, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



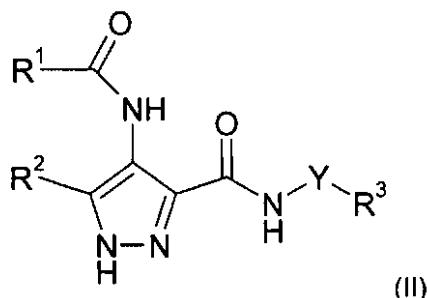
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá.

T.P. 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula (II):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

Y es un enlace o una cadena de alquileo de 1, 2 ó 3 átomos de carbono en longitud;

R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno más grupos R¹⁰ sustituyentes; o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxil, hidrocarbilo C₁₋₄, amino, mono-o di-hidrocarbiloamino C₁₋₄, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R¹⁰ sustituyentes, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO₂;

R² es hidrógeno; halógeno; alcoxi C₁₋₄; o un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C₁₋₄;

R³ es seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R¹⁰ sustituyentes; y

R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidróxi, trifluorometil, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- óxi-hidrocarbiloamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂ NR^c o NR^c SO₂; y R^b se selecciona de hidrogeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxi, halógeno, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono-odi-hidrocarbiloamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo y en donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C₁₋₈ puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;

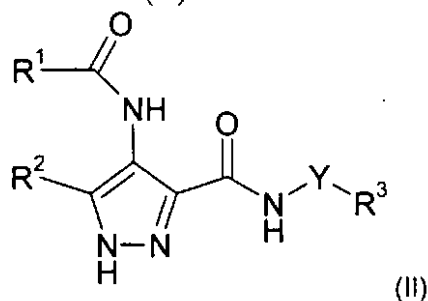
R^c se selecciona de hidrogeno e hidrocarbilo C₁₋₄; y

X¹ es O, S o NR^c, y X² es =O, =S o =NR^c.

Y con la condición de que cuando el grupo sustituyente R^{10} comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar sin sustituir o puede estar sustituido por grupos R^{10} y en donde (a) tales sustituyentes R^{10} adicionales incluyen grupos carbocíclico o heterocíclico, los cuales a su vez no se encuentran sustituidos; o (b) dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan de los grupos dados arriba para la definición de R^{10} ;

Junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la fórmula (II):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;
en donde

Y es un enlace o una cadena de alquileo de 1, 2 ó 3 átomos de carbono en longitud;

R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R^{10} sustituyentes; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxí, hidrocarbilo C_{1-4} , amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4} , y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R^{10} sustituyentes, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO , SO_2 ;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4} ; o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-4} ;

R^3 es seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R^{10} sustituyentes; y

R^{10} se selecciona de halógeno, hidróxi, trifluorometil, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- óxi-hidrocarbiloamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona de hidrogeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno,

ciano, nitro, carbóxi, amino, mono-odi-hidrocarbílamo C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo y en donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;

R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X¹ es O, S o NR^c, y X² es =O, =S o =NR^c.

Y con la condición de que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar sin sustituir o puede estar sustituido por grupos R¹⁰ y en donde (a) tales sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclico o heterocíclico, los cuales a su vez no se encuentran sustituidos; o (b) dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan de los grupos dados arriba para la definición de R¹⁰.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R² es hidrógeno o metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R² es hidrógeno

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 4 en donde Y es un enlace.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en donde Y es una cadena de alqueno que contiene 1 ó 2 átomos de carbono (p. ej., -(CH₂)-).

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en donde R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo (p. ej., 5 a 10 miembros por anillo) en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico esta sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R¹⁰ sustituyentes.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en donde R¹ es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} (p. ej., un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como un grupo hidrocarbilo C_{1-4} hidroxi-sustituido) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidrocarbilo C_{1-4} , amino, mono- o di-hidrocarbílamo C_{1-4} , y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO₂.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R¹ es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} (p. ej., metil o etil, preferiblemente metil) sustituido por

un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo (p. ej., desde 5 a 10 miembros por anillo).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son monocíclicos.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son bicíclicos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 en donde los grupos monocíclicos o bicíclicos son grupos arilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el grupo arilo es un grupo fenilo insustituido.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos heteroarilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el grupo heteroarilo contiene hasta 4 heteroátomos (por ejemplo hasta 3 heteroátomos) seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno y es seleccionado de anillos monocíclicos de 5 miembros, anillos monocíclicos de 6 miembros, grupos bicíclicos formados por anillos fusionados de 5 y 6 miembros y grupos bicíclicos formados por dos anillos fusionado de 6 miembros.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de furanil (p. ej., 2-furanil o 3-furanil), indolil (p. ej., 3-indolil, 6-indolil), 2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxinil (p. ej., 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-il), pirazolil (p. ej., pirazol-5-il), pirazolo [1, 5-a] piridinil (p. ej., pirazolo[1, 5-a] piridin-3-il), oxazolil (p. ej.,), isoxazolil (p. ej., isoxazol-4-il), piridil (p. ej., 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil), quinolinil (p. ej., 2-quinolinil), pirrolil (p. ej., 3-pirrolil), imidazolil y tienil (p. ej., 2-tienil, 3-tienil).

