

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-196737- -00003-0000

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha: 2013-12-04 16:38:18 Dep. 2020 DIR NUEVASCRA/
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DE PIRAZOLIL
QUINAZOLINA CINASA".-Clase C07D 403/04.-Expediente número 12-
196.737.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 10 de Septiembre de 2013.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de claridad de las reivindicaciones, excepciones a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **Claridad del capítulo reivindicatorio**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo lo siguiente:

• ***"Las reivindicaciones 5 y 8 no son claras porque mencionan R1 es CD3 y R2 es CD3-, sustituyente que no se menciona en la reivindicación independiente 1 ni en ninguna de las reivindicaciones anteriores por lo tanto se debe hacer la corrección correspondiente"***

En respuesta a lo anterior me permito aclarar ante ese Despacho que el radical -CD₃ es un tipo específico del grupo alquilo mencionado en la reivindicación 1 como parte de los posibles significados de las variables R¹ y R², toda vez que el solicitante ha señalado específicamente que la invención incluye los isótopos de cualquier elemento que haga parte de los compuestos allí revelados, tal y como se desprende de lo mencionado explícitamente en la página 243 de la descripción:

"Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o varias sustituciones isotópicas y una referencia a un elemento particular incluyen dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De modo similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Estos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra modalidad, sin embargo, el compuesto puede contener uno o varios radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser de utilidad en un contexto diagnóstico".

De acuerdo con lo anterior, cuando en la reivindicación 1 de la presente invención se define que la variable R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} y la variable R^2 representa un grupo alquilo C_{1-4} , esto incluye la posibilidad de que los átomos de hidrógeno de tales grupos alquilo estén reemplazados por el isótopo ^2H (D).

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de la objeción realizada a éste respecto.

• ***"Las reivindicaciones 19 y 23 no son claras por sí mismas, tampoco agregan ninguna característica nueva al compuesto ya reclamado en la reivindicación 1, sírvase retirarlas"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 19. Sin embargo, la reivindicación 23 (nueva reivindicación 21) ha sido modificada para que ahora esté dirigida a proteger una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, la página 295 de la descripción.

• ***"Las reivindicaciones 20 y 21 no son claras porque se debe redactar de tal manera que se especifique de qué combinación o producto se trata, si se refiere a una composición especificarlo y definirla por sus características técnicas esenciales como son los componentes activos y excipientes, además definir los componentes por su estructura o nombre químico y no por su actividad farmacológica"***

Con respecto a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 21 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio. Ahora bien, con respecto a la reivindicación 20 (nueva reivindicación 19) me permito señalar que ésta ha sido modificada para incluir una lista específica de posibles agentes anti-cáncer, lo cual encuentra pleno sustento

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en las páginas 300 a 304 de la descripción, y con lo cual la combinación revelada en dicha nueva reivindicación 19 es completamente clara.

Visto lo anterior me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

4. Excepciones a la patentabilidad

De acuerdo con el señor Examinador las reivindicaciones 21 y 30 se refieren a un método de tratamiento y por lo tanto no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar dichas reivindicaciones 21 y 30, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

De acuerdo con el señor Examinador las reivindicaciones 24 a 26 se refieren a un compuesto caracterizado por su uso, mientras que las reivindicaciones 27 a 29 pretenden proteger usos per se, lo cual no es posible de conformidad con lo estipulado en los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 24 a 29, con lo cual se superan completamente las objeciones realizadas por el señor Examinador a éste respecto.

