

461 421

Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-017702-00007-0000

Fecha: 2009-12-09 15:13:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

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. 8750 notificado por fijación en lista el 41 de julio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2501, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 06 de octubre de 2009, 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 con el cual se subsanan las objeciones presentadas a la patentabilidad de la solicitud..

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones a la patentabilidad

El examinador objeta la patentabilidad de las reivindicaciones 98-102, 104-107, 109, 110 y 114 por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento. Con el fin de subsanar dicha objeción, el solicitante modifica la reivindicación 1 y elimina las demás reivindicaciones..

3. Reivindicaciones de uso

El examinador objeta las reivindicaciones 1-3, 89, 90, 94, 95, 103 y 105 por tratarse de reivindicaciones de uso. Por tal motivo, el nuevo capítulo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

reivindicatorio adjunto no contiene tales reivindicaciones y la reivindicación 1 ha sido modificada.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de los compuestos de la presente solicitud a la luz de las anterioridades D1 a D3, argumentando que "[...] una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar cualquiera de los documentos citados, especialmente D3 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran inhibidores de proteína kinasa(sp)." Al respecto el solicitante quisiera anotar lo siguiente.

En primer lugar, la vasta mayoría de los ejemplos de D1 son compuestos donde los sustituyentes 3- y 4-pirazol juntos forman un anillo fusionado, en otras palabras un indazol. Por lo tanto, las enseñanzas de este documento se alejan de los compuestos de la presente solicitud donde los sustituyentes 3- y 4- son diferentes. Así mismo, la anterioridad no proporciona ningún dato que confirme que los compuestos allí divulgados posean actividad sobre el CDK2, por lo tanto no es claro como el técnico con habilidad ordinaria en la materia podría realizar las sustituciones esperando que los compuestos resultantes tuvieran la actividad reclamada, como lo afirma de manera categórica el examinador.

En segundo lugar, la anterioridad D2 comprende un sustituyente Sp el cual comprende grupos separadores que consisten de un anillo heteroatómico de cinco miembros donde A y Qr2 están unidos a dicho Sp en posiciones no adyacentes. Esto es diferente a la presente solicitud donde los grupos se encuentran en posiciones adyacentes. La fórmula no indica una sustitución doble 3,4- sobre el anillo de 1H-pirazol

En tercer lugar, los compuestos de la anterioridad D3 presentan grupos en la posición 4 que son sustancialmente diferentes a los de la presente solicitud. De igual manera, nada en d2 demuestra que dichos compuestos tengan la misma actividad que los de la solicitud ene Studio. Por lo que la afirmación del examinador respecto a la expectativa del técnico con habilidad ordinaria en la materia de que, tras realizar las sustituciones correspondientes, los compuestos tengan la misma actividad carece de fundamento y es, a todas luces, una conclusión de un análisis retrospectivo de la solicitud.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, para cualquier técnico con habilidad ordinaria habría sido claro a simple vista que las diferencias entre los compuestos de la presente solicitud son lo suficientemente significativas como para ser poco obvias. No es claro exactamente de que manera o porque motivos dicho técnico realizar las sustituciones necesarias con alguna expectativa

463 465

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

de que los compuestos resultantes tuvieran la actividad reclamada.

Es particularmente notoria la afirmación hecha por el examinador respecto a la actividad de los compuestos de la presente solicitud ya que la misma solo sería obvia a partir de un análisis retrospectivo de la solicitud. Ninguno de los documentos del arte previo enseña o sugiere llevar a cabo las sustituciones que para el examinador resultan obvias, menos aún que los alguno de los compuestos de D1 – D3 posean la actividad reclamada.

Por último, al solicitante no le resulta claro exactamente de que manera puede el técnico con habilidad ordinaria en la materia derivar que modificar las moléculas del arte previo derivaría en un cambio en la actividad biológica de las mismas. De igual manera, es evidente que las afirmaciones del examinador carecen de sustento ya que ningún documento citado enseña o sugiere agregar un sustituyente X en la posición 4 del anillo de pirazol, sustituyente definido como R¹-ANR⁴ de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 del capítulo adjunto. Por todas las razones expuesta, el claro que el examinador llevó a cabo un análisis retrospectivo de la solicitud, razón por la cual puede aseverar sin evidencia alguna que “[...] una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar cualquiera de los documentos citados, especialmente D3 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran inhibidores de proteína kinasa(sp).”

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 claridad, patentabilidad y altura inventiva respecto al proceso expuesto 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*

264
464

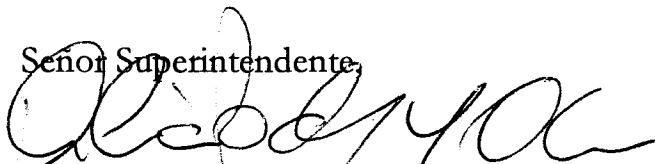
Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

4

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 RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

465
485

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE No. 06.017.702**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE ASTEX
THERAPEUTICS LIMITED

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

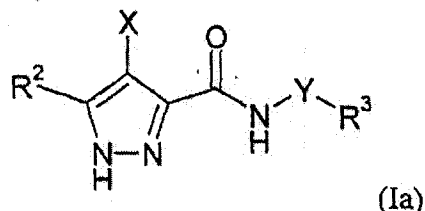
Acepto sustitución


DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20.824

2466
4/6/88

REIVINDICACIONES

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



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

en donde

X es un grupo R^1 -A-NR⁴-;

A es un enlace, C=O, NR⁸(C=O) u O(C=O) en donde R⁸ es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

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 o más grupos R¹⁰ sustituyentes; o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxilo, hidrocarbilo, 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, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

R³ es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclicos y 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

R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄.

R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidróxilo, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, 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 hidróxilo, óxido, halógeno, ciano, nitro, carboxi, 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.

467 467

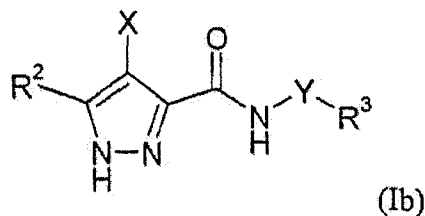
R^c se selecciona de hidrogeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c , y X^2 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 (Ib):



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

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4 ;

A es un enlace, $C=O$, $NR^g(C=O)$ ú $O(C=O)$ en donde R^g es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxi C_{1-4} ;

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, hidrocarbiloxi 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 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^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4} .

R^{10} se selecciona de halógeno, hidroxí, trifluorometil, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- óxi-hidrocarbiloamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un

464 464

enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, 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, óxo, halógeno, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono-odi-hidrocarbilarmino 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, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

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 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 A es C=O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde R⁴ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en donde R² es hidrógeno o metil, preferiblemente hidrógeno.

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

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

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 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.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en donde R¹ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ (p. ej., un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tal como un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ hidroxi-sustituido) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxil, hidrocarbilo C₁₋₄, amino, mono-o di-hidrocarbilarmino C₁₋₄, 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.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R¹ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ (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).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son monocíclicos.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son bicíclicos.