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de piridil, pirrolil, furanil, tienil, imidazolil, oxazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, triazolil, tetrazolil, quinolinil, isoquinolinil, benzfuranil, benztienil, cromanil, tiocromanil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzisoxazol, benzotiazolil y benzisotiazol, isobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolizinil, indolinil, isoindolinil, purinil (p. ej., , adenina, guanina), indazolil, benzodioxolil, cromenil, isocromenil, isocromanil, benzodioxanil, quinolizinil, benzoxazinil, benzodiazinil, piridopiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, naftiridinil y pteridinil.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de indolil, tetrazolil, piridil, triazolil, oxazolil, imidazolil, furanil, tienil, quinolinil, pirrolil y pirazinil.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos no aromáticos.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde los grupos no aromáticos son grupos heterocíclicos (p. ej., son grupos monocíclico) que contiene 1, 2, 3 ó 4 (preferiblemente 1 ó 2) miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de:

- (i) grupos carbocíclicos tal como grupos cicloalquilo monocíclicos insustituídos o sustituidos, por ejemplo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y cicloheptil (particularmente ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil, p. ej., ciclopropil y ciclohexil);
- (ii) grupos heterocíclico monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros tal como morfolino, piperidino (p. ej., 1-piperidinil, 2-piperidinil 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidino (p. ej., 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil y 3-pirrolidinil), pirrolidona, piran (2H-piran o 4H-piran), dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dioxan, tetrahidropiran (p. ej., 4-tetrahidro piranil), imidazolino, imidazolidinona, oxazolino, tiazolino, 2-pirazolino, pirazolidino, piperazino, y N-alquil piperazinos tal como N-metil piperazino;
- (iii) tiomorfolino y su S-óxido y S, S-dióxido (particularmente tiomorfolino); y
- (iv) N-alquil piperidinos tal como N-metil piperidino.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde los grupos heterocíclicos son seleccionados de morfolino, piperidino, pirrolidino, pirrolidona, piran, dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dioxan, tetrahidropiran, imidazolino, imidazolidinona, oxazolino, tiazolino, pirazolino, pirazolidino, piperazino, y N-alquil piperazinos tal como N-metil piperazino, y en particular son seleccionados de piperidino, N-metil piperazino, morfolino y imidazolidinona.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 22 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son sustituidos por uno o más (p. ej., 1 ó 2 ó 3 ó 4) grupos sustituyentes R^{10} seleccionado de halógeno, hidroxil, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NRC, SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12

miembros por anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C (X²), C(X²)X¹ o X¹C (X²) X¹;

R^c es seleccionado de hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde los grupos susituyentes R¹⁰ son seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxilo, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, X³C (X⁴), C(X⁴) X³, X³C (X⁴) X³, S, SO, o SO₂, y R^b es seleccionado de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi y grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo; en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, X³C(X⁴), C(X⁴) X³ o X³C(X⁴)X³; X³ es O o S; y X⁴ es =O o =S.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometil, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace u O, y R^b es seleccionado de hidrógeno y grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno (preferiblemente fluor) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 en donde R¹ es un anillo de fenilo que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes localizados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- ó 6- al rededor del anillo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en donde el grupo fenil es 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2, 5-disustituido, 2,3, 6-trisustituido o 2,4, 6- trisustituido.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en donde el grupo fenil es:

(i) monosustituido en la posición 2-, o disustituido en las posiciones 2-y 3-, o disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y R^a-R^b, donde R^a es O y R^b es alquil C_{1-4} ; o

(ii) monosustituido en la posición 2 con un sustituyente seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de fluor; o disustituido en las posiciones 2- y 5 con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y metoxi.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 28 en donde A es CO y R¹-CO- es seleccionado de los grupos enlistados en la Tabla 1 en la presente, particularmente los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS, y más particularmente los grupos AJ, AX, BQ, BS y BAI, y preferiblemente los grupos AJ y BQ.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 29 en donde R¹ es seleccionado de:

(i) fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (p. ej., 1, 2 o 3) seleccionado de fluor; cloro; hidroxí; grupos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo C₁₋₄; hidrocarbiloxi C₁₋₄; e hidrocarbíl C₁₋₄; en donde el hidrocarbíl C₁₋₄ y los grupos hidrocarbiloxi C₁₋₄ son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxí, fluor, alcoxi C₁₋₂, amino, mono y di-alquilamino C₁₋₄, fenil, halofenil, grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros por anillo, p. ej., 5 o 6 miembros por anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o 2,3-dihidro-benzo[1, 4dioxin; o

(ii) un grupo heteroaril monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o grupo heteroarilo bicíclico que contiene a heteroátomo sencillo seleccionado de O, S y N; los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico sin embargo cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidrocarbiloxi C₁₋₃; e hidrocarbíl C₁₋₃ opcionalmente sustituido por hidroxí, fluor, metoxi o un grupo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N;

(iii) un grupo cicloalquilo sustituido o insustituido que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo; y

(iv) un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; hidroxí; hidrocarbiloxi C₁₋₄; amino; mono-o di-hidrocarbíl-amino C₁₋₄; y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO₂.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 en donde R¹ es seleccionado de grupos sustituyentes (i) donde (i) consiste de fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidroxí; hidrocarbiloxi C₁₋₃; e hidrocarbíl C₁₋₃ en donde el grupo hidrocarbíl C₁₋₃ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxí, fluor, alcoxi C₁₋₂, amino, mono y di-alquilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros por anillo, p. ej., 5 o 6 miembros por anillo) o

grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31 en donde R^1 es seleccionado de los grupos sustituyentes (i), (ii) y (iii).

