

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046171- -00008-0000

Fecha: 2014-07-30 10:49:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 13.046.171

Solicitud de Patente de Invención/Modelo de Utilidad titulada:
"Heteroarilos como inhibidores de P13K"

Solicitante: Millenium Pharmaceuticals Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 11
DEL 18 DE MARZO DE 2014, OFICIO NO. 3409 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 13-046171-00007-0000 de fecha 23 de mayo de 2014:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Con relación a las reivindicaciones su Despacho considera lo siguiente:

1.1.1. Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque las definiciones de los grupos A, W, HY, R1 y R2 conllevan a un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una definición más específica de dichos sustituyentes de acuerdo a los compuestos sustentados en la descripción.

1.1.2. La reivindicación 16 no es clara cuando reclama un compuesto de la tabla I; Sin embargo no es posible identificar dicha tabla y por ende los compuestos reclamados dentro del capítulo reivindicatorio. Se le recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por si mismas sin hacer referencia a la descripción. Se sugiere definir claramente los compuestos que se deseen reclamar.

1.2 Unidad de Invención

Con relación a la unidad de invención su Despacho consideró lo siguiente:

Se considera que no existe unidad de invención puesto que el anillo HY correspondiente al grupo 2, no cae dentro de la definición del anillo HY correspondiente al grupo 1 y a partir del grupo 1 no es posible llegar a los compuestos en los cuales el sustituyente HY corresponde a los sustituyentes no aromáticos que se divulgan en diversos ejemplos de la descripción y se reclaman en reivindicaciones dependientes de la reivindicación 2 en particular los compuestos en que dicho sustituyente corresponde a un sustituyente morfolinilo como se reclama en reivindicaciones dependientes de la reivindicación 13.

Se realiza el examen de patentabilidad para el grupo 2.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 2, 4-9, 13, 15 y 16 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que el documento WO2009094224 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer compuestos derivados de tiofeno útiles como inhibidores de PI3K (Págs. 4 a 7, Párr. [0007] y [0008]).

En consecuencia, la reivindicación 2 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Puesto que las reivindicaciones 4 – 9, 13, 15 y 16 no mencionan características nuevas adicionales tampoco se pueden considerar nuevas.”

1.4 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos US20100075951 (D2) y “BIOISOSTERISM: A USEFUL STRATEGY FOR MOLECULAR MODIFICATION AND DRUG DESIGN”. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49" (D3) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 3, 10-12 y 14 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en los dichos documentos D2 y D3.

El Examinador establece:

“El documento D1 divulga un compuesto de fórmula I útil como inhibidor de PI3K (Pág. 36, Párr. [0273]). La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y el compuesto del documento D1 consiste en la presencia del grupo COOR3 en lugar del anillo nitrogenado divulgado en el documento D1.

El documento D2 divulga la relación bioisostérica entre el grupo carboxilo y diversos anillos nitrogenados aromáticos (Pág. 26, Tabla 2; Pág. 39, Esquema 35; Pág. 42, Esquema 45; Pág. 43, Esquema 46).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y el compuesto del documento D2 consiste en que este documento no divulga específicamente un compuesto de fórmula IA-i o IB-i.

El efecto que logra el incluir el grupo COOR3 es que proporciona nuevos compuestos alternativos como inhibidores de la quinasa PI3K útiles para tratar enfermedades proliferativas inflamatorias o cardiovasculares.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos como inhibidores de la quinasa PI3K útiles para tratar enfermedades proliferativas inflamatorias o cardiovasculares”.

Sin embargo, el documento D2 divulga la relación bioisostérica entre el grupo COOH y diversos anillos nitrogenados aromáticos en particular el tetrazol (Pág. 26, Tabla 2; Pág. 39, Esquema 35; Pág. 42, Esquema 45; Pág. 43, Esquema 46).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el anillo divulgado en el documento D1 por un grupo COOR3 manteniendo la fórmula Markush conocida para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión la reivindicación 3 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 10 – 12 dependientes de la reivindicación 2 en la cual G1 es N o CR8 y en las cuales el grupo es un arilo o heteroarilo y la reivindicación 14 que es dependiente de la reivindicación 13 y donde el grupo es fenilo o naftilo se encuentran completamente sugeridas por las enseñanzas de los documentos D2 y D3 por lo cual no pueden considerarse inventivas.”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Corrección a las reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio el cual atiende a las objeciones planteadas por su Despacho.

Las reivindicaciones 1, 6, 9 a 11 y 15 y 15 se han cancelado.

La previa reivindicación 2 es ahora la nueva reivindicación 1 que se ha corregido para incorporar las características estructurales de la reivindicación previa 6, las cual especifica grupos particulares para HY; la reivindicación previa 9, que especificaba grupos particulares para W; y la reivindicación previa 11, que especificaba grupos particulares para el anillo A y para R2, así como también valores particulares para n. El soporte de estas modificaciones se encuentra, por ejemplo, en las reivindicaciones previas 2, 6, 9 y 11. Además, las condiciones 8a), (b) y (c) de la presente reivindicación 1 se suprimieron por ser innecesarias: cada una de las condiciones se relaciona con compuestos en donde W es un enlace covalente que ya no esta comprendido por la reivindicación .

La reivindicación previa 13 (ahora reivindicación 8) se corrigió para ser ahora dependiente de la reivindicación 1. Para adecuarse a esta modificación, el requisito de "G1 es N o -CR8" se suprimió de las reivindicaciones por redundante. El soporte se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación previa 13.

La reivindicación previa 15 se canceló y se reintrodujo como reivindicación 10. Además, la dependencia de la reivindicación se corrigió para citar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9. El soporte se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación previa 15 y en el párrafo [00203] de la solicitud PCT correspondiente publicada como WO 2012/021696 ("la especificación").