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

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

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos heteroarilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 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.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 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).

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 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, indolizininil, indolinil, isoindolinil, purinil (p. ej., , adenina, guanina), indazolil,

470
~~470~~

benzodioxolil, cromenil, isocromenil, isocromanil, benzodioxanil, quinolizininil, benzoxazinil, benzodiazininil, piridopiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, naftiridinil y pteridinil.

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

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos no aromáticos.

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

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 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 heterocíclicos 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, tetrahydrofuran, 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.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en donde los grupos heterocíclicos son seleccionados de morfolino, piperidino, pirrolidino, pirrolidona, piran, dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol, tetrahydrofuran, 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.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 23 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, carboxil, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino

471 471

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-hidrocarbamilamino 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, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

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

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o =NR.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde los grupos sustituyentes R^{10} 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, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, $X^3C(X^4)X^3$, S, SO, o SO_2 , 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, SO_2 , $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$ o $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O o S; y X^4 es =O o =S.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 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.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26 en donde R^1 es un anillo de fenil que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes localizados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- ó 6- al rededor del anillo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 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.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 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 alquilo C_{1-4} ; o

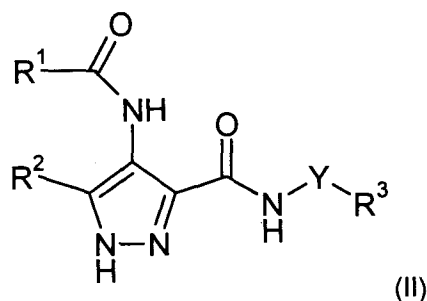
(ii) monosustituido en la posición 2 con un sustituyente seleccionado de fluor: cloro: alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de

472 472

fluor; o disustituido en las posiciones 2- y 5 con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y metoxi.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 29 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.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula (II):



en donde R¹, R², R³ y Y son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 30.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 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; hidrox; 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 hidrocarbilo C₁₋₄; en donde el hidrocarbilo C₁₋₄ y los grupos hidrocarbiloxi C₁₋₄ son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes escogidos de hidrox, 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, 4]dioxin; 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 hidrocarbilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por hidrox, 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 C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; hidroxi; hidrocarbiloxi 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, 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 SO_2 .

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en donde R^1 es seleccionado de grupos susitituyentes (i) donde (i) consiste de fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidroxi; hidrocarbiloxi C_{1-3} ; e hidrocarbilo C_{1-3} en donde el grupo hidrocarbilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxi, fluor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di- alquilamino C_{1-4} , 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.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 o la reivindicación 33 en donde R^1 es seleccionado de los grupos susitituyentes (i), (ii) y (iii).

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 o la reivindicación 33 en donde R^1 es seleccionado del grupo de sustituyentes (i).

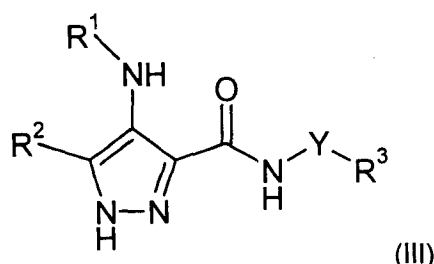
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R^1 un grupo fenil insustituido o un grupo fenil 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,3 disustituido, 2,5 disustituido o 2,6 disustituido o 2,3-dihidro- benzo [1, 4] dioxin, donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno; hidroxi; alcoxi C_{1-3} ; y grupos alquilo C_{1-3} en donde el grupo alquilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido por hidroxi, 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.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 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.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en donde R^1 es seleccionado de 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil.

474
474

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula (III) :



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Y son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 38.

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 39 en donde R^3 es seleccionado de grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R^3 es un grupo arilo o heteroarilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde R^3 es un grupo fenilo insustituido o sustituido.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde R^3 es un grupo piridil insustituido o sustituido.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más grupos R^{10} como se definió en la reivindicación 24.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxilo, trifluorometil, ciano, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 (típicamente 5 o 6) miembros por anillo, y 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 es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 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-hidrocarbamilamino C_{1-4} , un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 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, SO_2 , NR, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 en donde uno o más sustituyentes son seleccionados del grupo R^{10} que consiste de halógeno; hidroxilo; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos miembros por anillo

475
JAF

seleccionados de O, N y S; y a grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, CO_2 , SO_2 , NH, SO_2NH o $NHSO_2$; y R^b es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y un hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, amino, mono- o di-hidrocarbilo amino C_{1-4} , un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y en donde uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-6} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2 o NH.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 en donde los sustituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $C(X^2)X^1$, y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupo heterocíclico que tiene 3-7 miembros por anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxilo, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4} , y grupos heterocíclicos que tienen 3-7 miembros por anillo.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47 en donde los grupos sustituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, especialmente fluor, alcoxi C_{1-3} tal como metoxi, e hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por fluor, hidroxilo (p. ej., hidroximetil), alcoxi C_{1-2} o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros tal como piperidino, morfolino, piperazino y N-metilpiperazino.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 48 en donde el grupo anillo o heteroanillo es sustituido por 1 o 2 sustituyentes (p. ej., 1 sustituyente).

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R^3 es seleccionado de grupos no aromáticos.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 en donde los grupos 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.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos sustituidos e insustituidos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, morfolino, tetrahidrofuran, piperidino y pirrolidino.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, tetrahydrofuran, piperidino y pirrolidino.

54. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 53 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 alcoxicarbonil 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

- 477
477
- 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.

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 54 en donde R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} seleccionado de fenil; cicloalquil C_{3-6} ; anillos heterocíclico no aromáticos saturados de cinco o seis miembros que contienen hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N, O, S y SO_2 ; anillos heteroarilo de seis miembros que contienen uno, dos o tres nitrógenos miembros por anillo; y anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta tres heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N, O y S;

en donde cada grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} es opcionalmente sustituido por hasta cuatro, preferiblemente hasta tres, y más preferiblemente hasta dos (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados de amino; hidroxil; oxo; fluor; cloro; alquil C_{1-4} -(O) $_q$ en donde q es 0 o 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxil o alcoxi C_{1-2} ; mono-alquilamino C_{1-4} ; di-alquilamino C_{1-4} ; alcóxicarbonil C_{1-4} ; carboxil; un grupo R^e - R^{16} donde R^e es un enlace o una cadena dealquilenos C_{1-3} y R^{16} es seleccionado de alquilsulfonil C_{1-4} ; alquilaminosulfonil C_{1-4} ; alquilsulfonilamino C_{1-4} ; amino; mono- alquilamino C_{1-4} ; di-alquilamino C_{1-4} ; -hidrocarbiloalcoxicarbonilamino C_{1-7} ; grupos aromáticos de seis miembros que contienen hasta tres nitrógenos miembros por anillo; cicloalquil C_{3-6} ; grupos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros heterocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos miembros por anillo seleccionado de N, O, S y SO_2 , el grupo R^{16} cuando un grupo no aromático saturado es opcionalmente sustituido por uno o más grupos metil, y el grupo R^{16} cuando es aromático es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluor, cloro, hidroxil, alcoxi C_{1-2} y alquil C_{1-2} .