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31 en donde R^1 es seleccionado del grupo de sustituyentes (i).

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en donde R^1 es un grupo fenil insustituido o un grupo fenil 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,3 disustituido, 2,5 disustituido o 2,6 disustituido o 2,3-dihidro- benzo [1, 4] dioxin, donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno; hidroxil; alcoxi C_{1-3} ; y grupos alquilo C_{1-3} en donde el grupo alquilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido por hidroxil, fluor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di-alquilamino C_{1-4} , o grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 6 miembros por anillo y/o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R^1 es seleccionado de fenil isustituido, 2-fluorofenil, 2-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 2-metilfenil, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-fenil, 3-fluorofenil, 3-metoxifenil, 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-hidroxifenil, 2-fluoro-3-metoxifenil, 2-fluoro-5-metoxifenil, 2-cloro-6-Metoxifenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil; y es opcionalmente además seleccionado de 5-fluoro-2-metoxifenil.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R^1 es seleccionado de 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 36 en donde R^3 es seleccionado de grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los grupos R^3 no aromáticos son seleccionados de grupos cicloalquil, oxa-cicloalquil, aza-cicloalquil, diaza-cicloalquil, dioxo-cicloalquil y aza-oxa-cicloalquil, y opcionalmente también de grupos azabicycloalquil C_{7-10} , en donde los grupos no aromáticos son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos sustituyentes R^1 o R^{10a} como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos sustituidos e insustituidos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, morfolino, tetrahydrofuran, piperidino y pirrolidino.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, tetrahydrofuran, piperidino y pirrolidino.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son sustituidos por 1, 2 o 3 (típicamente 1 o 2, p. ej., 1) sustituyentes seleccionados de:

- halógeno (p. ej., fluor y cloro)
- alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi y etoxi) opcionalmente sustituido por uno o sustituyentes seleccionado de halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-2} y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-4} , amino, alquilsulfonilamino C_{1-4} , grupos cicloalquilo de 3 a 6 miembros (p. ej., ciclopropil), fenil (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, metil, metoxi y amino) y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- hidroxil;
- amino, mono- alquilamino C_{1-4} , di- alquilamino C_{1-4} , benciloxicarbonilamino y alcoxicarbonilamino C_{1-4} ;
- Carboxi y alcoxicarboni C_{1-4} ;
- alquilaminosulfonil C_{1-4} y alquilsulfonilamino C_{1-4} ;
- alquilsulfonil C_{1-4} ;
- un grupo O-Het^s o NH-Het^s donde Hets es un anillo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- oxo; y

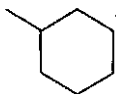
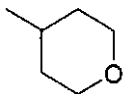
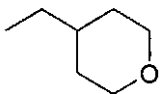
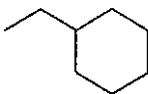
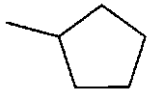
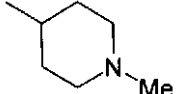
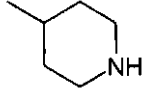
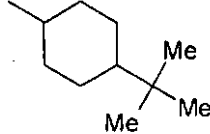
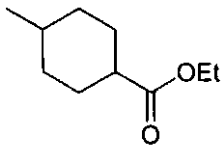
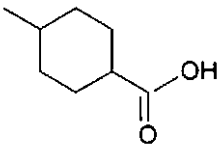
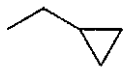
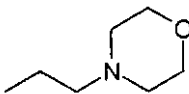
- anillos arilo y heteroalo de seis miembros que contienen hasta dos nitrógenos miembros por anillo y siendo opcionalmente sustituidos por uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, metil y metoxi.