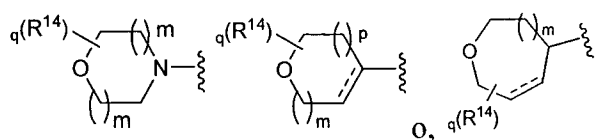
La reivindicación previa 16 (ahora reivindicación 9) se corrigió para citar ciertos compuestos descritos en la Tabla 1 de la especificación.

2.2 Unidad de invención

Su Despacho considera que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención. Específicamente, su Despacho considera que se suministran dos grupos inventivos:

Grupo 1 (reivindicación 1): Compuestos de fórmulas 1A-a y IB-a, donde se especifican grupos particulares para la porciones W y HY se selecciona de las porciones A-F; y

el Grupo 2 (Reivindicaciones 2-15): Compuestos de fórmulas 1A-I y IB-I, donde se especifican grupos particulares para la fracción W y HY es



Sin estar de acuerdo con su Despacho, y solamente con el objeto de hacer mas expedito el trámite de esta solicitud, la reivindicación 1 se canceló y, por lo tanto, el solicitante considera que ya no existe fundamento para tal objeción.

Falta de concisión: Reivindicaciones 1 y 2

Su Despacho considera que las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas ya que las definiciones de los grupos A, W, HY, R1 y [R2] representan un número indefinido de compuestos que no están soportados en la descripción.

Primero, el solicitante hace notar que la reivindicación previa 1 ahora esta cancelada, haciendo que dicha objeción ya no tenga fundamento.

Segundo, el solicitante hace notar que ni las fórmula IA-i ni la fórmula IB-i de la reivindicación previa 2 (ahora reivindicación 1) incluye la citada variable R1. Finalmente, el solicitante hace notar que la presente reivindicación 1 se corrigió para especificar las características estructurales de las reivindicaciones previas 6, 9 y 11, cada una de las cuales no poseía objeción en este aspecto. El solicitante considera que la presente reivindicación 1 esta completamente soportada por la especificación y solicita que se retire esta objeción.

Falta de claridad de la reivindicación 16

Su Despacho considera que la reivindicación 16 (ahora reivindicación 9) no es clara cuando ésta reivindica un compuesto de la tabla 1; sin embargo, no es posible identificar dicha tabla y como consecuencia los compuestos reivindicados en el capítulo reivindicatorio. El solicitante hace notar que la reivindicación 9 se corrigió para especificar ciertos compuestos descritos en la tabla 1. Se solicita, entonces, el retiro de esta objeción.

2.3 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

Su Despacho considera que las reivindicaciones 2, 4-9, 13, 15 y 16 carecen de novedad de acuerdo con las divulgaciones del documento D1. El solicitante no está de acuerdo. De manera específica, el solicitante hace notar que la reivindicación actual 1 especifica que W es $-C(H)(N(R7b)_2)-$ o $-CH_2-$, donde cada R7b es independientemente hidrógeno u opcionalmente alifático C1-6 sustituido y ninguno de los compuestos de D1 1-89 pueden satisfacer este requisito estructural.

Por lo menos por esta razón, el solicitante considera que la reivindicación 1 es nueva sobre D1.

2.4 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D2 o D3.

Su Despacho considera que a las reivindicaciones previas 3, 10-12 y 14 les falta nivel inventivo por la divulgación hecha por el documento D2 y el artículo "Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Design" ("D2"). El solicitante no está de acuerdo.

Su Despacho considera que "La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y el compuesto del documento D1 consiste en la presencia del grupo COOR3 en lugar del anillo nitrogenado divulgado en el documento D1 (entendemos que su Despacho se refiere a D2, no a D1)". El documento D3 divulga la relación bioisostérica entre el grupo carboxilo y diversos anillos nitrogenados aromáticos (Pág. 26, Tabla 2; Pág. 39, Esquema 35; Pág. 42, Esquema 45; Pág. 43, Esquema 46).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el anillo divulgado en el documento D1 por un grupo COOR3 manteniendo la fórmula Markush conocida para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Sin estar de acuerdo con la observación de su Despacho del documento D2, el solicitante considera, de manera respetuosa que un experto en la técnica no modificaría los compuestos de D2 o las fórmulas de la manera propuesta por su Despacho. De hecho, el solicitante considera que D3 enseña de manera expresa que el bioisosterismo es un "proceso especial"

para modificar un compuesto principal (ver, por ejemplo, página 23, columna izquierda), así como que el compuesto principal debe tener propiedades particulares:

El compuesto principal debe ser de una estructura química completamente conocida y posee un mecanismo de acción igualmente bien conocido, si es posible a nivel de interacción topográfica con el receptor, incluyendo el conocimiento de todos sus grupos farmacofóricos. Además, las sendas de la inactivación metabólica, así como también los principales factores estructurales determinantes de las propiedades fisicoquímicas que regulan la biodisponibilidad, y sus efectos colaterales, sean directamente o no, deben ser conocidos con el fin de permitir una amplia predicción de la definición a ser utilizada de la relación bioisostérica.

Negrilla agregada, página 23, columna izquierda. El solicitante también considera que la no predictibilidad del bioisosterismo se resalta en los siguientes extractos de las página 25 de D3:

Siendo así, cualquier reemplazo bioisostérico debe ser rigurosamente precedido por un cuidadoso análisis de los siguientes parámetros:

- a) tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos o consideraciones sobre el grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos cuando sea acertado;
 - b) el grado de solubilidad lipídica y acuosa, con el fin de permitir la predicción de la alteración de las propiedades fisicoquímicas tales como logP y pKa;
 - c) la reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, principalmente para predecir alteraciones significativas en el proceso de la biotransformación, incluyendo la eventual alteración del perfil de toxicidad con relación a los metabolitos principales;
 - d) factores conformacionales, incluyendo la formación de la capacidad diferencial de los enlaces de hidrógeno inter o intramoleculares.
- y algunos grupos bioisostéricos alteran dramáticamente las

propiedades fisicoquímicas de las sustancias y, por lo tanto, sus actividades.

