



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022669- -00009-0000

Fecha: 2010-10-11 14:02:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 19

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

Nombre: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 40 Landsdowne Street,
Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Calle 94A # 7A-09

Teléfono: 576 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

09.022.669

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento un nuevo capítulo reivindicatorio al cual solicito se realice examen de patentabilidad.

⑥

Comprobante de pago No.

10-84.367

Fecha

Octubre 7, 2010

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

CG 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20234

11 OCT. 2010

P20234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 84,367
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022669- -00009-0000

Fecha: 2010-10-11 14:02:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383924984	07/10/2010	10,016,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

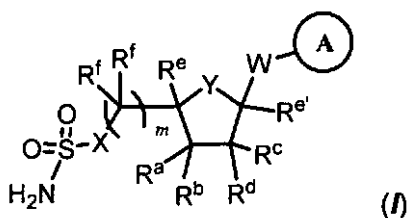
SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

El Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde uno o ambos anillos es opcionalmente sustituido y un átomo de nitrógeno del anillo es opcionalmente oxidado;

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}^1)-$, $-\text{CF}(\text{R}^1)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

R^1 es C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático; o R^1 es una cadena de C_{2-4} alquileo que está unida a una posición del anillo en el Anillo A para formar un anillo fusionado de 5, 6, ó 7 miembros, en donde la cadena de alquileo es opcionalmente sustituida con C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{O}-$;

Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$;

R^a es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; o R^a y R^c juntos forman una ligadura;

R^b es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático y C_{1-4} fluoroalifático;

R^c es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; o R^a y R^c juntos forman una

ligadura;

R^d es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático y C_{1-4} fluoroalifático;

R^e es hidrógeno, o C_{1-4} alifático; o R^e , tomado en forma conjunta con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros; o R^e , tomado en forma conjunta con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o C_{1-4} alifático;

$R^{e'}$ es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o $R^{e'}$, tomado en forma conjunta con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o C_{1-4} alifático;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático, o C_{1-4} fluoroalifático; o dos R^f tomados en forma conjunta forman $=O$; o dos R^f , tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado en forma conjunta con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^m es hidrógeno, fluoro, $-N(R^4)_2$, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido; o R^m y R^n juntos forman $=O$ ó $=C(R^5)_2$; o R^m y R^e , tomados en forma conjunta con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o C_{1-4} alifático; o R^m y $R^{e'}$, tomados en forma conjunta con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o C_{1-4} alifático;

R^n es hidrógeno, fluoro, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido; o R^m y R^n juntos forman $=O$ ó $=C(R^5)_2$;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados en forma conjunta con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del

átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, y S;

R^{4x} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{6-10} ar(C_{1-4}) alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituida, o un anillo arilo, heteroarilo, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y} , tomados en forma conjunta con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, y S; y

cada R^5 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{5x} independientemente es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o un C_{6-10} arilo o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

m es 1, 2, ó 3.

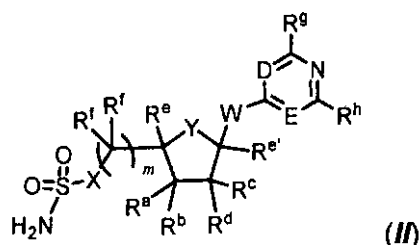
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, o $-NHC(O)-$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por una o más de las siguientes características:

- (a) X es $-O-$;
- (b) Y es $-CH_2-$;
- (c) W es $-NH-$
- (d) R^a es $-OH$;
- (e) R^b y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático;
- (f) R^c es hidrógeno, fluoro, o $-OR^5$;
- (g) R^e y R^e son cada uno hidrógeno;

- (h) cada R^f es hidrógeno; y
 (i) m es 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

D es $-N=$ o $-C(R^h)=$;

E es $-N=$ o $-C(R^h)=$;

R^g es hidrógeno, halo, ciano, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; y
 cada R^h independientemente es hidrógeno, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido;

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R^g es hidrógeno, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-T^1-R^{2g}$, $-V^1-R^{1g}$, o $-T^1-V^1-R^{1g}$;

T^1 es una cadena de C_{1-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados, en donde la cadena de alquileo opcionalmente es interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, o $-C(R^6)=N-O-$, y en donde