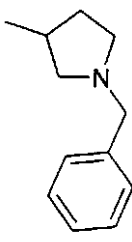
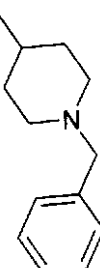
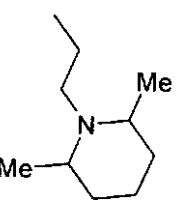
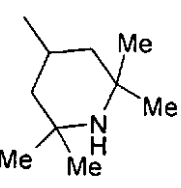
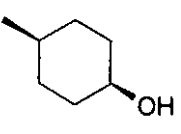
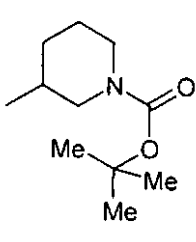
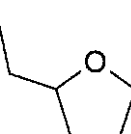
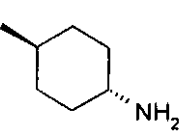
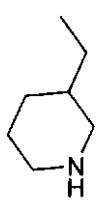
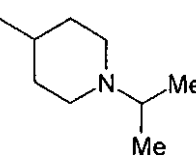
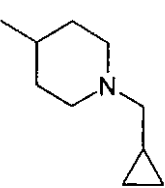
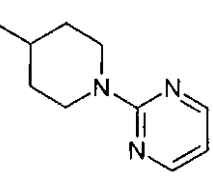
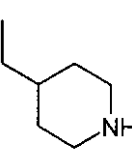
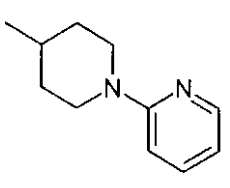
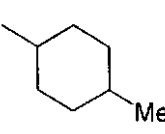
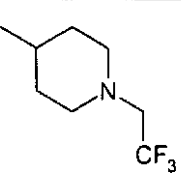
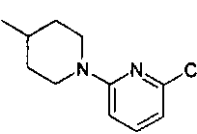
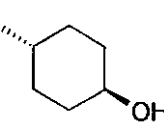
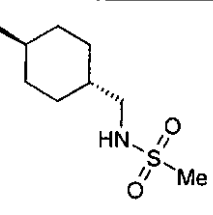
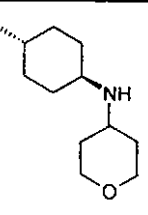
42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 41 en donde R^3 es seleccionado de:

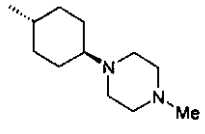
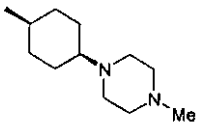
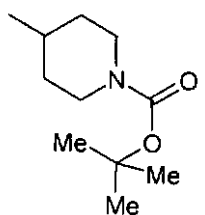
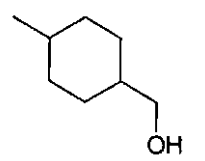
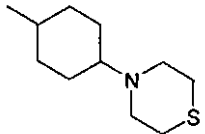
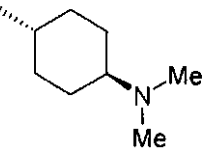
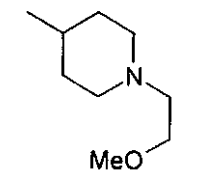
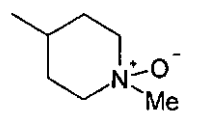
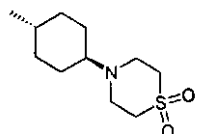
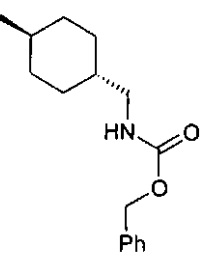
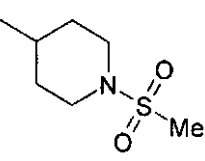
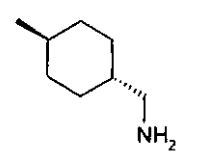
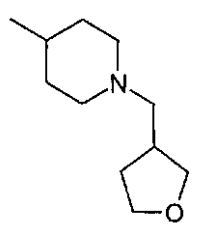
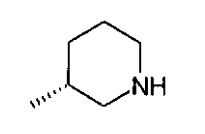
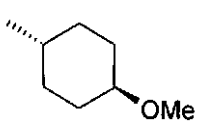
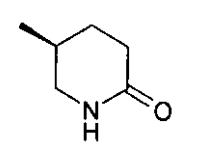
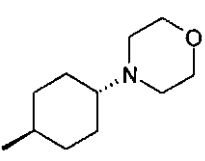
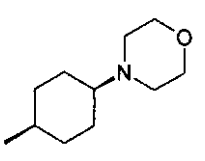
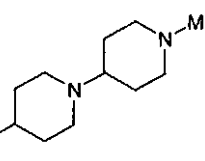
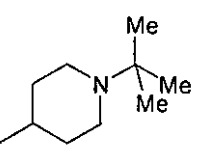
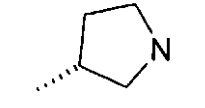
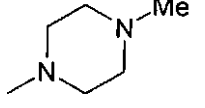
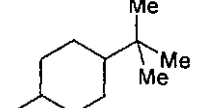
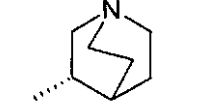
- grupos cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^1 o R^{10a} ;
- anillos heterocíclicos saturados de cinco miembros que contienen 1 heteroátomo de anillo seleccionado de O, N y S y que es opcionalmente sustituido por un grupo oxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a} ; anillos heterocíclicos saturados de seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N y S y que es opcionalmente sustituido por un grupo oxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a} ;
- grupos mono-azabicycloalquil y diazabicycloalquil cada uno teniendo 7 a 9 miembros por anillo y que es opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a} .