6. Conclusión

De conformidad con los argumentos presentados para demostrar la claridad del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente invención, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **708 a 725** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **21** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,

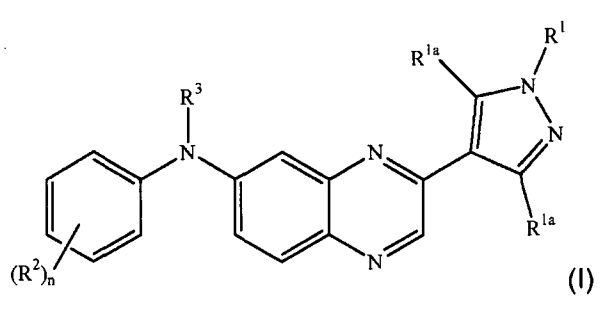


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

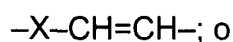
n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆–alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con –NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con –C(=O)–NR⁴R⁵, –S(=O)₂–alquilo C₁₋₆, –S(=O)₂–haloalquilo C₁₋₆, –S(=O)₂–NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con –S(=O)₂–alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con –S(=O)₂–haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con –S(=O)₂–NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con –NH–S(=O)₂–alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con –NH–S(=O)₂–haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con –NR¹²–S(=O)₂–NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con –C(=O)–R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con –Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con –P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con –P(=O)(O–alquilo C₁₋₆)₂;

cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono– o di(alquil C₁₋₄)amino o –NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄–alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o varios átomos de flúor;

cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄,

haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula:



$-X-CH=N-$; en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 ó 2 y X representa O o S;

R^3 representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, hidroxialquenilo C_{2-6} , hidroxialquinilo C_{2-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi $C_{1-6}-alquilo C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi $C_{1-6}-alquilo C_{1-6}-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}-alquilo C_{1-6}$, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, alquenilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9 , alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquenilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquinilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, $-alquilo C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2-alquilo C_{1-6}$, $-S(=O)_2-haloalquilo$

C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{-alquilo } C_{1-6})_2$;

R^4 y R^5 representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente, y cada uno de manera independiente, sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de ciano, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan, cada uno de manera independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de =O, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-4}-C(=O)-$, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenil-alquilo C_{1-6} , en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$; en donde cada R^{1a} es hidrógeno; en donde R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo

C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde cada R^{1a} es hidrógeno.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ representa CH₃- o CD₃.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸;

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde R² representa alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde R² representa CH₃O- o CD₃O-.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -

NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, C₂₋₆ alquinilo o R¹³.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa alcoxi C₁₋₄ y R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-R⁶, cianoalquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R¹⁰ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂ y R¹¹ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ o -CH₂CH₂F, -C(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂CH₃, -S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -C(=O)-ciclopropilo, -CH₂CH₂CN, ciclopropano, ciclopentano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, -CH₂C₃H₅, -CH₂-tetrahydrofurano, -C(=O)-(1-metil-piperidin-3-ilo), -C(=O)-CF₃, -CH₂Si(CH₃)₃ o -CH₂-C₆H₅.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R¹ representa -CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O- y R³ representa -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R¹ representa

–CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O–, R³ representa –CH₂CH₂–CH₂–NHCH₂CF₃.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R¹ representa –CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O–, R³ representa –CH₂CH₂NH₂.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina.

19. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes con otro agente anti cáncer, donde dicho agente anti-cáncer es uno o más de los siguientes:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel (AbraxaneTM) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como, compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecano, SN-38, topotecano, HCl de topotecano;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como, epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;

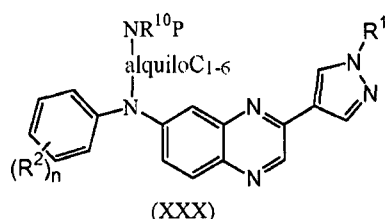
- alcaloides vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados nucleosídicos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, HCl de gemcitabina, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, chlorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalano (melfalano), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;
- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, HCl de epirubicina, valrubicina;
- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo de HER2), rituximab (anticuerpo de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CANTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasa tales como, exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, acutano;
- inhibidores de ADN metiltransferasas, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;

- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión con tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasas multisitio), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido de suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la trayectoria de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de metaloproteínasa de matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleuquinas recombinantes, por ejemplo, aldesleuquina, denileuquina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;