Negrilla agregada. El solicitante considera de manera respetuosa que su Despacho no ha realizado ningún hallazgo con relación a si los compuestos de D2 se adecúan a los anteriores criterios establecidos en D3, mucho menos si una persona experta en la técnica esperaría de manera razonable que los compuestos modificados retuvieran las actividad deseada.

El solicitante considera, además, que dada la expresa enseñanza de D3 de que los reemplazos bioisostéricos requieren consideraciones de, por ejemplo, mecanismo bioquímico de acción y estructura del receptor, la persona experta en la técnica no consideraría las enseñanzas de D3 esquemas 35 (que se relaciona con las modificaciones de GABA), 45 (que se relaciones con las modificaciones de análogos de glutamato), y 46 (que se relaciona con modificaciones de candidatos a fármaco para el tratamiento de isquemia cerebrovascular) por tener alguna relevancia a posibles modificaciones de los compuestos de D2.

Por al menos estas razones, el solicitante considera que su Despacho no ha mostrado que una persona medianamente versada hubiera modificado algunos de los compuestos de D2 de la manera propuesta por su Despacho para llegar a las actuales reivindicaciones. De acuerdo con esto, el solicitante considera que las actuales reivindicaciones son inventivas sobre D2 y D3.

Solicitud divisional

El solicitante presenta una solicitud divisional que se relaciona con la materia objeto del Grupo I de esta solicitud. El soporte de la misma se encuentra resumido en la Tabla A que aparece abajo.

Tabla A. Reivindicaciones para la solicitud divisional

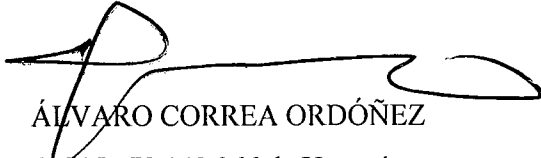
Reiv. No.	Observaciones
1	Corresponde a la material objeto de la reivindicación 2 PCT original. Por favor note que el orden de las variables para R ¹ y el anillo A, se ha modificado para que corresponda a la material objeto de mayor interés en esta solicitud.
2	Corresponde a la material objeto de la reivindicación 8 de la solicitud PCT original.

Reiv. No.	Observaciones
3	Corresponde a la material objeto de la reivindicación 9 de la solicitud PCT original. Por favor note que las subestructuras v-viii se listan ahora antes de las subestructuras i-iv.
4	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 13 de la solicitud PCT original
5	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 11 de la solicitud PCT original
6	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 14 de la solicitud PCT original
7	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 15 de la solicitud PCT original
8	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 16 de la solicitud PCT original
9	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 17 de la solicitud PCT original. Por favor note que el orden de las estructuras en la primera fila de dibujos se modificó de la reivindicación PCT original.
10	Corresponde a la material objeto de las reivindicaciones 19 y 20 de la solicitud PCT original
11	Ver, e.g., párrafo [00118] de la especificación
12	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 24 de la solicitud PCT original
13	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 26 de la solicitud PCT original
14	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 33 de la solicitud PCT original
15	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 34 de la solicitud PCT original
16	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 35 de la solicitud PCT original
17	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 36 de la solicitud PCT original
18	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 37 de la solicitud PCT original
19	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 41 de la solicitud PCT original
20	Corresponde a la materia objeto de la reivindicación 42 de la solicitud PCT original
21	Ver, e.g., Tabla 1.
22	Ver, e.g., párrafo [00203] de la especificación.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

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

Atentamente,



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

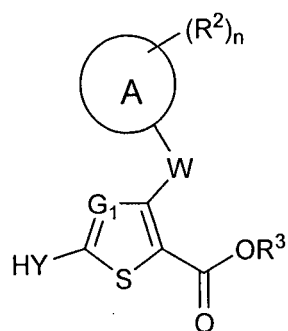
Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado
- Formulario único de solicitud divisional
- Recibo de pago por solicitud divisional.
- CD que incluye texto reivindicaciones y demás documentos de la solicitud divisional.

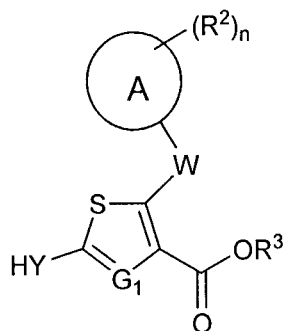
BOGRAC/BOGDMS-#2258682-V1-P2013_000008-MEMORIAL_DE_RESPUESTA_A_AUTO_DE_FONDO.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula **IA** o **IB**:



IA-i



IB-i

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo fenilo o naftilo;

cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, Haloalquilo C_{1-3} , -O- C_{1-3} alquilo, -O- C_{1-3} -haloalquilo, -NHC(O)- C_{1-3} -alquilo, -NHS(O)₂- C_{1-3} -alquilo o -C(O)H;

n es o a 3

W es -C(H)(N(R^{7b})₂)- o -CH₂-, en donde cada ocurrencia de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

G_1 es N o -CR⁸, donde R^8 es H, -CN, halógeno, -Z₂-R⁹, alifático C_{1-6} , o cicloalifático de 3 a 10-miembros

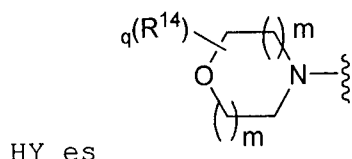
donde:

Z₂ se selecciona de una cadena de alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido -O-, -N(R^{8a})-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR^{8a}-, -N(R^{8a})C(O)-, -N(R^{8a})CO₂-, -S(O)₂NR^{8a}-, -N(R^{8a})S(O)₂-, -OC(O)N(R^{8a})-, -N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-, -N(R^{8a})S(O)₂N(R^{8a})-, o -OC(O)-;

R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

24

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y



donde cada aparición de R^{14} es independientemente $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, donde:

cada aparición de R^{14a} como permiso de valencia y estabilidad, es independientemente flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$, o dos apariciones de R^{14b} , tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} ,

13

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14e} es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido donde la cadena alquileo opcionalmente está interrumpida

por $-N(R^{14a})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14a})-$, $-S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})C(O)-$, $-N(R^{14a})SO_2-$, $-N(R^{14a})C(O)O-$, $-NR^{14a}$, $C(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{14a})-O-$ o donde T_1 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

q es 0 a 4;

m es 1 o 2; y

P es 0, 1, o 2;

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es $C(R^8)$.