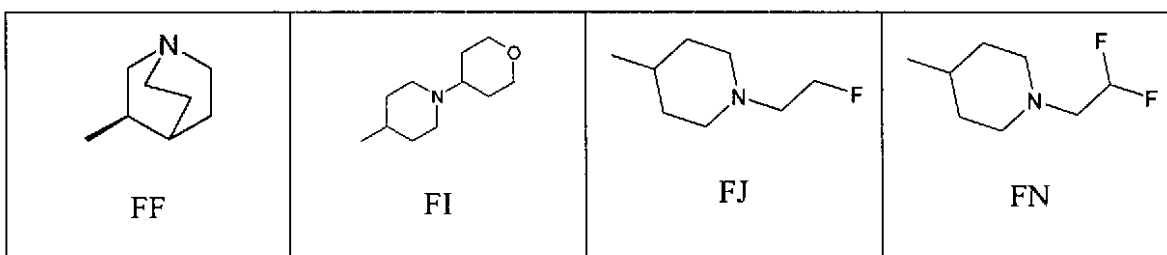
43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42 en donde el grupo $Y-R^3$ es seleccionado de los grupos establecidos en la Tabla 2 a continuación:

1. Table 2 below:

 CD	 CE	 CF	 CG
 CK	 CL	 CM	 CN
 CR	 CS	 CT	 CW

 CX	 CY	 CZ	 DA
 DH	 DJ	 DL	 DN
 DP	 DS	 DV	 DW
 DX	 DY	 DZ	 EA
 EB	 EC	 ED	 EE

 EF	 EG	 EH	 EI
 EJ	 EK	 EL	 EM
 EN	 EO	 EP	 EQ
 ER	 ES	 ET	 EU
 EX	 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD	 FE



44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 en donde el grupo y-R³ es seleccionado de los grupos CL, CM, ES, ET y FC establecidos en la Tabla 2, preferiblemente los grupos CL, CM y ES, y más preferiblemente CL y CM.

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 44 en donde, R¹ es un grupo R^{1a}(V)_n- donde :

n es 0 ó 1 ;

V es seleccionado de CH₂, CH₂CH₂ y SO₂CH₂ ; y

R^{1a} es un grupo carbocíclico o heterocíclico seleccionado de seleccionado de fenil;

anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta 4 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O y S; anillos heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos nitrógeno miembros por anillo;

anillos heterocíclicos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO₂ ;

grupos cicloalquil C₃₋₆; indol; y quinolino;

en donde cada uno de los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R^{1a} pueden ser opcionalmente sustituidoa por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros carbocíclicos y heterocíclicos que contienen hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO₂ ; hidroxi; amino; oxo; mono- alquilamino C₁₋₄; di-alquilamino C₁₋₄; fluor; cloro; nitro; alquil C₁₋₄- (O)_q- en donde q es 0 ó 1 y la parte alquil C₁₋₄ es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxi, alcoxi C₁₋₂ o un grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático saturado de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO₂; fenil y -alquylene C₁₋₂dioxi.

46. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 45 en donde Y es un enlace, CH₂, CH₂CH₂ o CH₂CH (CH₃).

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 46 en donde A es un enlace y R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo.

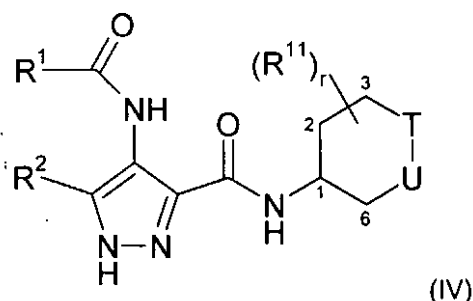
48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 47 en donde R² es hidrógeno, halógeno, metoxi, o grupo hidrocarbilo C₁₋₃ (p. ej., un grupo hidrocarbilo C₁₋₂) opcionalmente sustituido por fluor, hidroxil o metoxi.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 48 en donde :

(i) R^2 es diferente a butilterciario;y/o

(v) R^3 es diferente a un grupo bicíclico que comprende anillos de cinco y seis miembros, fusionado y que contiene desde 2 a 4 nitrógenos miembros por anillo.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula (IV):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^1 y R^2 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; un segundo enlace opcional puede estar presente entre los átomos de carbono numerados 1 y 2;

uno de U y T es seleccionado de CH_2 , CHR^{13} , $CR^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_t$; y el otro de U y T es seleccionado de NR^{14} , O, CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; t es 0, 1 2,

R^{11} es seleccionado de hidrógeno, halógeno (particularmente fluor), alquil C_{1-3} (p. ej., metil) y alcoxi C_{1-3} (p. ej., Metoxi);

R^{13} es seleccionado de hidrógeno, NHR^{14} , NOH , NOR^{14} y R^a-R^b ;

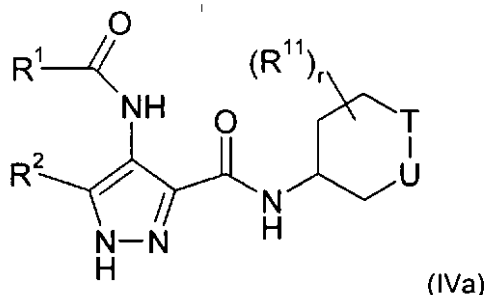
R^{14} es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b ;