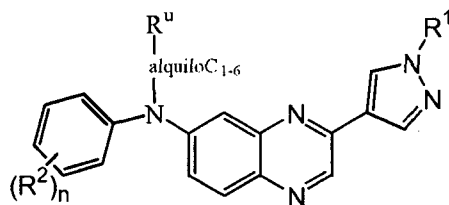
- trióxido de arsénico;
- asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolido;
- talidomido, lenalidomido;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvekin; zoldronato, ácido zoldrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;
- un inhibidor esteroide de citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona, acetato de abiraterona.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque comprende:

(i) desprotección de un compuesto de fórmula (XXX), en donde P representa un grupo protector apropiado, en presencia de un ácido apropiado,



(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) o (IX'):



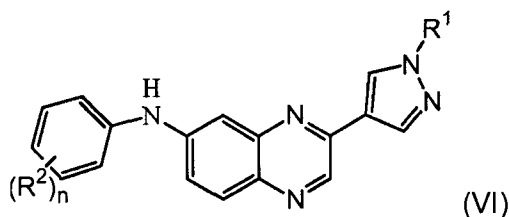
(IX) : R^u es -O-S(=O)₂-CH₃

(IX') : R^u es Cl

o un forma protegida del mismo, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado reactivo de la misma, tal como, por ejemplo, NHR¹⁰R¹¹ (X), NHR¹⁰P (X-a) o un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de

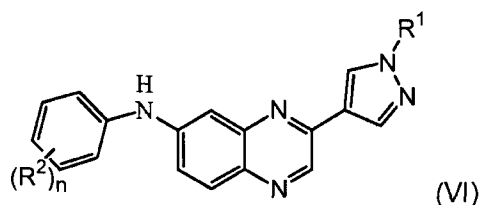
R⁹:  (XXI), por ejemplo, en un recipiente sellado, en presencia de una base apropiada y/o en presencia o ausencia de un solvente; o

(iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W₆-alquilo C₁₋₆-NR¹⁰P, en donde P representa un grupo protector apropiado y W₆ representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado, seguido de la remoción de P y opcionalmente la remoción de cualquier otro grupo protector presente; o

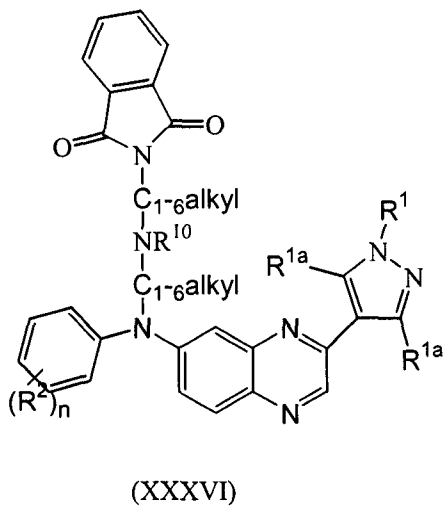
(iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W₆-alquilo C₁₋₆-NHR¹⁰, en donde W₆ representa un grupo saliente apropiado, en presencia de

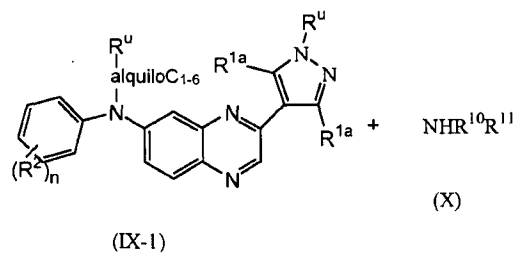
una base apropiada y un solvente apropiado;

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVI)



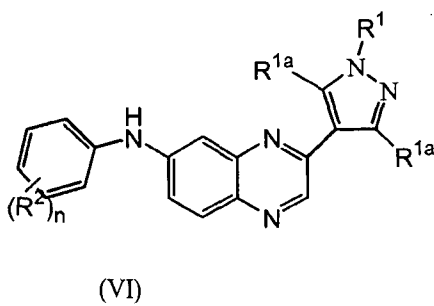
con hidrazina en presencia de un solvente apropiado;