56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 55 en donde R^3 es seleccionado de:

- grupos aril monocíclicos opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej. 1) sustituyentes R^1 o R^{10a} ;
- 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} ;
- anillos heteroarilo de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N y S y que es

478 478

opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a} ;

- anillos heteroarilo de seis miembros que contienen 1 o 2 nitrógeno miembros por anillo (preferiblemente 1 nitrógeno miembro por anillo) y que es opcionalmente sustituido 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} .

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 56 en donde el grupo $Y-R^3$ es seleccionado de los grupos establecidos en la Tabla 2 en la presente.

58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57 en donde el grupo $Y-R^3$ es seleccionado de los grupos CL, CM, ES, ET, FC, FG y FH establecidos en la Tabla 2 en la presente, preferiblemente los grupos CL, CM y ES, y más preferiblemente CL y CM.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 59 en donde, R^1 es un grupo $R^{1a}(V)_n$ - donde :

n es 0 ó 1 ;

V es seleccionado de CH_2 , CH_2CH_2 y SO_2CH_2 ; 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 SO_2 ;

grupos cicloalquil C_{3-6} ; indol; y quinolino;

en donde cada uno de los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R^{1a} pueden ser opcionalmente sustituido 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 SO_2 ; hidroxi; amino; oxo; mono- alquilamino C_{1-4} ; di- alquilamino C_{1-4} ; fluor; cloro; nitro; alquil C_{1-4} - $(O)_q$ - en donde q es 0 ó 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxi, alcoxi C_{1-2} 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 SO_2 ; fenil y -alquylene C_{1-2} dioxi.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 59 en donde Y es un enlace, CH_2 , CH_2CH_2 o $CH_2CH(CH_3)$.

479 479

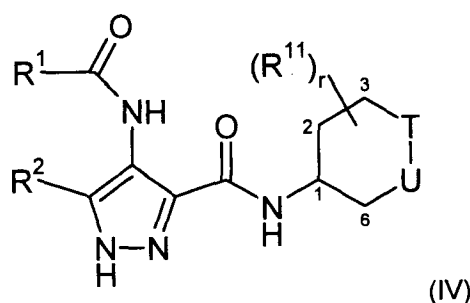
61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 60 en donde A es un enlace y R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 61 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.

63. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 62 en donde :

- (i) ni R¹ ni R³ contiene un grupo tetrazole sustituido; y/o
- (ii) Y-R³ es diferente a un grupo pirimidinil sustituido o insustituido; y/o
- (iii) X y R³ son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo fusionado benzo bicíclico en donde el anillo de benceno del grupo benzo-fusionado tiene un grupo cíclico adicional unido por un enlace sencillo ahí; y/o
- (iv) R² es diferente a butil terciario; y/o
- (v) cuando A es un enlace y R¹ es un grupo alquilo, entonces R³ es diferente a un anillo piperidino o un anillo piperidino sustituido por una cadenadealquilenos a la cual está unido un grupo bicíclico; y/o
- (vi) R³ es diferente a un grupo 4-cianofenil sustituido o insustituido; y/o
- (vii) R³ 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.

64. 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 R¹ y R² 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 CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O y S(O)_v; y el otro de U y T es seleccionado de NR¹⁴, O, CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂, y C=O ; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; t es 0, 1 2,

R¹¹ es seleccionado de hidrógeno, halógeno (particularmente fluor), alquil C₁₋₃ (p. ej., metil) y alcoxi C₁₋₃ (p. ej., Metoxi);

R¹³ es seleccionado de hidrógeno, NHR¹⁴, NOH, NOR¹⁴ y R^a-R^b ;

R¹⁴ es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b ;

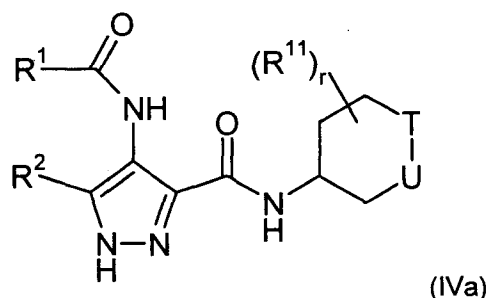
R^d es seleccionado de un enlace, CO, C (X²)X¹, SO₂ y SO₂NR^c ;

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

250 480

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.

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 64 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} , $CR^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_t$; y el otro de U y T es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$; r es 0, 1 ó 2; t es 0, 1 ó 2;

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

R^{13} es seleccionado de hidrógeno 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^{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.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 en donde T es seleccionado de CH_2 , CHR^{13} , $CH^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$ O y $S(O)_t$.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 en donde U es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$.

68. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y metil (preferiblemente hidrógeno).

69. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno y R^a-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

46 48

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, SO₂, NRC, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$;

R^c es seleccionado de hidrógeno y

Hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o =NRC.

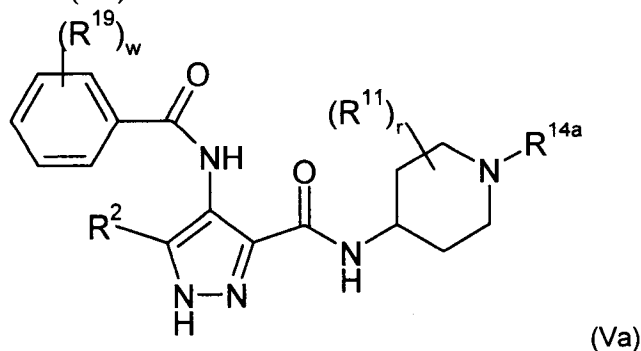
70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 69 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; ciano; amino; mono-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; di-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros; hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 5- ó 6- miembros.

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 70 en donde R^{13} es seleccionado de hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-2} (p. ej., metilamino) alquilo 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), hidroxilo-alquilo C_{1-2} (p. ej., hidroximetil), alcoxilo- C_{1-2} -alquilo C_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), carboxi, alcoxi carbonilo C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonilo) y amino-alquilo C_{1-2} (p. ej., aminometil).

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71 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 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, SO₂, 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

73. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo 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 tetrahidrofuranmetil), ciclopropilmetil. Piridilo sustituido o insustituido-alquilo C_{1-2} (p. ej., 2-piridilmetil), fenilo sustituido o insustituido-alquilo C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxycarbonilo C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo), fenilo sustituido o insustituido-alcoxycarbonilo C_{1-2} (p. ej., benciloxicarbonilo), grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituidos o insustituidos tal como piridilo (p. ej., 2-piridilo y 6-cloro-2-piridilo) y pirimidinilo (por ejemplo 2-pirimidinilo), alcoxi C_{1-2} -alquilo C_{1-2} (p. ej., metoximetil y metoxietil) y alquilsulfonilo C_{1-4} (p. ej., metansulfonilo).

74. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 73 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 fluoro (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil y 2,2, 2-trifluoroetil), ciclopropilmetil, fenil-alquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcóxicarbonil C_{1-4} (p. ej., etóxicarbonil y t-butilóxicarbonil), fenil-alcóxicarbonil C_{1-2} (p. ej., bencilóxicarbonil), -alcóxi 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, alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcóxi C_{1-2} , y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcóxi C_{1-2} ;

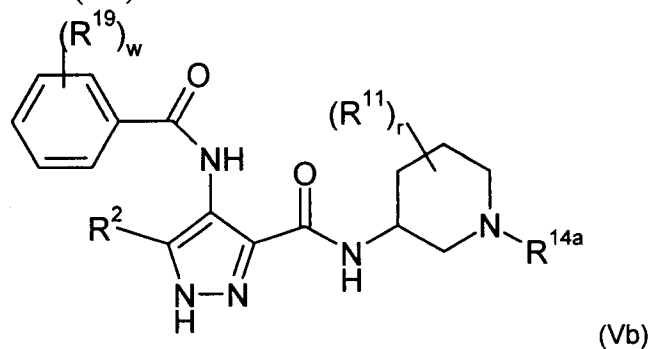
w es 0, 1, 2 ó 3;

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; alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcóxi C_{1-2} ; y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcóxi C_{1-2} .

75. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 73 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), alcóxicarbonil C_{1-4} (p. ej., etóxicarbonil y t-butilóxicarbonil), fenil-alcóxicarbonil C_{1-2} (p. ej., bencilóxicarbonil), -alcóxi 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

483 483

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} .

76. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74 o la reivindicación 75 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.

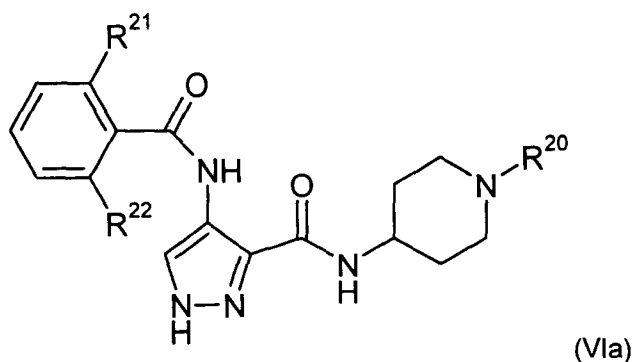
77. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 en donde el anillo fenil es disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y Metoxi.

78. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 77 en donde R^{11} es hidrógeno.

79. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 78 en donde R^{14a} es hidrógeno o metil.

80. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74 de la fórmula (VIa)

:



(VIa)

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

en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil;

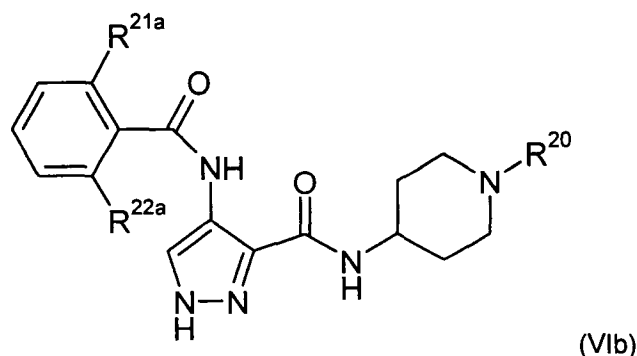
R^{21} es seleccionado de fluor y cloro; y

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.

484 489

81. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 80 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.

82. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 81 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.

83. Un compuesto de la fórmula (Ib) en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 82 con la condición que:

(a-i) cuando A es un enlace y $Y-R^3$ es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) X y R^3 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) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) X y R^3 son cda 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) R^3 es diferente a ua 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

485 445

(a-vi) X 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 alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R¹ es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolinil, tetrahidrocromanil o tetrahidrotiocromanil sustituido o insustituido; y/o

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

(a-xi) X 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-ii) cuando A es un enlace, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R¹ es un grupo alquil, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo triazino; 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

(b-vi) Cuando A es un enlace, R¹ es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

(b-vii) Cuando X es un grupo R¹-A-NR⁴-, A es un enlace y R¹ es un grupo no aromático, entonces R³ es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado; y/o

(c-i) cuando A es un enlace, R¹ es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil y/o

(c-ii) Cuando X es un grupo amino o alquilamino y Y es un enlace, R³ es diferente a un grupo tiazolil disustituido en donde uno de los sustituyentes es seleccionado de ciano y fluoroalquil.

84. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 83 en donde la formula (Ib) es sometido a todas las condiciones (a-i) a (a-xi), (b-i) a (b-vii), (c-i) y (c-ii).

85. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 85 en donde el compuesto está en la forma de una sal.

416
~~416~~

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

(a-i) cuando A es un enlace y $Y-R^3$ es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) X y R^3 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) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) X y R^3 son cda 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) R^3 es diferente a ua 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) X y R^3 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 $Y-R^3$ es un grupo alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolinil, tetrahydrocromanil o tetrahidrotiocromanil sustituido o insustituido; y/o

(a-viii) cuando R^3 es H y A es un enlace, R^1 es diferente a una parte que contiene un grupo bis-aril, bis-heteroaril o heteroaril, y/o

(a-ix) R^3 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, R^3 es hidrógeno, a es CO y R^1 es un grupo fenil sustituido, cada sustituyente sobre el grupo fenilo es diferente a un grupo $CH_2-P(O)R^xR^y$ donde R^x y R^y son cada uno seleccionados de grupos alcoxi y fenil; y/o

(a-xi) X es diferente a 4-(tert-butiloxycarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino; y/o

(b-i) R^3 es diferente a un grupo azabicciclo puenteado y/o

(b-ii) cuando A es un enlace, entones R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquil, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo tiatriazino; y/o

487 488

(b-v) cuando R^1 o R^3 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

(b-vi) Cuando A es un enlace, R^1 es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

(b-vii) Cuando X es un grupo R^1-A-NR^4 -, A es un enlace y R^1 es un grupo no aromático, entonces R^3 es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado; y/o

88. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para su uso en medicina.

89. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por la cinasa dependiente de ciclina.

90. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

91. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 90 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; xeroderma pigmentosum; queratocantoma; cáncer folicular de la tiroides; o sarcoma de Kaposi.

92. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91 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.

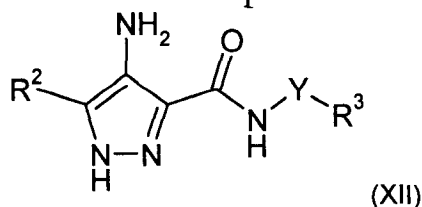
93. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91 en donde el cáncer es un cáncer seleccionado de cáncer de seno, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso, y carcinomas de las células no pequeñas de los pulmones.

94. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 y un portador farmacéuticamente aceptable.