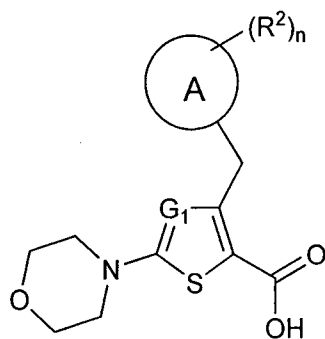
4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^8 es -CN, halógeno, o alifático C_{1-6} .

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde ambas apariciones de m son 1 y q es 0.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es H, metilo o etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^2 es halógeno.

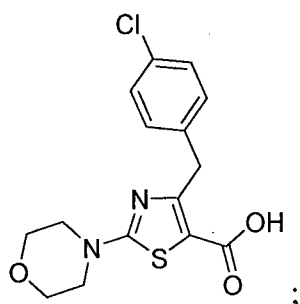
8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula **III-A**:



III-A

donde R^8 es -CN

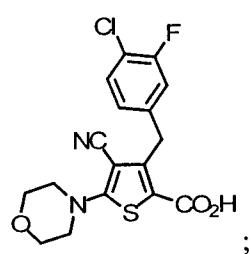
9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



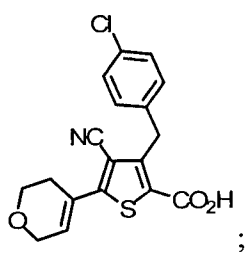
91



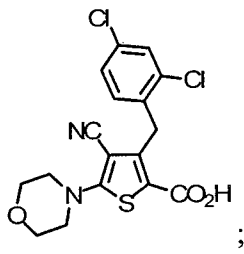
93



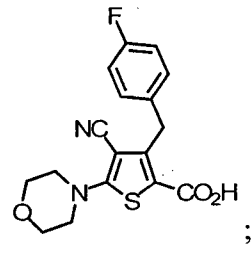
94



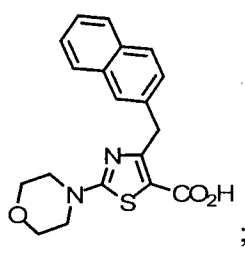
95



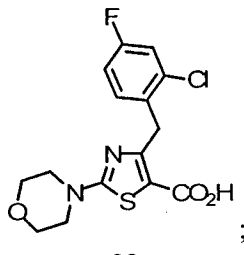
96



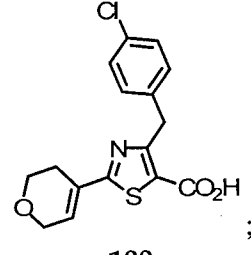
97



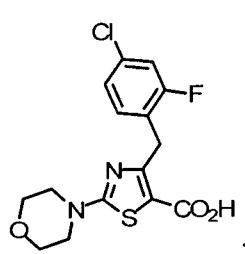
98



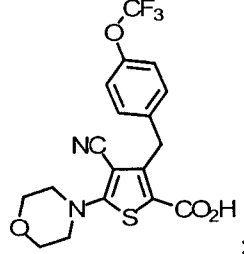
99



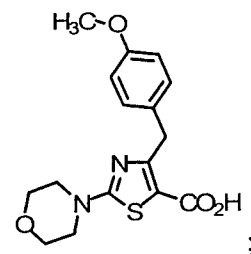
100



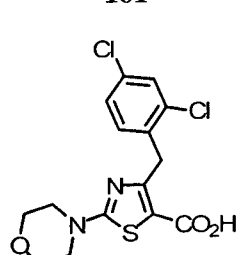
101



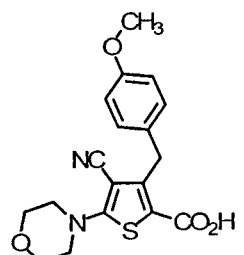
102



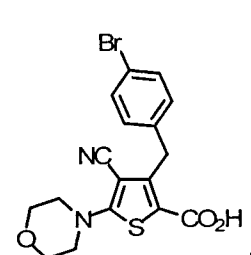
103



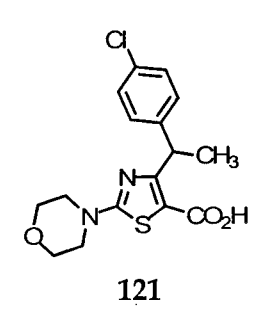
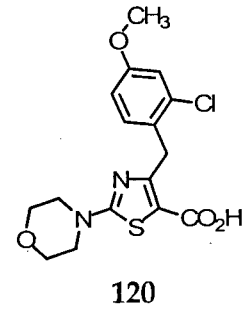
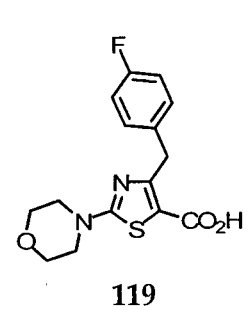
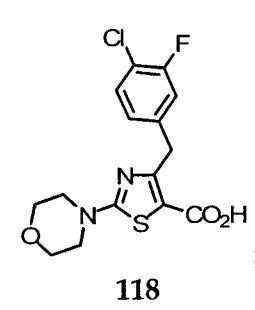
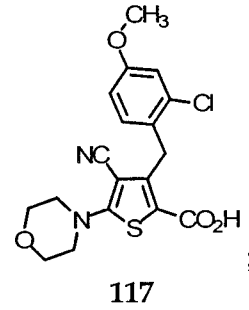
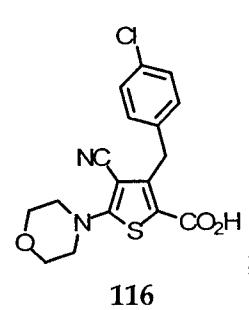
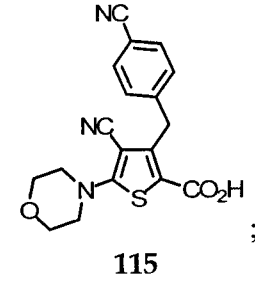
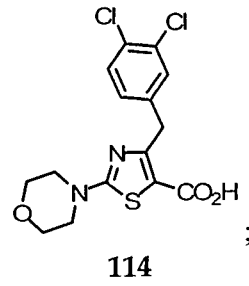
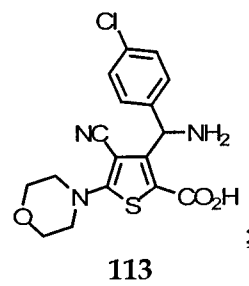
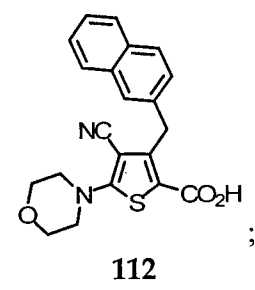
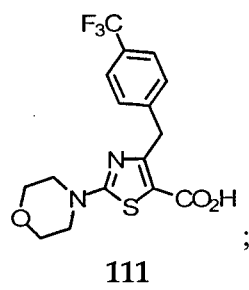
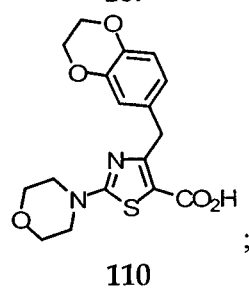
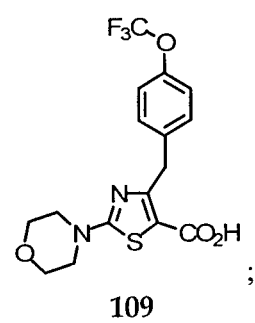
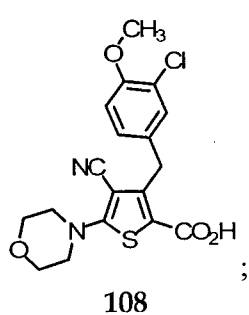
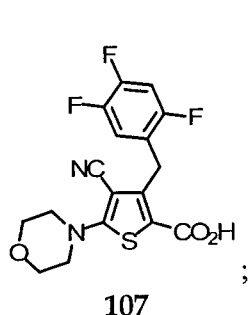
104

