

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-167580- -00005-0000

Fecha: 2014-09-02 16:19:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 523

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA, INC-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 13-167.580.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 10 de junio de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6699**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, con el propósito de restringir el objeto de la presente invención a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados y que se encuentran debidamente sustentados en la descripción.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones restringen considerablemente la materia a proteger y definen de forma más precisa los compuestos de fórmula general I, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

• **Reivindicación 1.** Ha sido modificada con el fin de superar las objeciones realizadas por el señor Examinador en cuanto a la falta de concisión y soporte. En este sentido las definiciones para los sustituyentes de la fórmula I han sido considerablemente restringidas, específicamente las definiciones para hetAr^2 , hetAr^3 , R^5 , hetAr^4 , hetAr^5 , hetCyc^2 , hetCyc^3 , hetCyc^4 de la siguiente manera:

hetAr^2 : Se ha establecido que el anillo heteroarilo de 5 miembros tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y S, donde al menos uno de dichos heteroátomos es N (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetAr^3 : Su definición ha sido limitada a 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

R^5 : De su definición se ha eliminado la referencia a: hetAr^6 , $\text{hetCyc}^6\text{C}(=\text{O})-$, $(\text{hetCyc}^7)-\text{O}-$, hetCyc^8 alcoxi (1-4C), difluoroamino alcoxi(1-4C), [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoro alcoxi(1-4C), (alquilo 1-4C) $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ alquiltio(2-4C)-, (alquilo 1-4C) $\text{OC}(=\text{O})-$, o $\text{R}^c\text{R}^d\text{NC}(=\text{O})-$ (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetAr^4 : Se ha establecido que es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 átomos de N en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetAr^5 : Su definición ha sido limitada a piridilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetCyc^2 : Su definición ha sido limitada a un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N en el anillo (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetCyc^3 : Su definición ha sido limitada a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCyc^3 está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo (1-6C) (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

hetCyc⁴: Su definición ha sido limitada a un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C) y alquilo(1-4C)-OC(=O)- (Tabla 1. Soporte para los sustituyentes de la fórmula general I de la presente invención).

Por otro lado, es importante resaltar que la referencia a hetAr⁶, hetCyc⁶, hetCyc⁷, hetCyc⁸, R^c, R^d, hetCyc¹⁰ ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 2 a 5.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 5 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 6.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Nuevas Reivindicaciones 6 a 16.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 7 a 17 actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 17.** Está basada en la reivindicación 18 actualmente presentada, sin embargo ésta ha sido modificada eliminando los literales h, i, j, k, l y s.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por 17 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

4. ARGUMENTOS RESPECTO A LAS OBJECIONES REALIZADAS SOBRE EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicación 1 carecería de claridad y concisión, aduciendo que de la definición de los diferentes sustituyentes de la fórmula I se obtiene un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción, por lo que sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir que se encuentran debidamente sustentados en la descripción.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

En este sentido, el señor Examinador sugiere realizar la restricción por ejemplo como lo muestra en la tabla del numeral 4 del mencionado Oficio N° 6699.

Frente a la anterior objeción, en primer lugar me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con el presente memorial, en donde como bien se detalla en el numeral 4. se ha restringido considerablemente la definición de los sustituyentes hetAr² , hetAr³, R⁵, hetAr⁴, hetAr⁵ , hetCyc² , hetCyc³ , hetCyc⁴.

En segundo lugar, y en conexión con las mencionadas modificaciones me permito resaltar que toda la materia objeto de reclamación **encuentra pleno sustento en el texto de la descripción**, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