(vi) la reacción de un compuesto de fórmula (IX-1), en donde R^u representa -O-S(=O)₂-CH₃,



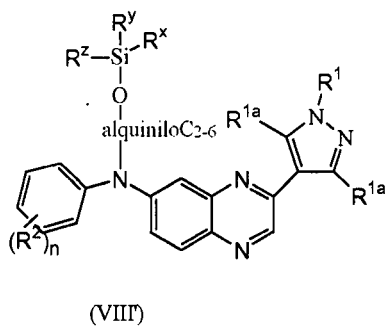
con un intermediario de fórmula (X) en presencia de un solvente apropiado;

(vii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



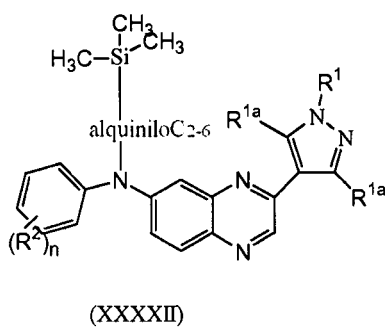
con un intermediario de fórmula W₁₁-R^{3b} en donde R^{3b} representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y W₁₁ representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(viii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII'), en donde R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo,



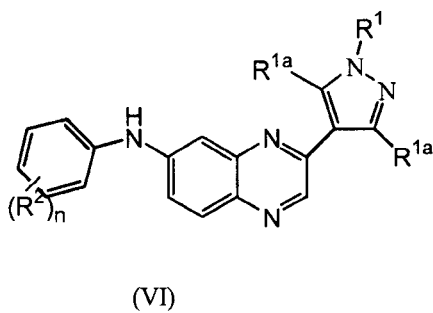
con un ácido apropiado, en presencia de un solvente apropiado;

(viii) desprotección de un compuesto de fórmula (XXXXII)



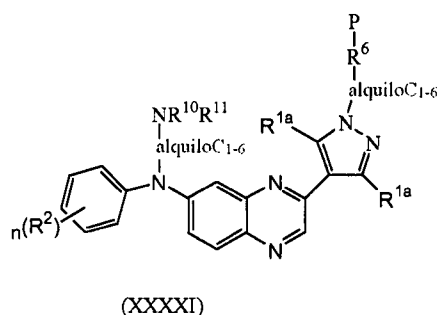
en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(ix) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



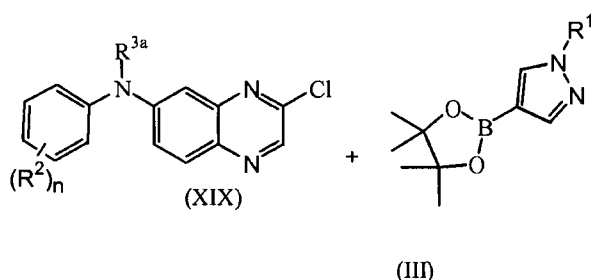
con di(alquil C_{1-6})vinilfosfonato en presencia de un catalizador apropiado y un solvente apropiado;

(x) desprotección de un compuesto de fórmula (XXXXI)



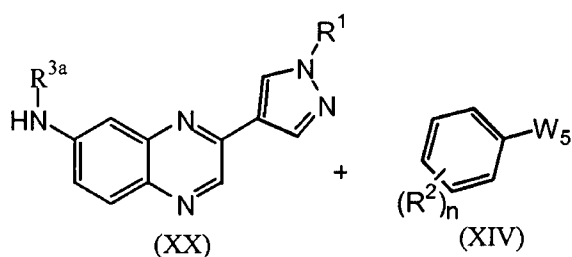
en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(xi) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (III)