R^d es seleccionado de un enlace, CO, C (X^2) X^1 , SO_2 y SO_2NR^c ;

R^a , R^b y R^c son como se definieron anteriormente; y

R^{15} es seleccionado de hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclicos de 5 o 6 miembros, con la condición de que U y T no pueden ser O simultáneamente.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 que tiene la fórmula (IVa) :



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde uno de U y T es seleccionado de CH_2 , CHR^{13} , $\text{CR}^{11}\text{R}^{13}$, NR^{14} , N(O)R^{15} , O y S(O) ; y el otro de U y T es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $\text{C(R}^{11})_2$, y C=O ; r es 0, 1 ó 2; t es 0, 1 ó 2;

R^{11} es seleccionado de hidrógeno y alquil C_{1-3} ;

R^{13} es seleccionado de hidrógeno y $\text{R}^a\text{-R}^b$;

R^{14} es seleccionado de hidrógeno y $\text{R}^d\text{-R}^b$;

R^d es seleccionado de un enlace, CO, C (X^2) X^1 , SO_2 y SO_2NR^c ;

R^{15} es seleccionado de hidrocarbilo saturado C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclicos de 5 ó 6 miembros; y R^1 , R^2 , R^a , R^b y R^c son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 en donde T es seleccionado de CH_2 , CHR^{13} , $\text{CH}^{11}\text{R}^{13}$, NR^{14} , N(O)R^{15} O y S(O) .

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 o 52 en donde U es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $\text{C(R}^{11})_2$, y C=O .

54. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y metil (preferiblemente hidrógeno).

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 54 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno y $\text{R}^a\text{-R}^b$ en donde R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo; e hidrocarbilo C_{1-4} (más preferiblemente grupos acíclicos saturados C_{1-4}) opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4} , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 3 a 6 miembros por anillo) y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-4} pueden ser reemplazados por O, S, SO , SO_2 , NRC , $\text{X}^1\text{C(X}^2)$, $\text{C(X}^2)\text{X}^1$;

R^c es seleccionado de hidrógeno y Hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es $=\text{O}$, $=\text{S}$ o $=\text{NRC}$.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; ciano; amino; mono-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; di-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros; hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 5- ó 6- miembros.

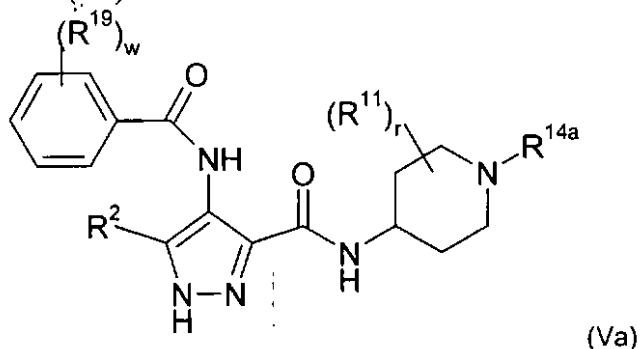
57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 56 en donde R^{13} es seleccionado de hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-2} (p. ej., metilamino) alquil C_{1-4} (p. ej., metil, etil, propil y butil), alcoxi C_{1-2} (p. ej., metoxi), C_{1-2} alquilsulfonamido

C_{1-2} (p. ej., metansulfonamido), hidroxilalquil C_{1-2} (p. ej., hidroximetil), alcoxialquil C_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), carboxi, alcoxycarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxycarbonil) y aminalquil C_{1-2} (p. ej., aminometil).

58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 57 en donde R^{14} es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b donde R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo; e hidrocarbilo C_{1-4} (más preferiblemente grupos acíclicos C_{1-4} saturados) opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, oxo, halógeno, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4} , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 3 a 6 miembros por anillo) y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-4} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$; R^c es seleccionado de hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y X^2 es =O, =S ó = NR^c .

59. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58 en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, alfil C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil, 2,2,2-trifluoroetil y tetrahydrofuranmetil), ciclopropilmetil. Piridil sustituido o insustituidoalquil C_{1-2} (p. ej., 2-piridilmetil), fenil sustituido o insustituidoalquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxycarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxycarbonil y t-butiloxycarbonil), fenil sustituido o insustituidoalcoxycarbonil C_{1-2} (p. ej., benciloxycarbonil), grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituidos o insustituidos tal como piridil (p. ej., 2-piridil y 6-cloro-2-piridil) y pirimidinil (por ejemplo 2-pirimidinil), alcoxialquil C_{1-2} alquil C_{1-2} (p. ej., metoximetil y metoxietil) y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil).