SOPORTE PARA LOS SUSTITUYENTES DE LA FÓRMULA GENERAL I DE LA PRESENTE INVENCION

Definición	Soporte en el texto de la descripción como se presentó en fase nacional/texto de la publicación internacional WO2012082689	Soporte en los Ejemplos
Soporte para la definición de hetAr ¹ tal como fue presentada	Páginas 17 y 18 / Párrafo [00100]	Ejemplos 1-7, 16-28, 31-47, 50-66, 68-79, 81, 85-87, 89, 101-103, 105, 107, 111, 112, 114, 118, 121, 124, 129, 138 y 142
Soporte para la definición de hetAr ² en su versión modificada	Página 19 /Párrafo [00102]	Ejemplos 8-15, 29, 30, 48, 49, 67, 88, 106, 139 y 149
Soporte para la definición de hetAr ³ en su versión modificada	Página 19 /Párrafo [00103]	Ejemplo 108
Soporte para la definición de hetCyc ¹ tal como fue presentada	Página 20 /Párrafo [00108]	Ejemplos 82, 83, 113, 116, 117, 122, 123, 128, 131 y 132
Soporte para la definición de R ⁵ es H	Página 22 /Párrafo [00114]	Ejemplos 61, 62, 128-129, 155 y 158-160
Soporte para la definición de R ⁵ es halógeno	Página 22 /Párrafo [00115]	Ejemplos 53, 144, 161
Soporte para la definición de R ⁵ es CN	Página 22 /Párrafo [00116]	Ejemplo 152

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Definición	Soporte en el texto de la descripción como se presentó en fase nacional/texto de la publicación internacional WO2012082689	Soporte en los Ejemplos
Soporte para la definición de R ⁵ es OH	Página 22 /Párrafo [00117]	Ejemplo 63 y 92
Soporte para la definición de R ⁵ es hetAr ⁴	Páginas 22 y 23/Párrafos [00118] - [00119]	Ejemplos 68-71 y 145
Soporte para la definición de R ⁵ es hetAr ⁵	Página 24 /Párrafos [00120] - [00121]	Ejemplo 50
Soporte para la definición de R ⁵ es hetCyc ²	Páginas 24-26 /Párrafos [00122] - [00124]	Ejemplos 51, 52 y 54
Soporte para la definición de R ⁵ es hetCyc ³ (alquilo 1-4C)-	Páginas 26 y 27 /Párrafo [00125] - [00126]	Ejemplos 77, 78 y 148
Soporte para la definición de R ⁵ es hetCyc ⁴ alcoxi (1-4C)	Página 27-30 /Párrafo [00127] - [00129]	Ejemplos 1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15-49, 55, 56, 59, 64, 66, 85-90, 96-108, 138, 139, 149, 150 y 153
Soporte para la definición de R ⁵ es hetCyc ⁵ alcoxi (1-4C)	Página 30 y 31 /Párrafo [00130] - [00132]	Ejemplos 3, 4, 5, 8, 13 y 14
Soporte para la definición de R ⁵ es (alcoxi 1-3C)(alcoxi 1-4C)	Página 31 /Párrafo [00133]	Ejemplo 80, 82-84, 93-95, 109-124, 130-137, 140-143 y 151
Soporte para la definición de R ⁵ es hidroxialcoxi (1-6C)	Página 31 /Párrafo [00134]	Ejemplo 57
Soporte para la definición de R ⁵ es dihidroxialcoxi (2-6C)	Página 31 /Párrafo [00135]	Ejemplos 91 y 157
Soporte para la definición de R ⁵ es alcoxi (1-6C)	Página 32 /Párrafo [00136]	Ejemplos 125 y 127
Soporte para la definición de R ⁵ es [hidroxialquil (2-4C)amino]-alquilo (1-4C)	Página 32 /Párrafo [00137]	Ejemplo 95
Soporte para la definición de R ⁵ es [(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)amino] alquil (1-4C)	Página 32 /Párrafo [00138]	Ejemplo 74
Soporte para la definición de R ⁵ es [di(alquil 1-4C)amino] alquil (1-4C)	Página 32 /Párrafo [00139]	Ejemplo 72
Soporte para la definición de R ⁵ es (alquilo 1-4C)C(=O)-	Página 33 /Párrafo [00140]	Ejemplos 79 y 146
Soporte para la definición de R ⁵ es hidroxi alquilo (1-6C)	Página 33 /Párrafo [00141]	Ejemplos 73, 76 y 147