T¹ o una porción de éste opcionalmente forma parte de un anillo de 3-7 miembros;

V¹ es -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -NR⁴C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)C(=NR⁴)-, -N(R⁴)CO₂-, -N(R⁴)SO₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R⁴)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-O-, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)-, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-, -C(NR⁴)=N(R⁴)-, -C(=NR⁴)-O-, o -C(R⁶)=N-O-;

cada R¹⁹ independientemente es un anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico, o cicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R²⁹ independientemente es -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, o -C(R⁶)=N-OR⁵;

cada R^{3a} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en -F, -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquilo), -C(O)NH₂, y -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo);

cada R^{3b} independientemente es un C₁₋₃ alifático opcionalmente sustituido con R^{3a} o R⁷, o dos R^{3b} sustituyentes en el mismo átomo de carbono, tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros; y

cada R⁷ independientemente es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por la fórmula (III):



cada R^{80} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático

o C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}),
-CO₂R^{5x}, o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄) alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y}, tomados en forma conjunta con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, y S; y cada R^{5x} independientemente es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, o un C₆₋₁₀ arilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el Anillo C es un anillo C₃₋₆ cicloalifático, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrahidropirimidinilo, cualquiera de los cuales es sustituido con 0-2 R⁰ y 0-2 R⁸⁰.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el Anillo C es un anillo C₃₋₆ cicloalifático, fenilo, oxazolilo, o isoxazolilo, cualquiera de los cuales es sustituido con 0-2 R⁸⁰ y opcionalmente es fusionado con un anillo de benceno, dioxolano, o dioxano opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por la fórmula (IV):



El Anillo D es un sistema de anillos mono- o bicíclico opcionalmente sustituido.

cada átomo de carbono del anillo no saturado sustituible en el Anillo **D** no es sustituido o es sustituido con -R^p;

cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el Anillo D no es sustituido o es sustituido con $-R^{9p}$;

cada R^p independientemente es halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$, o un grupo alifático opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo espirocíclico cicloalifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R^{9p} independientemente es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 .

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

cada R^p independientemente es seleccionado del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-\text{R}^{1p}$, $-\text{R}^{2p}$, $-\text{T}^2-\text{R}^{1p}$, y $-\text{T}^2-\text{R}^{2p}$; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo espirocíclico cicloalifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

T^2 es una cadena de C_{1-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

cada R^{1p} independientemente es un grupo arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; y

cada R^{2p} independientemente es $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$,

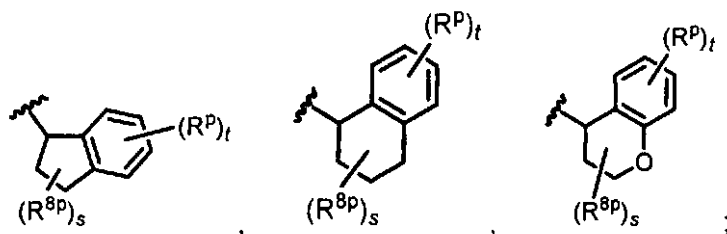
$-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$,
 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, o $-C(R^6)=N-OR^5$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el Anillo D es un indanil, tetrahidronaftil, o cromanil opcionalmente sustituido;

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

V^1 es $-N(R^8)-$;

El Anillo D es seleccionado del grupo que consiste en:



cada R^P independientemente es halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o
 es un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$,
 $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} independientemente es fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o
 es un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$,
 $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono
 juntos forman $=O$ ó $=C(R^{5x})_2$; siempre que cuando dos R^{8p} están unidos al mismo
 átomo de carbono, uno debe ser seleccionado del grupo que consiste en fluoro,
 $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente
 sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y además siempre
 que R^{8p} sea diferente de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ cuando se encuentre en una posición
 adyacente a un átomo de oxígeno del anillo;

s es 0, 1, 2, 3, ó 4; y

t es 0, 1, ó 2.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

R^9 es $-N(R^8)(R^9)$;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alifático, $-T^3-R^{9a}$ o $-T^4-R^{9b}$;