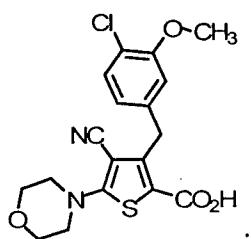


105

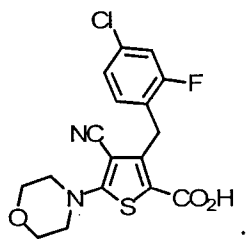


106

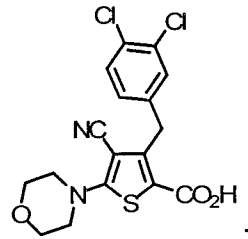




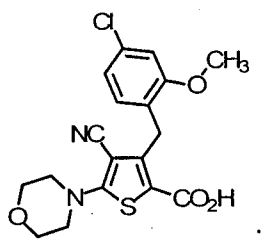
122



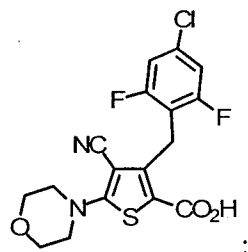
123



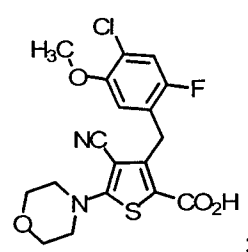
124



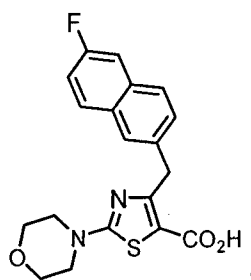
125



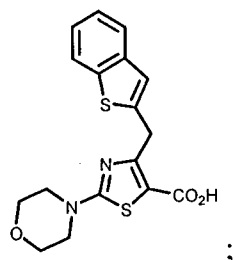
126



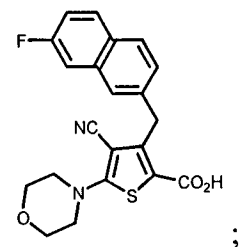
127



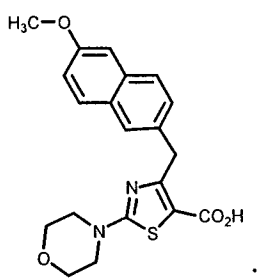
128



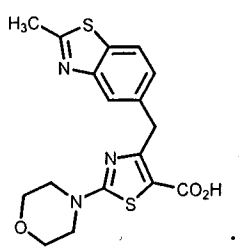
286



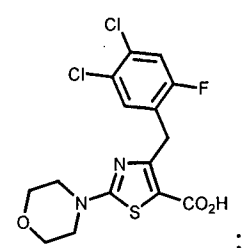
287



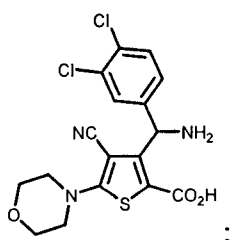
288



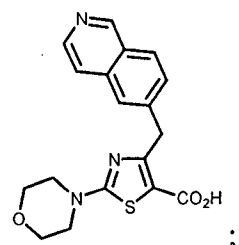
289



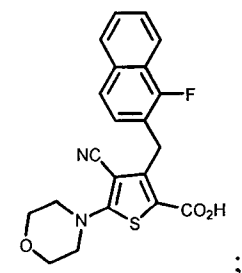
290



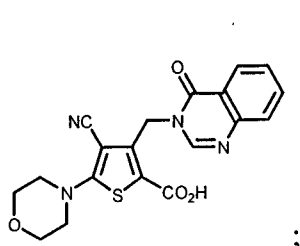
291



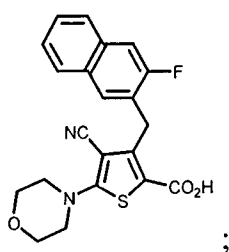
292



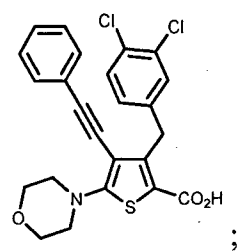
293



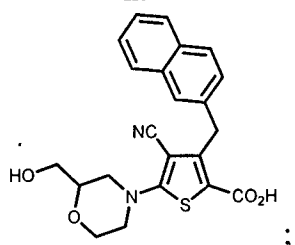