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Definición	Soporte en el texto de la descripción como se presentó en fase nacional/texto de la publicación internacional WO2012082689	Soporte en los Ejemplos
Soporte para la definición de R ⁵ es dihidroxi alquilo (2-6C)	Página 33 /Párrafo [00142]	Ejemplo 157
Soporte para la definición de R ⁵ es [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi (1-4C)	Página 33 y 34 /Párrafo [00143]	Ejemplo 60
Soporte para la definición de R ⁵ es N-(alquilo 1-3C)piridinona	Página 34 /Párrafo [00144]	Ejemplo 65
Soporte para la definición de hetAr ⁴ en su versión modificada	Página 23 /Párrafo [00119]	Ejemplos 68-71 y 145
Soporte para la definición de hetAr ⁵ en su versión modificada	Página 24 /Párrafo [00121]	Ejemplo 50
Soporte para la definición de hetCyc ² en su versión modificada	Página 26 /Párrafo [00124]	Ejemplos 51, 52 y 54
Soporte para la definición de hetCyc ³ en su versión modificada	Página 27 /Párrafo [00126]	Ejemplos 77, 78 y 148
Soporte para la definición de hetCyc ⁴ en su versión modificada	Páginas 29 y 30 /Párrafo [00129]	Ejemplos 1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15-49, 55, 56, 59, 64, 66, 85-90, 96-108, 138, 139, 149, 150 y 153
Soporte para la definición de hetCyc ⁵ tal como fue presentada	Página 30 /Párrafo [00130]	Ejemplos 3, 4, 5, 8, 13 y 14

Ahora bien, en vista de las modificaciones realizadas y de la tabla anterior, es claro que el alcance general del capítulo reivindicatorio se ha restringido significativamente y que la materia que se pretende proteger está completamente soportada por la descripción.

Considerando todo lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro, conciso y se encuentra debidamente sustentado en el texto de la descripción, por lo que supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **ESTADO DE LA TÉCNICA.**

Finalmente, dentro del Concepto Técnico realizado por ese Despacho, el señor Examinador resalta que una vez fueron consultadas las fuentes de información con que cuenta, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

En vista de lo anterior, dado que no se encontró ningún documento que anticipe o sugiera los compuestos que son objeto de la presente invención, es claro que la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad y por lo tanto es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. **CONCLUSIÓN.**

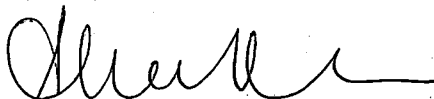
Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, de conformidad con la ausencia de publicaciones que afecten la patentabilidad del objeto de la invención, resulta innegable que la solicitud en estudio es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar copia de las páginas **283** a **293** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, el cual está compuesto por **17** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado.

8. 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,

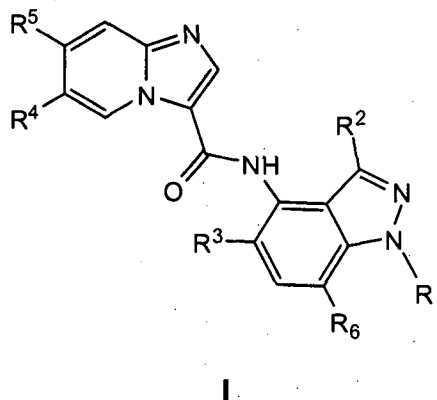

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $\text{hetAr}^1(\text{CH}_2)_m-$, $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$, $\text{hetAr}^3\text{CH}_2-$, (cicloalquilo 3-6C)- CH_2- , $\text{hetCyc}^1\text{CH}_2-$, $\text{Ar}^1(\text{CH}_2)_n-$ o (N alquilo 1-3C)piridinonil- CH_2- ;

hetAr^1 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N en el anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), halógeno, CF_3 o cicloalquilo(3-6C);

m es 0, 1 o 2;

hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

hetAr^3 es 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo;

hetCyc^1 es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido por $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } 1-6\text{C})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo } 1-6\text{C})$;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), CN, CF₃, OH, alcoxi(1-6C), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo 1-6C), -C(=O)NR^aR^b o benciloxi;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(1-6C);

n es 0, 1 o 2;

R² es H, F, Cl o CH₃;

R³ es H, F o Cl;

R⁴ es H, CN, F, Cl, Br, -OMe, -OCF₃, -CF₃, -CH(OH)CH₂OH o -C(=O)NH₂;

R⁵ se selecciona de:

H,

halógeno,

CN,

OH,

hetAr⁴,

hetAr⁵,

hetCyc²,

hetCyc³(alquilo 1-4C)-,

hetCyc⁴ alcoxi(1-4C),

hetCyc⁵ alcoxi(1-4C),

(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C),

hidroxialcoxi(1-6C),

dihidroxialcoxi(2-6C),

alcoxi(1-6C),

[hidroxialquil(2-4C)amino]-alquilo(1-4C),

[(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)amino]alquil(1-4C),

[di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C),

(alquilo 1-4C)C(=O)-,

hidroxi alquilo(1-6C),

dihidroxi alquilo(2-6C),

[di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C), o

N-(alquilo 1-3C)piridinona;

hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 átomos de N en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

hetAr⁵ es un piridilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

hetCyc² es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N en el anillo;

hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCyc³ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo(1-6C);

hetCyc⁴ es un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C) y alquilo(1-4C)-OC(=O)-;

hetCyc⁵ es un heterociclo espiro que tiene 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O, donde hetCyc⁵ está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo(1-6C);y

R⁶ es H o Cl.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es hetAr¹(CH₂)_m-, hetAr²CH₂- o hetAr³CH₂-.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R¹ es hetAr¹(CH₂)_m-.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde m es 1.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es (3-6C cicloalquilo)- CH_2 -, $hetCyc^1CH_2$ -, $Ar^1(CH_2)_n$ - o (N-alquilo 1-3C)piridinonil- CH_2 -.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^5 es $hetCyc^4alcoxi(1-4C)$ o $hetCyc^5alcoxi(1-4C)$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde R^5 es $hetCyc^4alcoxi(1-4C)$.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^2 es H.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^2 es F o Cl.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^2 es CH_3 .

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^3 es H.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^3 es F o Cl.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R^4 es H.

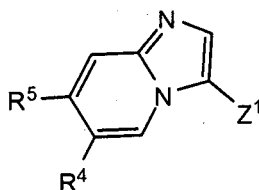
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R^6 es H.

15. Un compuesto seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-161 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

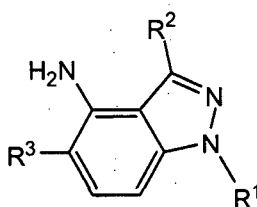
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula II



II

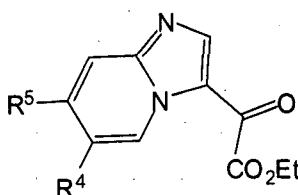
donde Z^1 es COOH o un derivado reactivo del mismo con un compuesto correspondiente de fórmula III



III

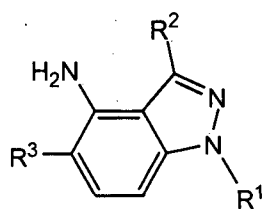
en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV



IV

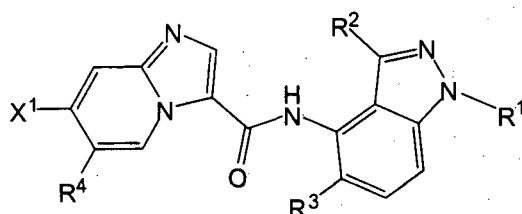
con un compuesto de fórmula III



III

en la presencia de una base; o

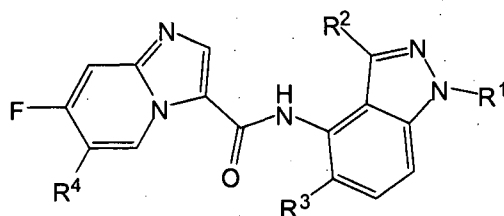
(c) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc⁴alcoxi(1-4C), (hetCyc⁷)-O- o hidroxialcoxi(1-6C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V



V

donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R^{5a} -O- donde R^{5a} es hetCyc⁴alquilo(1-4C)-OH, hetCyc⁷-OH o P^1 O-alquilo(1-6C)-OH, respectivamente, en la presencia de una base, donde P^1 es un grupo protector hidroxilo; o