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 59 que tiene la fórmula (Va):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^{14a} es seleccionado de hidrógeno, alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil y 2,2,2-trifluoroetil), ciclopropilmetil, fenilalquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxycarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxycarbonil y t-butiloxycarbonil), fenilalcoxycarbonil C_{1-2} (p. ej., benciloxycarbonil), alcoxialquil C_{1-2} alquil C_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil), en donde las partes de fenilo cuando

están presentes son opcionalmente sustituidas por uno a tres sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} , y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} ;

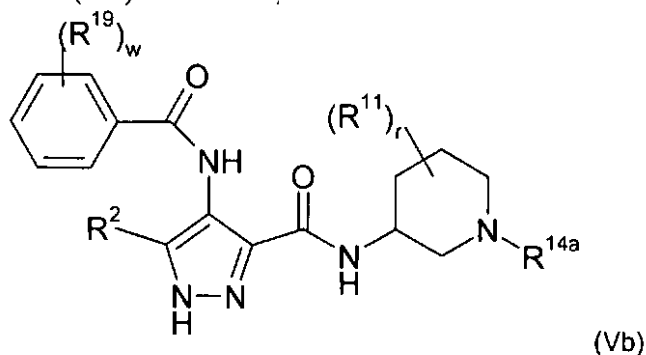
w es 0, 1, 2 ó 3 ;

R^2 es hidrógeno o metil, más preferiblemente hidrógeno;

R^{11} y r son como se definieron en la reivindicación 65; y

R^{19} es seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcox C_{1-2} ; y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} .

61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 59 que tiene la fórmula (Vb) :



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^{14a} es seleccionado de hidrógeno, alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil y 2,2, 2-trifluoroetil), ciclopropilmetil, fenil-alquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxycarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxycarbonil y t-butiloxycarbonil), fenil-alcoxycarbonil C_{1-2} (p. ej., benciloxycarbonil), -alcoxi C_{1-2} -alquil C_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil), en donde las partes de fenilo cuando están presentes son opcionalmente sustituidas por uno a tres sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} , y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} ;

w es 0, 1, 2 ó 3 ;

R^2 es hidrógeno o metil, más preferiblemente hidrógeno;

R^{11} y r son como se definieron anteriormente; y

R^{19} es seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} ; y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2} .

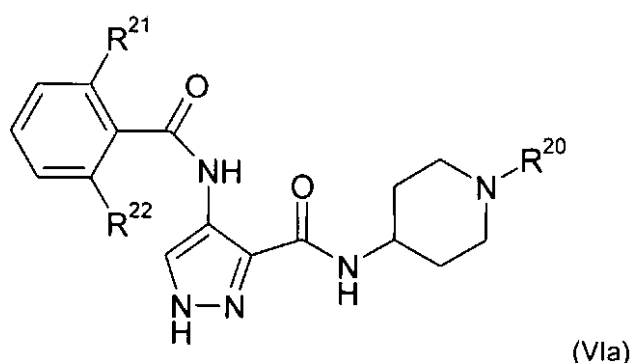
62. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60 o la reivindicación 61 en donde w es 0 o w es 1,2 ó 3 y el anillo de fenil es 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6- disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido 2,5-disustituido, 2,3, 6- trisustituido o 2,4, 6-trisustituido.

63. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62 en donde el anillo fenil es disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y Metoxi.

64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 63 en donde R^{11} es hidrógeno.

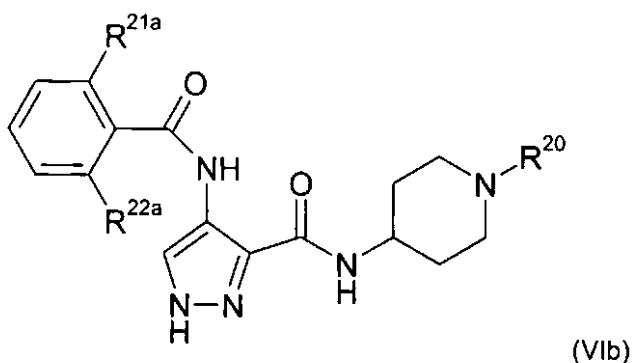
65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 64 en donde R^{14a} es hidrógeno o metil.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60 de la fórmula (VIa):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;
 en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil;
 R^{21} es seleccionado de fluor y cloro; y
 R^{22} es seleccionado de fluor, cloro y Metoxi; o
 Uno de R^{21} y R^{22} es hidrógeno y el otro es seleccionado de cloro, Metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y benciloxi.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 66 de la fórmula (VIb):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;
 en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil ;
 R^{21a} es seleccionado de fluor y cloro; y
 R^{22a} es seleccionado de fluor, cloro y Metoxi.

68. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 67 seleccionado de:
 piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico;
 (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico;

piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico; y

piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-fluoro-6-Metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico;

o sales de los mismos.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 el cual es piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

70. Un compuesto de la fórmula (Ib) en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 67 con la condición que:

(a-i) cuando A es un enlace y Y-R³ es un alquilo o cicloalquilo, entonces R¹ es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) R¹ y R³ son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo maleimido en donde el grupo maleimido tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-iii) R¹ es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) R¹ y R³ son cada uno diferente a una parte que contiene un grupo ciclobuten-1,2-diona en donde el grupo ciclobuten-1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos en las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-v) R³ es diferente a una parte que contiene un grupo 2-piridil o 2-pirimidinil 4-monosustituido o 4,5-disustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-monosustituido o 5,6-disustituido; y/o