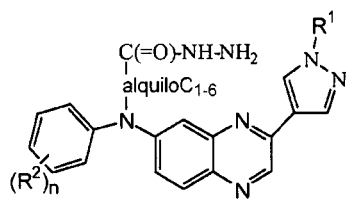
en presencia de un catalizador apropiado, un ligando apropiado, una base apropiada y un solvente apropiado;

(xii) la reacción de un compuesto de fórmula (XX), en donde R³ᵃ representa alquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV)



en presencia de un catalizador apropiado, un ligando apropiado, una base apropiada y un solvente apropiado;

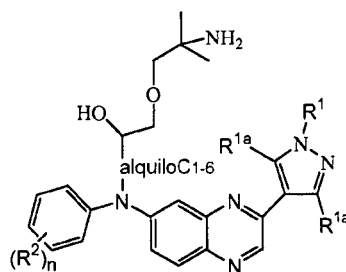
(xiii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXI)



(XXXI)

con W_8-CN , en donde W_8 representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

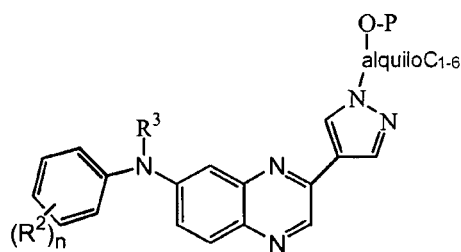
(xiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXV)



(XXXV)

con una base apropiada en presencia de un solvente apropiado;

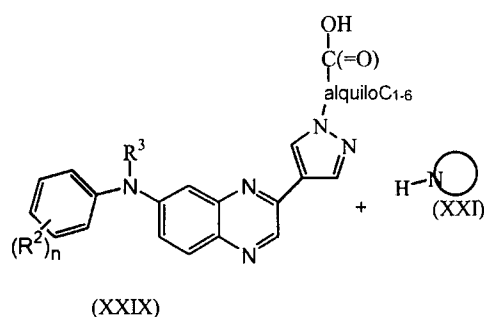
(xv) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde P representa un grupo protector apropiado,



(XXVI)

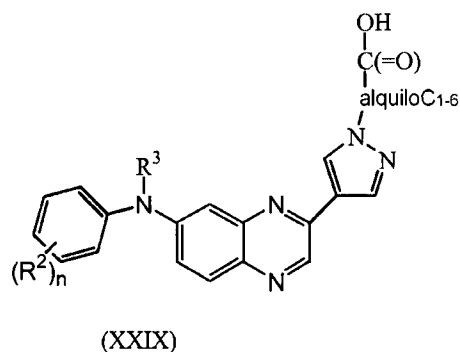
en presencia de un ácido apropiado o un agente de desililación apropiado y un solvente apropiado;

(xvi) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXI)



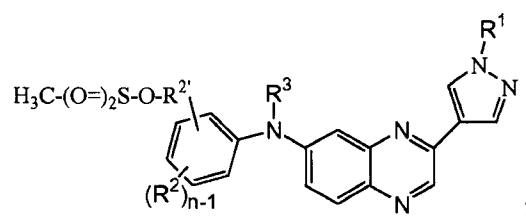
en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados;

(xvii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX)



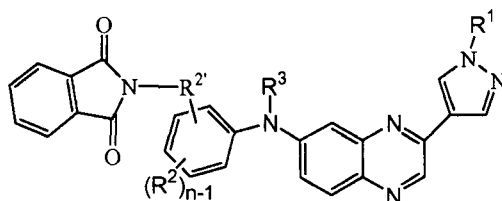
con NHR^4R^5 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados y una base apropiada y un solvente apropiado;

(xviii) reacción del siguiente compuesto



con NHR^7R^8 en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(xviii) desprotección del siguiente compuesto



en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado;

en donde R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^{10} y n son tal como se definen aquí; y opcionalmente después, conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.