488 488

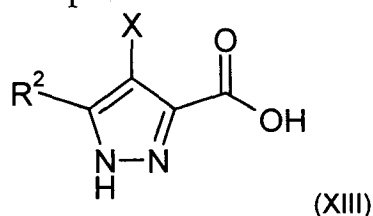
95. Un proceso para la preparación de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86, dicho proceso comprende;

(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 86; o

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



con un compuesto de la fórmula $R^3\text{-Y-NH}_2$ donde X, R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86.

96. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para uso como un agente antifúngico.

489
~~489~~ 499

Clarke, Mor
COLOM

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-017702- -00007-0000

Fecha: 2009-12-09 15:13:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

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. 8750 notificado por fijación en lista el 41 de julio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2501, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 06 de octubre de 2009, 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 con el cual se subsanan las objeciones presentadas a la patentabilidad de la solicitud..

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones a la patentabilidad

El examinador objeta la patentabilidad de las reivindicaciones 98-102, 104-107, 109, 110 y 114 por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento. Con el fin de subsanar dicha objeción, el solicitante modifica la reivindicación 1 y elimina las demás reivindicaciones..

3. Reivindicaciones de uso

El examinador objeta las reivindicaciones 1-3, 89, 90, 94, 95, 103 y 105 por

490 500

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

reivindicatorio adjunto no contiene tales reivindicaciones y la reivindicación 1 ha sido modificada.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de los compuestos de la presente solicitud a la luz de las anterioridades D1 a D3, argumentando que “[...] una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar cualquiera de los documentos citados, especialmente D3 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran inhibidores de proteína kinasa(sp).” Al respecto el solicitante quisiera anotar lo siguiente.

En primer lugar, la vasta mayoría de los ejemplos de D1 son compuestos donde los sustituyentes 3- y 4-pirazol juntos forman un anillo fusionado, en otras palabras un indazol. Por lo tanto, las enseñanzas de este documento se alejan de los compuestos de la presente solicitud donde los sustituyentes 3- y 4- son diferentes. Así mismo, la anterioridad no proporciona ningún dato que confirme que los compuestos allí divulgados posean actividad sobre el CDK2, por lo tanto no es claro como el técnico con habilidad ordinaria en la materia podría realizar las sustituciones esperando que los compuestos resultantes tuvieran la actividad reclamada, como lo afirma de manera categórica el examinador.

En segundo lugar, la anterioridad D2 comprende un sustituyente Sp el cual comprende grupos separadores que consisten de un anillo heteroatómico de cinco miembros donde A y Qr2 están unidos a dicho Sp en posiciones no adyacentes. Esto es diferente a la presente solicitud donde los grupos se encuentran en posiciones adyacentes. La fórmula no indica una sustitución doble 3,4- sobre el anillo de 1H-pirazol

En tercer lugar, los compuestos de la anterioridad D3 presentan grupos en la posición 4 que son sustancialmente diferentes a los de la presente solicitud. De igual manera, nada en d2 demuestra que dichos compuestos tengan la misma actividad que los de la solicitud ene Studio. Por lo que la afirmación del examinador respecto a la expectativa del técnico con habilidad ordinaria en la materia de que, tras realizar las sustituciones correspondientes, los compuestos tengan la misma actividad carece de fundamento y es, a todas luces, una conclusión de un análisis retrospectivo de la solicitud.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, para cualquier técnico con habilidad ordinaria habría sido claro a simple vista que las diferencias entre los compuestos de la presente solicitud son lo suficientemente significativas como para ser poco obvias. No es claro exactamente de que manera o porque motivos dicho técnico

501
491

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

de que los compuestos resultantes tuvieran la actividad reclamada.

Es particularmente notoria la afirmación hecha por el examinador respecto a la actividad de los compuestos de la presente solicitud ya que la misma solo sería obvia a partir de un análisis retrospectivo de la solicitud. Ninguno de los documentos del arte previo enseña o sugiere llevar a cabo las sustituciones que para el examinador resultan obvias, menos aún que los alguno de los compuestos de D1 – D3 posean la actividad reclamada.

Por último, al solicitante no le resulta claro exactamente de que manera puede el técnico con habilidad ordinaria en la materia derivar que modificar las moléculas del arte previo derivaría en un cambio en la actividad biológica de las mismas. De igual manera, es evidente que las afirmaciones del examinador carecen de sustento ya que ningún documento citado enseña o sugiere agregar un sustituyente X en la posición 4 del anillo de pirazol, sustituyente definido como R¹-ANR⁴ de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 del capítulo adjunto. Por todas las razones expuesta, el claro que el examinador llevó a cabo un análisis retrospectivo de la solicitud, razón por la cual puede aseverar sin evidencia alguna que “[...] una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar cualquiera de los documentos citados, especialmente D3 y proceder a sintetizar los compuestos de la presente solicitud con la expectativa de que los compuestos resultantes también fueran inhibidores de proteína kinasa(sp).”

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 claridad, patentabilidad y altura inventiva respecto al proceso expuesto 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*

802

492

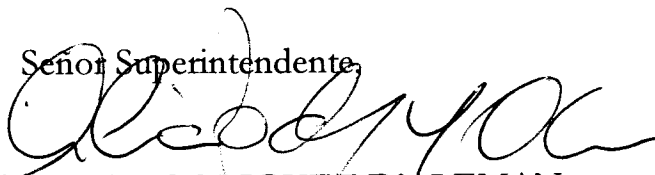
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

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,

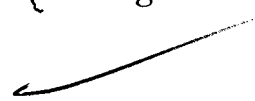


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008



503

493

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE No. 06.017.702**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE ASTEX
THERAPEUTICS LIMITED

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

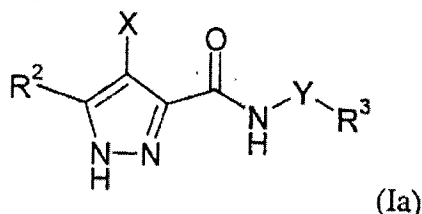

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20.824

REIVINDICACIONES

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



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

en donde

X es un grupo R^1 -A-NR⁴;

A es un enlace, C=O, NR^g(C=O) u O(C=O) en donde R^g es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

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 o más grupos R¹⁰ sustituyentes; o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxilo, 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, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

R³ es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclicos y 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

R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄.

R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidróxilo, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, 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, SO₂NR^c o NR^cSO₂; 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 hidróxilo, óxido, halógeno, ciano, nitro, carboxi, 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, X¹C(X²)X¹.

495

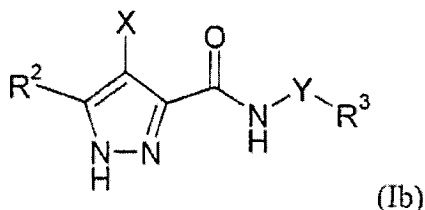
R^c se selecciona de hidrogeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c , y X^2 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 (Ib):



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

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4 ;

A es un enlace, $C=O$, $NR^8(C=O)$ ú $O(C=O)$ en donde R^8 es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ;

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, hidroxilo, hidrocarbiloxi 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 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^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} .