294



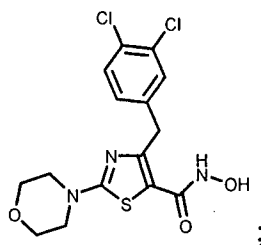
295



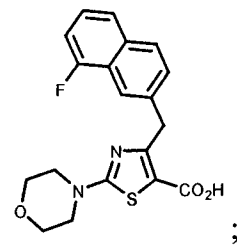
296



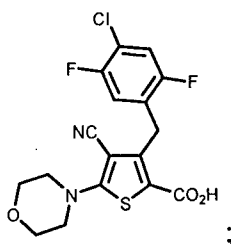
297



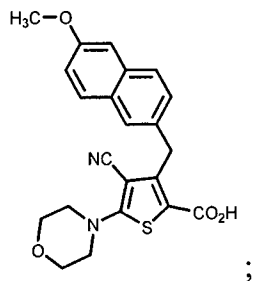
298



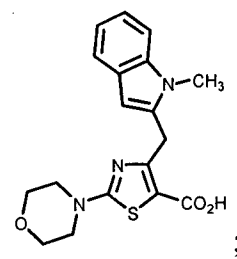
299



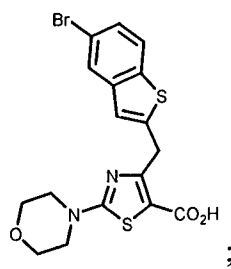
300



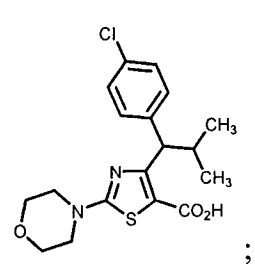
301



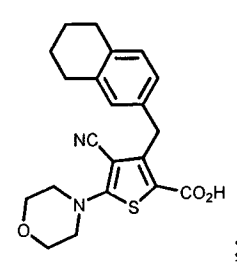
302



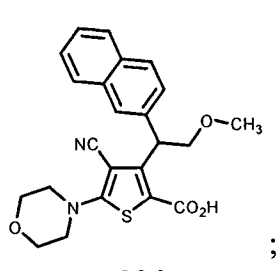
303



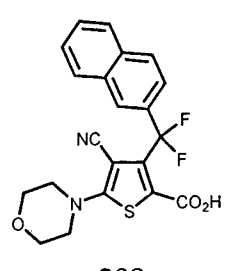
304



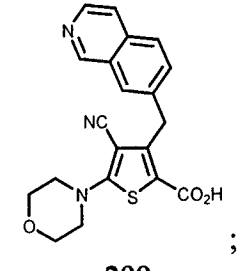
305



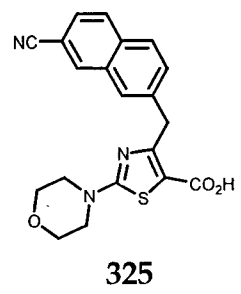
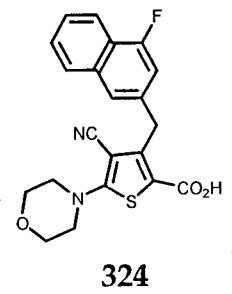
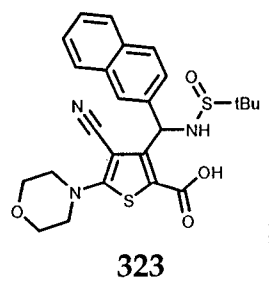
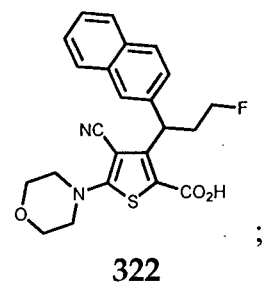
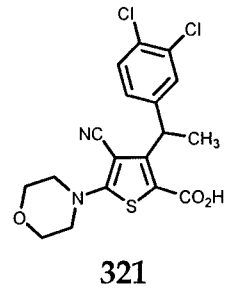
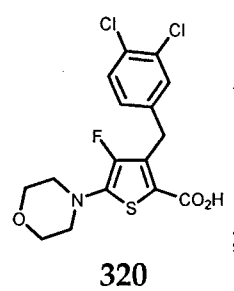
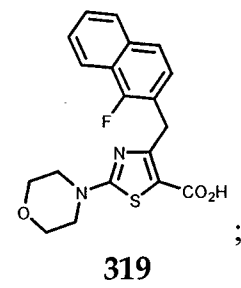
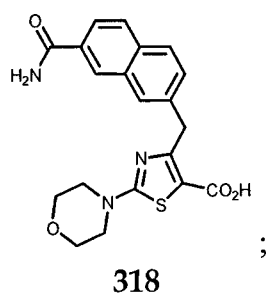