T^3 es una cadena de C_{1-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

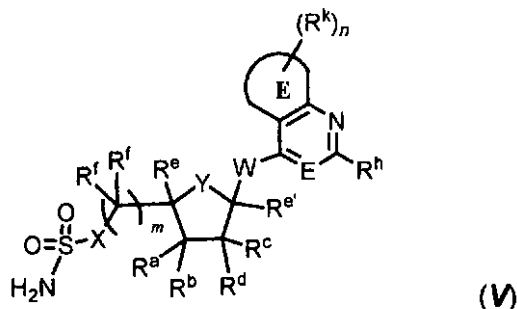
T^4 es una cadena de C_{2-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

R^{9a} es $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, o $-C(=NR^4)-OR^5$; y

R^{9b} es halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$, o $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^9 es hidrógeno o un C_{1-6} alifático o C_{1-6} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por la fórmula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

El Anillo E es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

E es $-N=$ o $-C(R^h)=$;

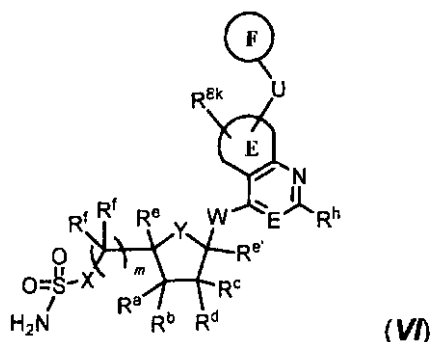
cada R^h independientemente es hidrógeno, halo, $-CN$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido;

cada R^k independientemente es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$,

-OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵,
 -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,
 -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, o
 un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; y

n es 0, 1, 2, ó 3.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por la fórmula
 (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

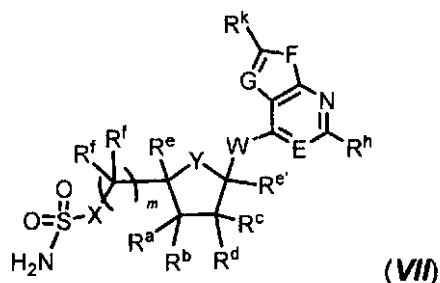
U es una ligadura covalente, C₁₋₃ alquileo, -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

R^{8k} es halo, C₁₋₄ alifático, o C₁₋₄ fluoroalifático; y

El Anillo F es un sistema de anillos mono-, bi-, o tricíclico opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el Anillo F es un fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, o dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por la fórmula
 (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

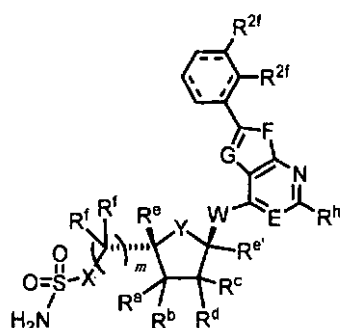
E es -N= o -C(R^h)=;

F es -N(R^{9k})-, -O-, o -S-; y

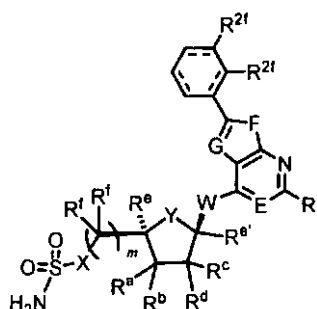
G es =N- o =C(R^k)-; y

R^{9k} es hidrógeno, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 .

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado por la fórmula (VII-C) o (VII-D):



(VII-C)



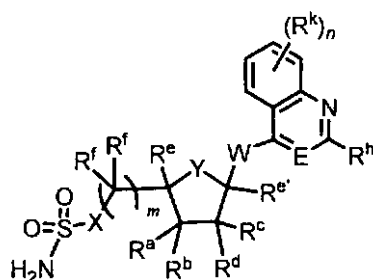
(VII-D)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

las líneas punteadas indican ligaduras simples o dobles;

cada R^{2f} independientemente es hidrógeno, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o ambos R^{2f} , tomados en forma conjunta con los átomos de carbono del anillo interviniente, forman un anillo cicloalifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico fusionado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

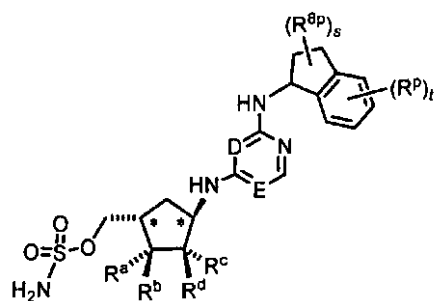
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por la fórmula (VIII):



(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por la fórmula (IX-A):



(IX-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde las configuraciones estereoquímicas en las posiciones marcadas con asterisco indican configuración absoluta.