R^{10} se selecciona de halógeno, hidróxilo, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- óxi-hidrocarbiloamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 a 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, 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, óxo, halógeno, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono-odi-hidrocarbílamo 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, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

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 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 A es C=O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde R⁴ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en donde R² es hidrógeno o metil, preferiblemente hidrógeno.

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

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

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 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.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en donde R¹ es un grupo hidrocarbíl C₁₋₄ (p. ej., un grupo hidrocarbíl C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tal como un grupo hidrocarbíl C₁₋₄ hidroxi-sustituido) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidrocarbiloxi C₁₋₄, amino, mono-o di-hidrocarbílamo C₁₋₄, 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.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R¹ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ (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).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son monocíclicos.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son bicíclicos.

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

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

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos heteroarilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 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.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 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).

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 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, indolizininil, indolinil, isoindolinil, purinil (p. ej., , adenina, guanina), indazolil,

benzodioxolil, cromenil, isocromenil, isocromanil, benzodioxanil, quinolizinil, benzoxazinil, benzodiazinil, piridopiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, naftiridinil y pteridinil.

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

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos no aromáticos.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 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.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 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 heterocíclicos 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.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 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.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 23 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

C₁₋₄, 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, X¹C (X²), C (X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NRC, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C₁₋₄, 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 C₁₋₈ 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 C₁₋₄; y

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

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde los grupos susitituyentes R¹⁰ son seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxil, 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 C₁₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, 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 C₁₋₈ 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.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 en donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno, hidroxil, 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 C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno (preferiblemente fluor) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26 en donde R¹ es un anillo de fenil que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes localizados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- ó 6- al rededor del anillo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 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.

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

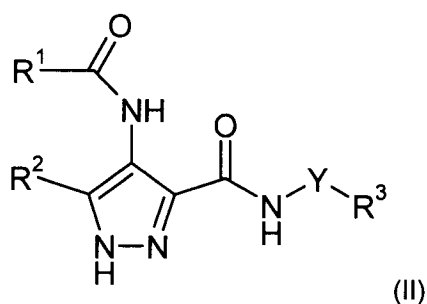
(i) monosustituido en la posición 2-, o disustituido en las posiciones 2-y 3-, o disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y R^a-R^b, donde R^a es O y R^b es alquil C₁₋₄; o

(ii) monosustituido en la posición 2 con un sustituyente seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C₁₋₄ 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.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 29 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.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula (II):



en donde R¹, R², R³ y Y son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 30.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 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 sinodo 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 C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; hidroxi; hidrocarbiloxi 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, 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 SO_2 .

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en donde R^1 es seleccionado de grupos sustituyentes (i) donde (i) consiste de fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidroxi; hidrocarbiloxi C_{1-3} ; e hidrocarbilo C_{1-3} en donde el grupo hidrocarbilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxi, fluor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di- alquilamino C_{1-4} , 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.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 o la reivindicación 33 en donde R^1 es seleccionado de los grupos sustituyentes (i), (ii) y (iii).

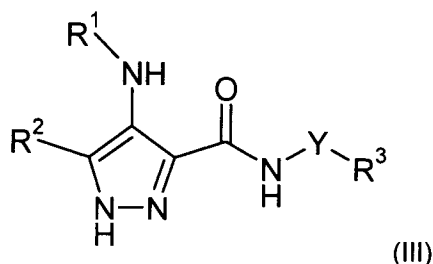
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 o la reivindicación 33 en donde R^1 es seleccionado del grupo de sustituyentes (i).

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R^1 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 hidroxi, 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.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en donde R^1 es seleccionado de fenil insustituido, 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.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en donde R^1 es seleccionado de 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula (III) :



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Y son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 38.

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 39 en donde R^3 es seleccionado de grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R^3 es un grupo arilo o heteroarilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde R^3 es un grupo fenilo insustituido o sustituido.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde R^3 es un grupo piridil insustituido o sustituido.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más grupos R^{10} como se definió en la reivindicación 24.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxilo, trifluorometil, ciano, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 (típicamente 5 o 6) miembros por anillo, y 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 es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 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-hidrocarbamilamino C_{1-4} , un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 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, SO_2 , NR, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 en donde uno o más sustituyentes son seleccionados del grupo R^{10} que consiste de halógeno; hidroxilo; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos miembros por anillo

seleccionados de O, N y S; y a grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, CO_2 , SO_2 , NH, SO_2NH o $NHSO_2$; y R^b es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y un hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, amino, mono- o di-hidrocarbilo amino C_{1-4} , un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y en donde uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-6} pueden ser reemplazados por O, S, SO , SO_2 o NH.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 en donde los sustituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $C(X^2)X^1$, y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupo heterocíclico que tiene 3-7 miembros por anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxilo, amino, mono- o di-hidrocarbilo amino C_{1-4} , y grupos heterocíclicos que tienen 3-7 miembros por anillo.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47 en donde los grupos sustituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, especialmente fluor, alcoxi C_{1-3} tal como metoxi, e hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por fluor, hidroxilo (p. ej., hidroximetil), alcoxi C_{1-2} o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros tal como piperidino, morfolino, piperazino y N-metilpiperazino.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 48 en donde el grupo anillo o heteroanillo es sustituido por 1 o 2 sustituyentes (p. ej., 1 sustituyente).

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R^3 es seleccionado de grupos no aromáticos.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos cicloalquil, oxa-cicloalquil, aza-cicloalquil, diaza-cicloalquil, dioxo-cicloalquil y aza-oxa-cicloalquil, y opcionalmente también de grupos azabibicicloalquil 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.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos sustituidos e insustituidos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, morfolino, tetrahidrofuran, piperidino y pirrolidino.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, tetrahydrofuran, piperidino y pirrolidino.

54. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 53 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} , benciloxycarbonilamino y alcóxicarbonilamino C_{1-4} ;
- Carboxi y alcóxicarboni 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.

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 54 en donde R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} seleccionado de fenil; cicloalquil C_{3-6} ; anillos heterocíclico no aromáticos saturados de cinco o seis miembros que contienen hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N, O, S y SO_2 ; anillos heteroarilo de seis miembros que contienen uno, dos o tres nitrógenos miembros por anillo; y anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta tres heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N, O y S;

en donde cada grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} es opcionalmente sustituido por hasta cuatro, preferiblemente hasta tres, y más preferiblemente hasta dos (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados de amino; hidroxil; oxo; fluor; cloro; alquil C_{1-4} -(O) $_q$ en donde q es 0 o 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxil o alcoxi C_{1-2} ; mono-alquilamino C_{1-4} ; di-alquilamino C_{1-4} ; alcóxicarbonil C_{1-4} ; carboxil; un grupo R^e-R^{16} donde R^e es un enlace o una cadena dealquilenos C_{1-3} y R^{16} es seleccionado de alquilsulfonil C_{1-4} ; alquilaminosulfonil C_{1-4} ; alquilsulfonilamino C_{1-4} ; amino; mono- alquilamino C_{1-4} ; di-alquilamino C_{1-4} ; -hidrocarbiloalcoxicarbonilamino C_{1-7} ; grupos aromáticos de seis miembros que contienen hasta tres nitrógenos miembros por anillo; cicloalquil C_{3-6} ; grupos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros heterocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos miembros por anillo seleccionado de N, O, S y SO_2 , el grupo R^{16} cuando un grupo no aromático saturado es opcionalmente sustituido por uno o más grupos metil, y el grupo R^{16} cuando es aromático es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluor, cloro, hidroxil, alcoxi C_{1-2} y alquil C_{1-2} .