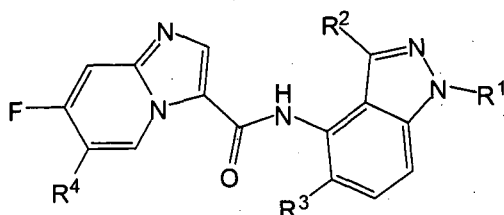
(d) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc² donde hetCyc² es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc²-H; o

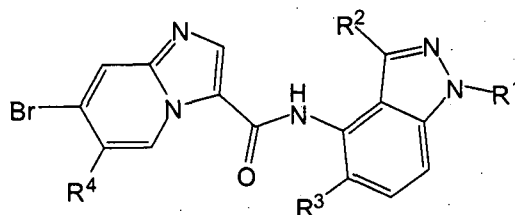
(e) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetAr^4 donde hetAr^4 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

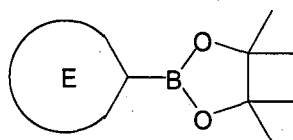
con un compuesto que tiene la fórmula $\text{hetAr}^4\text{-H}$ en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es un sustituyente unido a carbono seleccionado de hetAr^4 , hetAr^5 y N-(alquil 1-3C)piridinona, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



V-b

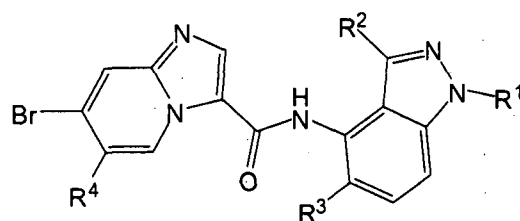
con un compuesto que tiene la fórmula VI



VI

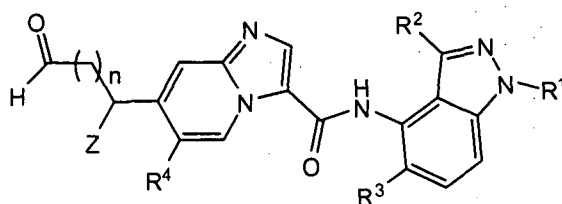
donde el Anillo E es un radical unido a carbono seleccionado de hetAr^4 , hetAr^5 y N-(alquil 1-3C)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

(g) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetAr^4 o hetAr^6 donde hetAr^4 y hetAr^6 son radicales carbono, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b

**V-b**

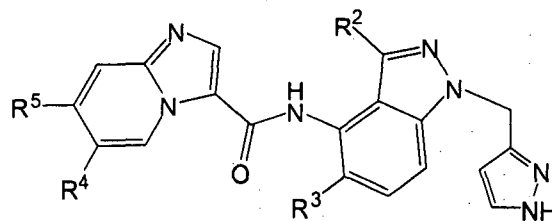
con un compuesto que tiene la fórmula $\text{hetAr}^4\text{-H}$ o $\text{hetAr}^6\text{-H}$, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

(h) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $\text{hetCyc}^3(\text{alquilo } 1\text{-}2\text{C})$ - donde hetCyc^3 es un radical nitrógeno, $[(\text{alcoxi } 1\text{-}4\text{C})(\text{alquil } 1\text{-}4\text{C})]\text{aminoalquilo}(1\text{-}2\text{C})$ o $[\text{hidroxialquil}(2\text{-}4\text{C})]\text{amino-alquilo}(1\text{-}2\text{C})$, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XII

**XII**

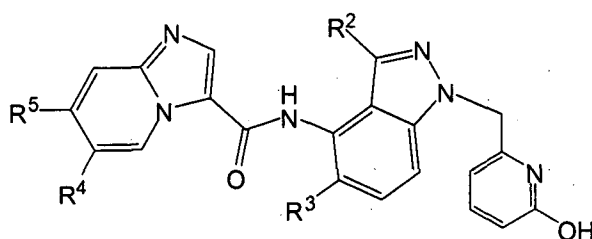
donde n es 0 o 1 y Z es H o Me, con $\text{hetCyc}^3\text{-H}$, $[(\text{alcoxi } 1\text{-}4\text{C})(\text{alquilo } 1\text{-}4\text{C})]\text{NH}_2$ o $[\text{hidroxialquilo}(2\text{-}4\text{C})]\text{NH}_2$, respectivamente, en presencia de un agente reductor; o