(a-vi) R¹ y R³ son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo pirazol-3-ilamina sustituido o insustituido enlazado a un grupo piridino, diazino o triazino sustituido o insustituido; y/o

(a-vii) cuando Y-R³ es un grupo alquilo o cicloalquilo, entonces R¹ es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolinil, tetrahydrocromanil o tetrahydrotiocromanil sustituido o insustituido; y/o

(a-ix) R³ es diferente a una parte que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahydro-7-metil- ciclopropa [c]pirrolo[3,2,e]indol-4- (5H)-ona; y/o

(b-i) R³ es diferente a un grupo azabicyclo puenteado y/o

(b-v) cuando R¹ o R³ contiene una parte en la cual un anillo heterocíclico que tiene un miembro de anillo S(=O)₂ está fusionado a un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es diferente a un anillo de benceno sustituido o insustituido; y/o

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 70 en donde la fórmula (Ib) está sometida a todas las condiciones (a-i) a (a-vi) y (b-i) a (b-v).

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 71 en donde el compuesto está en la forma de una sal.

73. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1, con la condición de que:

(a-i) cuando A es un enlace y Y-R³ es un alquilo o cicloalquilo, entonces R¹ es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) R¹ y R³ son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo maleimido en donde el grupo maleimido tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-iii) R¹ es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) R¹ y R³ son cada uno diferente a una parte que contiene un grupo ciclobuten-1,2-diona en donde el grupo ciclobuten-1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos en las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-v) R³ es diferente a una parte que contiene un grupo 2-piridil o 2-pirimidinil 4-monosustituido o 4,5-disustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-monosustituido o 5,6-disustituido; y/o

(a-vi) R¹ y R³ son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo pirazol-3-ilamina sustituido o insustituido enlazado a un grupo piridino, diazino o triazino sustituido o insustituido; y/o

(a-vii) cuando A es C=O y Y-R³ es un grupo alquilo o cicloalquilo, entonces R¹ es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolinil, tetrahydrocromanil o tetrahydrotiocromanil sustituido o insustituido; y/o

(a-ix) R³ es diferente a una parte que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahydro-7-metil- ciclopropa [c]pirrolo[3,2,e]indol-4- (5H)-ona; y/o

(a-x) cuando Y es un enlace, R³ es hidrógeno y R¹ es un grupo fenil sustituido, cada sustituyente sobre el grupo fenilo es diferente a un grupo CH₂-P(O)R^xR^y donde R^x y R^y son cada uno seleccionados de grupos alcoxi y fenil; y/o

(a-xi) R¹-(C=)-NH- es diferente a 4-(tert-butiloxycarbonilamino)-3-metilimidazol-2- ilcarbonilamino; y/o

(b-i) R³ es diferente a un grupo azabicyclo puenteado y/o

(b-v) cuando R¹ o R³ contiene una parte en la cual un anillo heterocíclico que tiene un miembro de anillo S(=O)₂ está fusionado a un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es diferente a un anillo de benceno sustituido o insustituido; y/o

74. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73 para su uso en medicina.

75. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por la cinasa dependiente de ciclina.

76. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73 para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

77. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 76 en donde el cáncer se selecciona de carcinoma de la vejiga, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cerviz, tiroide, próstata, o piel; un tumor hematopoyético o linaje linfoide; un tumor hematopoyético o linaje mieloide; cáncer folicular de la tiroides; un tumor de origen mesencimal, un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodema pigmentosum; queratocantoma; cáncer folicular de la tiroides; o sarcoma de Kaposi.

78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 77 en donde el tumor hematopoyético o linaje linfoide es leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfomas diferentes al de Hodgkin, linfoma de célula pilosa, o linfoma de Burkett.

79. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 77 en donde el cáncer es un cáncer seleccionado de cáncer de seno, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso, y carcinomas de las células no pequeñas de los pulmones.

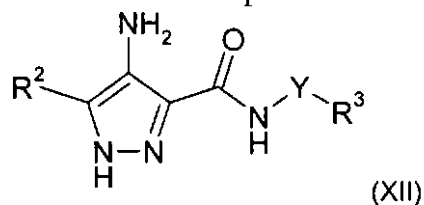
80. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73 y un portador farmacéuticamente aceptable.

81. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 80 la cual es apropiada para administración intravenosa.

82. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 80 la cual es apropiada para administración por inyección o infusión.

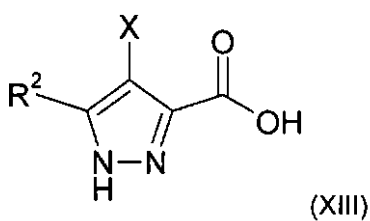
83. Un proceso para la preparación de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73, dicho proceso comprende;

(i) la reacción de un ácido carboxílico de la fórmula $R^1\text{-CO}_2\text{H}$ o un derivado activado del mismo con un 4-amino-pirazol de la fórmula (XII):



en donde Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 72; o

(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):



con un compuesto de la fórmula R³-Y-NH₂ donde R² y R³ son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73, y en donde X es R¹-C(O)-NH-.

84. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 73 para uso como un agente antifúngico.