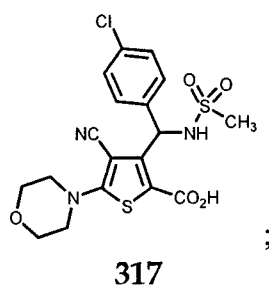
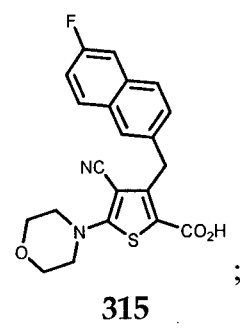
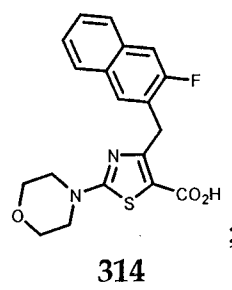
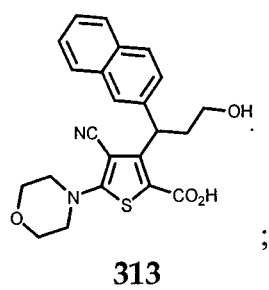
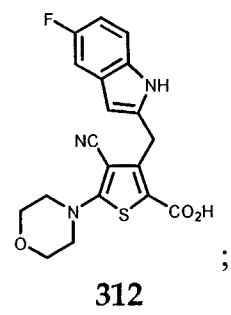
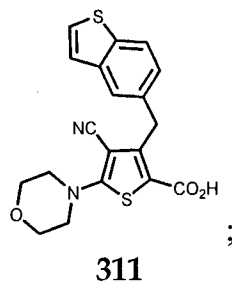
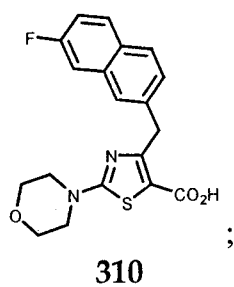
306

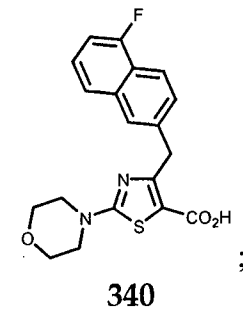
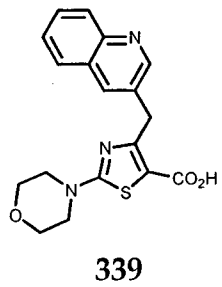
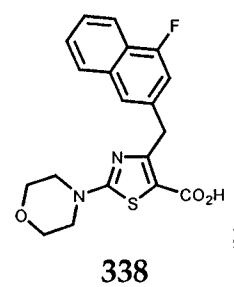
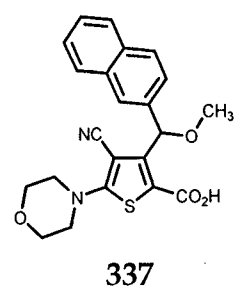
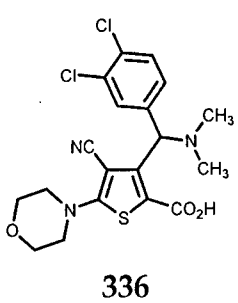
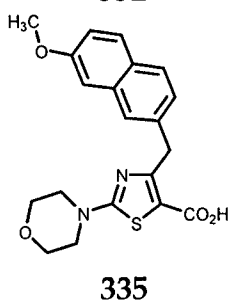
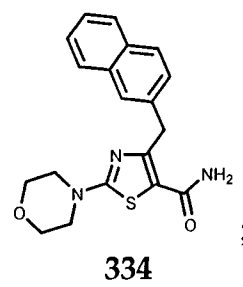
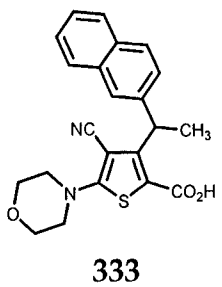
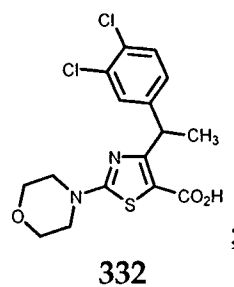
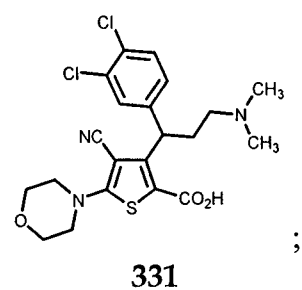
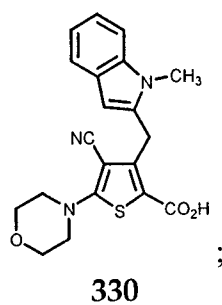
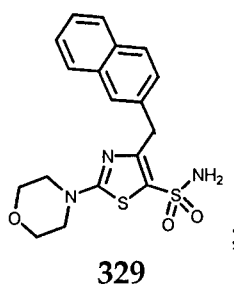
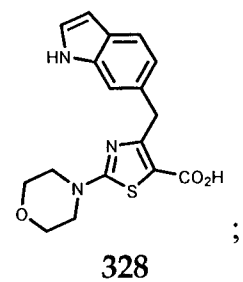
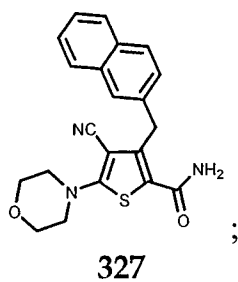
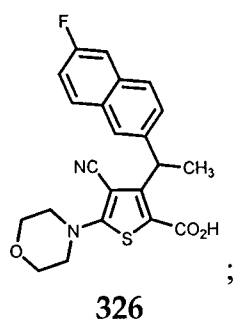