(i) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es $\text{hetAr}^2\text{CH}_2\text{-}$ y hetAr^2 es un anillo pirazolilo que tiene un átomo de N del anillo sustituido por un sustituyente seleccionado de [SiC] o alquilo(1-6C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIII

**XIII**

con un compuesto que tiene la fórmula alquilo(1-6C)-X², respectivamente, donde X² es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

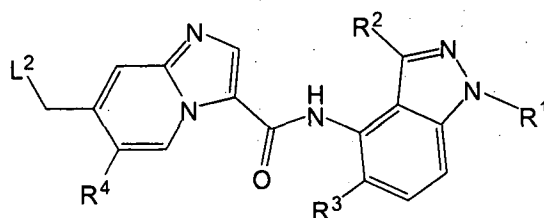
(j) para un compuesto de Fórmula I donde R¹ es N-(alquil 1-3C)piridinonilo-CH₂-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



XIV

con (alquilo 1-3C)-L¹ donde L¹ es un grupo o átomo saliente en presencia de una base; o

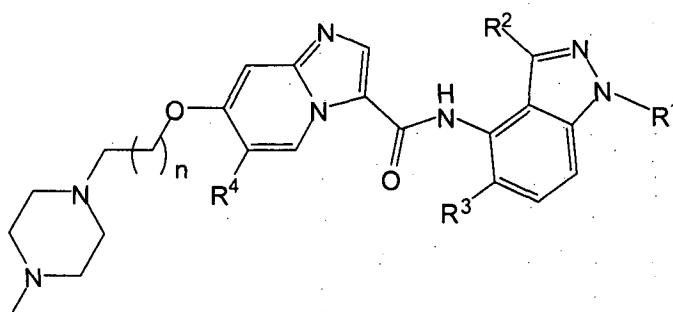
(k) para un compuesto de Fórmula I donde R⁵ es hetCyc³CH₂- donde hetCyc³ es un radical nitrógeno, acoplando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XV



XV

donde L² es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc³-H en presencia de una base; o

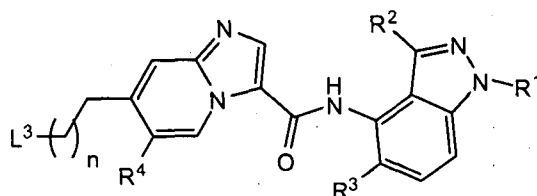
(l) para un compuesto de Fórmula I donde R⁵ es hetCyc⁴alcoxi(1-4C) y hetCyc⁴ es N-metilpiperazin-1-óxido, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVI



XVI

donde n es 0, 1, 2 o 3, con un agente de oxidación; o

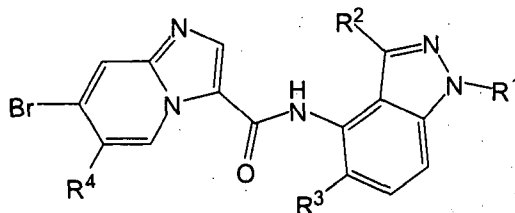
(m) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc³(alquilo 1-4)- donde hetCyc³ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVII



XVII

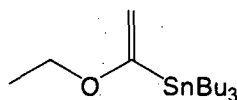
donde n es 0, 1, 2 o 3, y L^3 es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula hetCyc³ en presencia de una base; o

(n) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $CH_3C(=O)-$, acoplando un compuesto correspondiente que tiene fórmula V-b



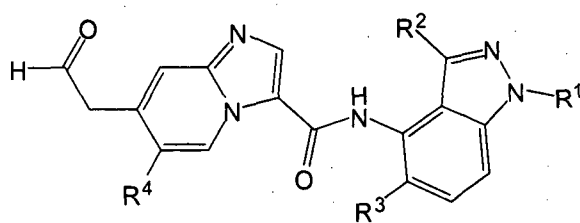
V-b

con un compuesto que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido del tratamiento con ácido; o

(o) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $HO(CH_2CH_2)-$, tratando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVIII



XVIII

con un agente reductor; y

quitando cualquier grupo protector si se desea y formando una sal de éste si se desea.