56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 55 en donde R^3 es seleccionado de:

- grupos aril monocíclicos opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej.1) sustituyentes R^1 o R^{10a} ;
- 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} ;
- anillos heteroarilo de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N y S y que es

- opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a} ;
- anillos heteroarilo de seis miembros que contienen 1 o 2 nitrógeno miembros por anillo (preferiblemente 1 nitrógeno miembro por anillo) y que es opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a}
 - grupos mono-azabícicloalquil y diazabícicloalquil 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} .

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 56 en donde el grupo $Y-R^3$ es seleccionado de los grupos establecidos en la Tabla 2 en la presente.

58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57 en donde el grupo $Y-R^3$ es seleccionado de los grupos CL, CM, ES, ET, FC, FG y FH establecidos en la Tabla 2 en la presente, preferiblemente los grupos CL, CM y ES, y más preferiblemente CL y CM.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 59 en donde, R^1 es un grupo $R^{1a}(V)_n$ - donde :

n es 0 ó 1 ;

V es seleccionado de CH_2 , CH_2CH_2 y SO_2CH_2 ; 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 SO_2 ;

grupos cicloalquil C_{3-6} ; indol; y quinolino;

en donde cada uno de los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R^{1a} pueden ser opcionalmente sustituido 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 SO_2 ; hidroxil; amino; oxo; mono- alquilamino C_{1-4} ; di- alquilamino C_{1-4} ; fluor; cloro; nitro; alquil C_{1-4} - $(O)_q$ - en donde q es 0 ó 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxil, alcoxi C_{1-2} 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 SO_2 ; fenil y -alquile C_{1-2} dioxi.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 59 en donde Y es un enlace, CH_2 , CH_2CH_2 o $CH_2CH(CH_3)$.

309

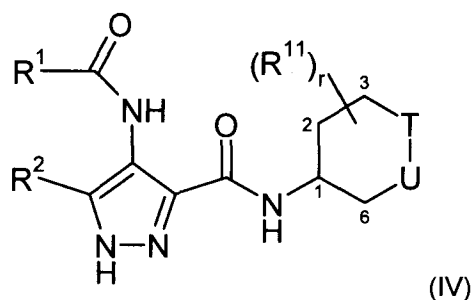
61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 60 en donde A es un enlace y R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 61 en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, metoxi, o grupo hidrocarbilo C_{1-3} (p. ej., un grupo hidrocarbilo C_{1-2}) opcionalmente sustituido por fluor, hidroxil o metoxi.

63. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 62 en donde :

- (i) ni R^1 ni R^3 contiene un grupo tetrazole sustituido; y/o
- (ii) Y-R3 es diferente a un grupo pirimidinil sustituido o insustituido; y/o
- (iii) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo fusionado benzo bicíclico en donde el anillo de benceno del grupo benzo-fusionado tiene un grupo cíclico adicional unido por un enlace sencillo ahí; y/o
- (iv) R^2 es diferente a butil terciario; y/o
- (v) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquilo, entonces R^3 es diferente a un anillo piperidino o un anillo piperidino sustituido por una cadenadealquilenos a la cual está unido un grupo bicíclico; y/o
- (vi) R^3 es diferente a un grupo 4-cianofenil sustituido o insustituido; y/o
- (vii) 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.

64. 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 $S(O)_2$; 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 ;

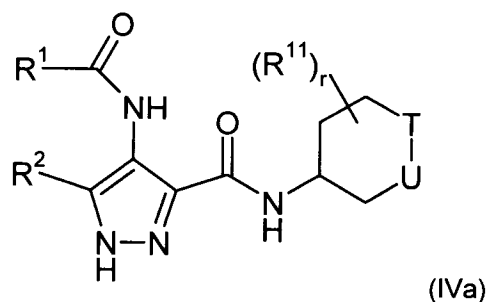
R^d es seleccionado de un enlace, CO, C (X^2) X^1 , SO_2 y SO_2NR^c ;

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

508 578

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.

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 64 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} , $CR^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_r$; y el otro de U y T es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$; r es 0, 1 ó 2; t es 0, 1 ó 2;

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

R^{13} es seleccionado de hidrógeno 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^{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.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 en donde T es seleccionado de CH_2 , CHR^{13} , $CH^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$ O y $S(O)_r$.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 en donde U es seleccionado de CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$.

68. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y metil (preferiblemente hidrógeno).

69. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno y R^a-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, SO₂, NRC, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$;

R^c es seleccionado de hidrógeno y

Hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o =NRC.

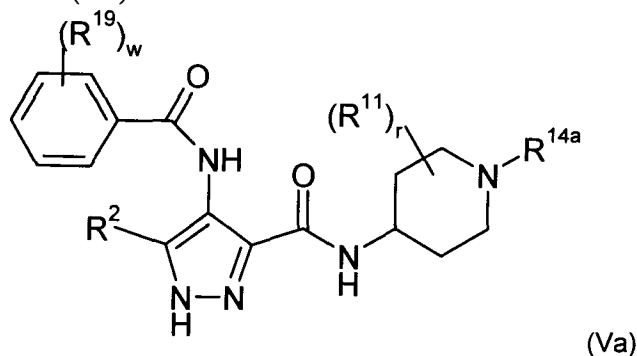
70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 69 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; ciano; amino; mono-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; di-saturado hidrocarbiloamino C_{1-4} ; grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros; hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 5- ó 6- miembros.

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 70 en donde R^{13} es seleccionado de hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-2} (p. ej., metilamino) alquilo C_{1-4} (p. ej., metil, etil, propil y butil), alcoxi C_{1-2} (p. ej., metoxi), C1-2 alquilsulfonamido C_{1-2} (p. ej., metansulfonamido), hidroxilo-alquilo C_{1-2} (p. ej., hidroximetil), alcoxilo C_{1-2} -alquilo C_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), carboxi, alcoxi carbonil C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil) y amino-alquilo C_{1-2} (p. ej., aminometil).

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71 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 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 de grupo hidrocarbilo C1-4 pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, 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

73. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 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 tetrahidrofuranmetil), ciclopropilmetil. Piridil sustituido o insustituido-alquilo C_{1-2} (p. ej., 2-piridilmetil), fenil sustituido o insustituido-alquilo C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxycarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil y t-butiloxicarbonil), fenil sustituido o insustituido-alcoxycarbonil C_{1-2} (p. ej., benciloxicarbonil), 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), alcoxi C_{1-2} -alquilo C_{1-2} (p. ej., metoximetil y metoxietil) y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil).

74. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 73 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 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} ;

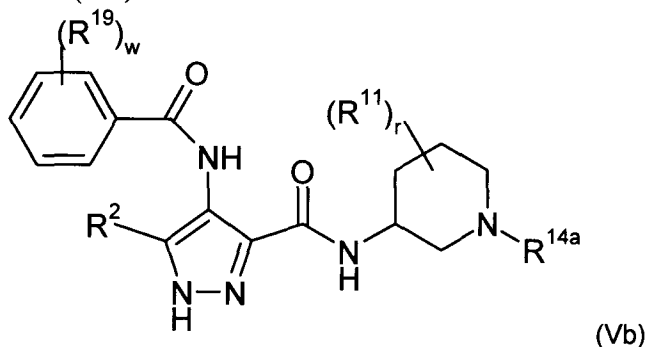
w es 0, 1, 2 ó 3 ;

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

R^{11} y r son como se definieron 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} .

75. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 73 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} .

76. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74 o la reivindicación 75 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.

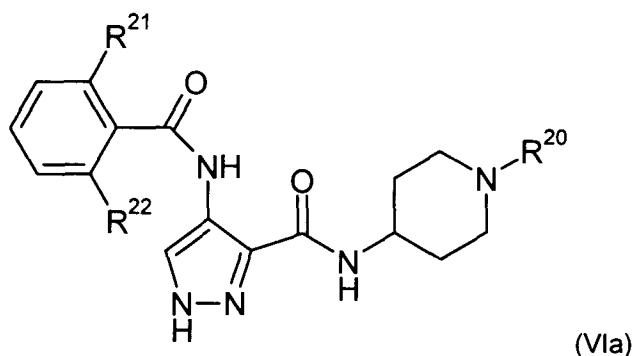
77. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 en donde el anillo fenil es disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y Metoxi.

78. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 77 en donde R^{11} es hidrógeno.

79. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 78 en donde R^{14a} es hidrógeno o metil.

80. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74 de la fórmula (VIa)

:



(VIa)

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

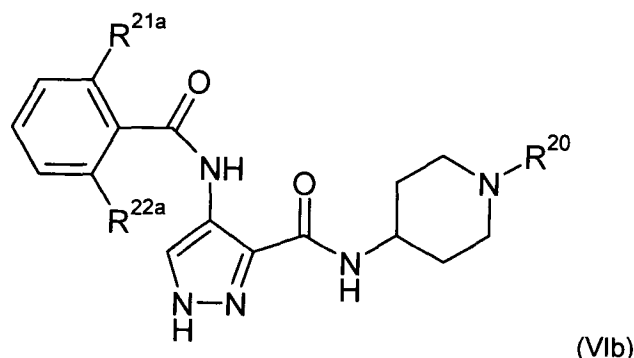
en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil;

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.

81. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 80 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.

82. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 81 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.

83. Un compuesto de la fórmula (Ib) en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 82 con la condición que:

(a-i) cuando A es un enlace y $Y-R^3$ es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) X y R^3 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) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) X y R^3 son cda 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) R^3 es diferente a ua 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) X 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 alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, 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-xi) X 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-ii) cuando A es un enlace, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R¹ es un grupo alquil, entonces R³ es diferente a una parte que contiene un grupo tiatriazino; 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

(b-vi) Cuando A es un enlace, R¹ es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

(b-vii) Cuando X es un grupo R¹-A-NR⁴-, A es un enlace y R¹ es un grupo no aromático, entonces R³ es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado; y/o

(c-i) cuando A es un enlace, R¹ es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil y/o

(c-ii) Cuando X es un grupo amino o alquilamino y Y es un enlace, R³ es diferente a un grupo tiazolil disustituido en donde uno de los sustituyentes es seleccionado de ciano y fluoroalquil.

84. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 83 en donde la formula (Ib) es sometido a todas las condiciones (a-i) a (a-xi), (b-i) a (b-vii), (c-i) y (c-ii).

85. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 85 en donde el compuesto está en la forma de una sal.

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

(a-i) cuando A es un enlace y $Y-R^3$ es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahydroquinolino o tetrahydrobenzofuranil ; y/o

(a-ii) X y R^3 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) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) X y R^3 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) R^3 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) X y R^3 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 $Y-R^3$ es un grupo alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo tetrahydro-naftaleno, tetrahydroquinolinil, tetrahydrocromanil o tetrahydrotiocromanil sustituido o insustituido; y/o

(a-viii) cuando R^3 es H y A es un enlace, R^1 es diferente a una parte que contiene un grupo bis-aril, bis-heteroaril o heteroaril, y/o

(a-ix) R^3 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, R^3 es hidrógeno, A es CO y R^1 es un grupo fenil sustituido, cada sustituyente sobre el grupo fenilo es diferente a un grupo $CH_2-P(O)R^xR^y$ donde R^x y R^y son cada uno seleccionados de grupos alcoxi y fenil; y/o

(a-xi) X es diferente a 4-(tert-butiloxycarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino; y/o

(b-i) R^3 es diferente a un grupo azabibiciclo puenteado y/o

(b-ii) cuando A es un enlace, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquil, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo tiatriazino; y/o

(b-v) cuando R^1 o R^3 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

(b-vi) Cuando A es un enlace, R^1 es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

(b-vii) Cuando X es un grupo R^1-A-NR^4 -, A es un enlace y R^1 es un grupo no aromático, entonces R^3 es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado; y/o

88. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para su uso en medicina.

89. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por la cinasa dependiente de ciclina.

90. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

91. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 90 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; xeroderma pigmentosum; queratocantoma; cáncer folicular de la tiroides; o sarcoma de Kaposi.

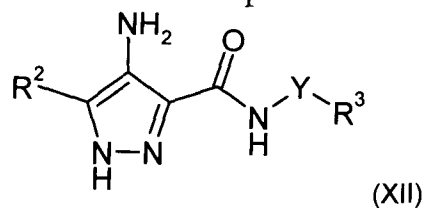
92. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91 en donde el tumor hematopoyético o linaje linfoide es leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfomas diferentes al de Hodgkin, linfoma de célula pilosa, o linfoma de Burkett.

93. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91 en donde el cáncer es un cáncer seleccionado de cáncer de seno, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer oesofágico, cáncer escamoso, y carcinomas de las células no pequeñas de los pulmones.

94. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 y un portador farmacéuticamente aceptable.

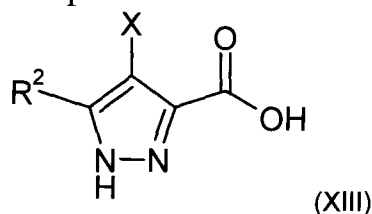
95. Un proceso para la preparación de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86, dicho proceso comprende;

(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 86; o

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



con un compuesto de la fórmula $R^3\text{-Y-NH}_2$ donde X, R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86.

96. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 86 para uso como un agente antifúngico.