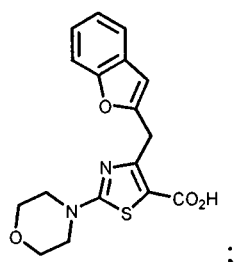
308



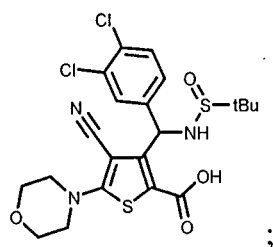
309



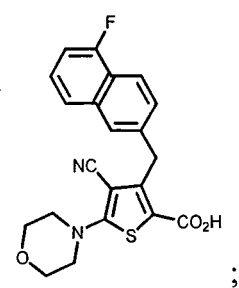




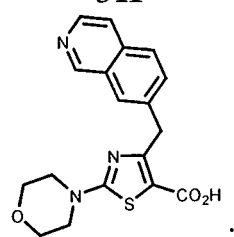
341



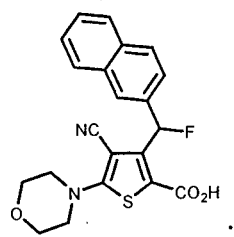
342



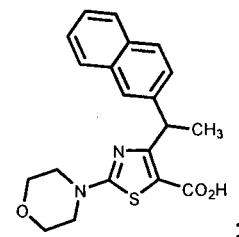
343



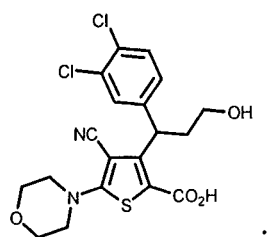
344



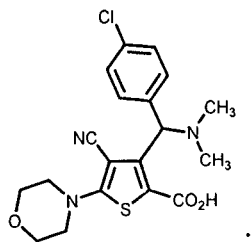
345



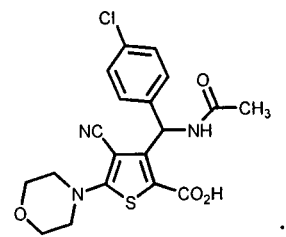
346



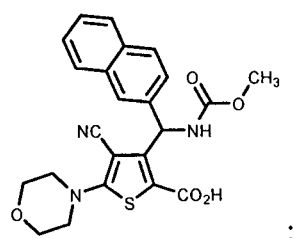
347



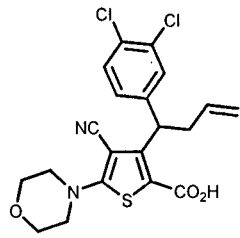
351



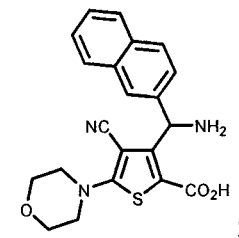
353



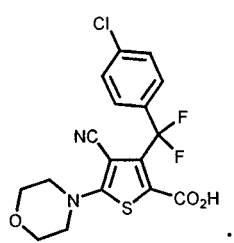
354



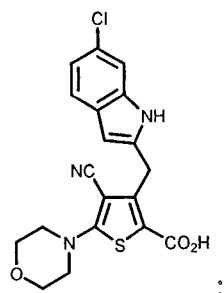
355



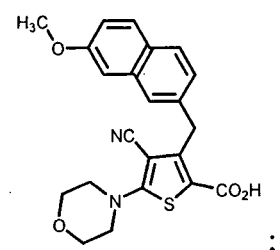
357



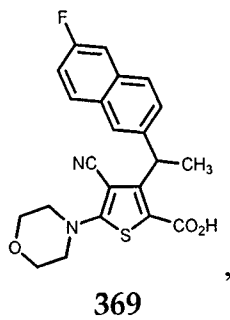
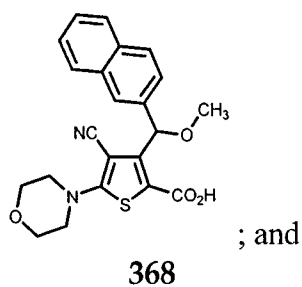
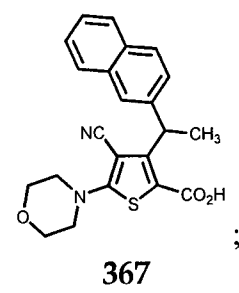
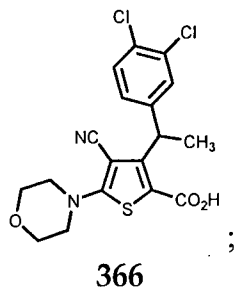
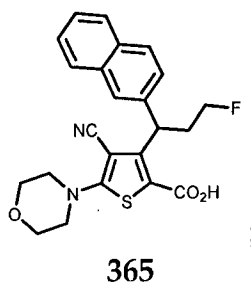
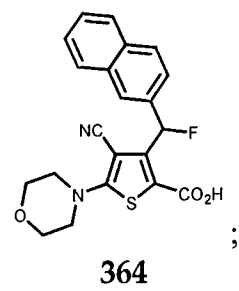
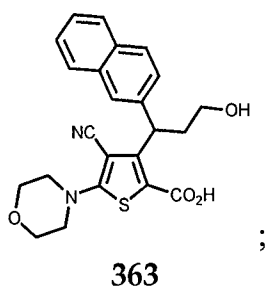
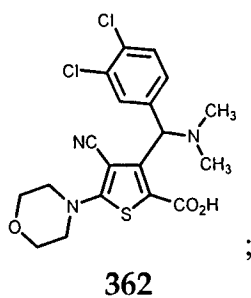
358



359



361



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéuticamente aceptable.