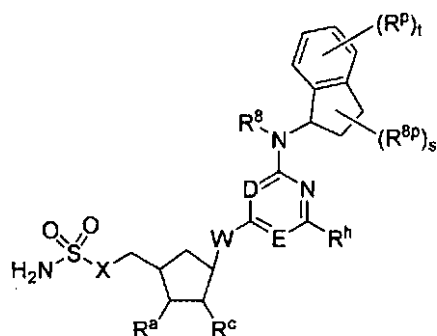
24. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25. Un método para disminuir la actividad de una enzima E1 en una muestra, que comprende contactar la muestra con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enzima E1 es seleccionada del grupo que consiste en NAE, UAE, y SAE.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la enzima E1 es NAE.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

X es -NH- or -O-;

R^a es H o -OH;

R^c es H o -OH;

W es -NH-, -N(R¹)- ó -O-, donde R¹ C₁₋₄ alifático;

D es -N= o -C(R^h)=;

E es -N= o -C(R^h)=;

cada R^h es independientemente H, halo o C₁₋₄ alifático;

R⁸ es H ó C₁₋₄ alifático;

cada R^p es independientemente halo o C₁₋₄ alifático;

cada R^{8p} es independientemente halo; C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con -OR^{5x} or -C(O)-N(R^{4x})(R^{4y}), donde R^{5x} is Hidrógeno or C₁₋₄ alquilo, R^{4x} is Hidrógeno or C₁₋₄ alquilo, y R^{4y} es Hidrógeno or C₁₋₄ alquilo; -OR^{5x} donde R^{5x} es Hidrógeno ó C₁₋₄ alquilo; ó -C(O)-N(R^{4x})(R^{4y}) donde R^{4x} es Hidrógeno ó C₁₋₄ alquilo y R^{4y} es Hidrógeno ó C₁₋₄ alquilo;

s es 0, 1 ó 2; y

t es 0, 1 ó 2.

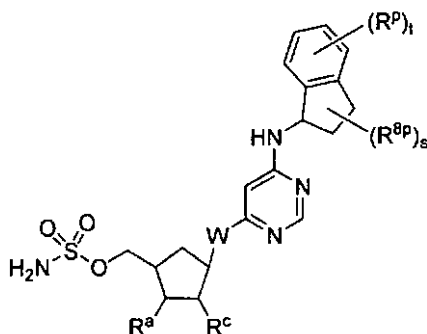
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde X es -O-.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde W es -NH- ó -O-.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde cada R^h es independientemente Hidrógeno, halo ó -CH₃.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde R⁸ es Hidrógeno.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde:

R^a es Hidrógeno ó -OH;

R^c es Hidrógeno ó -OH;

W es -NH- ó -O-;

cada R^p es independientemente halo ó C_{1-4} alifático;

cada R^{8p} es independientemente halo; C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con

-OR^{5x} or -C(O)-N(R^{4x})(R^{4y}), donde R^{5x} es Hidrógeno or C_{1-4} alquilo, R^{4x} es

Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo, y R^{4y} es Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo; -OR^{5x} donde R^{5x} es

Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo; ó -C(O)-N(R^{4x})(R^{4y}) donde R^{4x} es Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo

y R^{4y} es Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;

s es 0, 1 ó 2; y

t es 0, 1 ó 2.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde W es -NH-.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde W es -O-.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde cada R^p es independientemente halo.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, donde cada R^p es independientemente -F ó -Cl.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde cada R^{8p} es independientemente C_{1-4} alifático ó -OR^{5x} donde R^{5x} es Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, donde cada R^{8p} es independientemente -CH₃ ó -OCH₃.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde:

cada R^p es independientemente halo; y

cada R^{8p} es independientemente C_{1-4} alifático ó -OR^{5x} donde R^{5x} es Hidrógeno ó C_{1-4} alquilo.

41. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 y un portador farmacéuticamente aceptable.