

1453
706

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-076760- -00008-0000

Fecha 2010-03-12 17 33 58 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 22

Re: Expediente No. 04-076.760

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PIRIDINONAS SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA MAP QUINASA P38".

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION

Ntra. Ref: P2004/000103

RESPUESTA AL OFICIO No. 12163, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 326

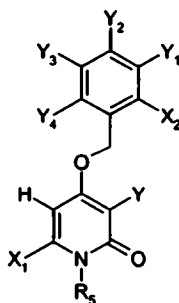
DE FECHA 30 DE OCTUBRE DE 2009

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, la Reivindicación 1 y sus dependientes en el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora se limitan a compuestos de Fórmula:



2/16/86
782

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Adicionalmente, el Capítulo Reivindicatorio adjunto es equivalente a aquel concedido por la Oficina Europea de Patentes.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 68 y 69 no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento.

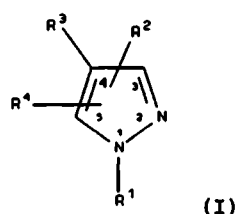
b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 68 y 69 han sido eliminadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador señala que la presente solicitud no es clara porque los compuestos 219 y 220 se encuentran clasificados al mismo tiempo en dos categorías diferentes de actividad, compuestos con IC_{50} entre 1 y 25 μM y en el grupo de compuestos con $IC_{50} < 1 \mu M$.

b- Me permito señalar que los Compuestos 219 y 220 pertenecen únicamente al grupo de los compuestos con actividad (IC_{50}) menor a 1 μM , por lo tanto, éstos han sido eliminados del listado de compuestos con actividad (IC_{50}) entre 1 y 25 μM . Debido a un error de edición al momento de redactar el Capítulo Descriptivo, estos compuestos fueron incluidos en dos categorías; adjunto página sustituta (No. 897) del Capítulo Descriptivo que corrige esta equivocación.

4. a- El Examinador establece que la patente WO0031063 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud.

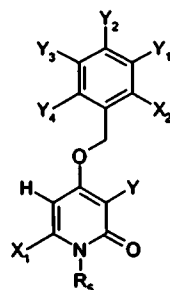
El Examinador señala que D1 revela compuestos de Fórmula I:



que anticipan los compuestos de la presente invención, particularmente cuando R^2 es halógeno, R^4 es heteroarilo sustituido por halo o heteroarilo, R^1 es heteroarilo (piridina) o un grupo $R^{25}CH-(CH_2)_i-C(O)-NR^{26}R^{27}$, donde $R^{25}=H$, $i=0-3$ y R^{27} =alquilo, y R^3 es piridinona-N- R^{43} .

1657
700

b- i) Me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ha sido limitada exclusivamente a compuestos de fórmula:



que se encuentran enteramente soportados en los ejemplos y que no incluyen anillos de pirazol en ninguna de sus modalidades.

ii) En relación con el arte previo, D1 ilustra compuestos que necesariamente comprenden un grupo pirazol en el núcleo estructural, no considerado en los compuestos reclamados en la nueva Reivindicación 1. Por lo tanto, D1 no afecta de ninguna manera la novedad del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

En este punto, es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que D1, al no revelar las 4-benziloxi-piridin-2-onas de la presente invención, no afecta su novedad.

4. Finalmente, deseo poner en su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de las oficinas de patentes en Japón (JP-B-4164031), Estados Unidos (US7067540), México (MX269773) y Europa (EP1490064).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

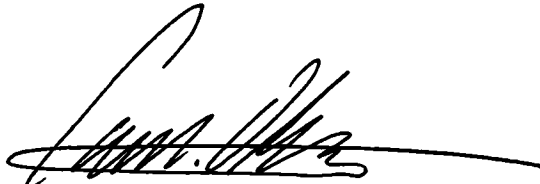
² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

1653
700

revindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 3608 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

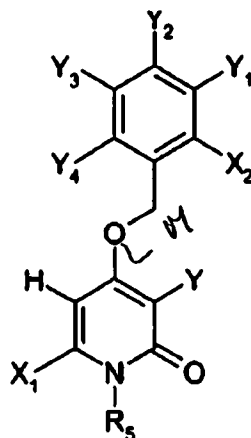
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Capítulo Reivindicatorio concedido por la Oficina Europea de Patentes.
- Página sustituta 892 del Capítulo Descriptivo.

1659
290

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

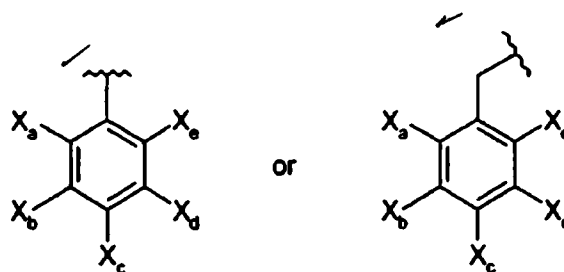
1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R_5 es heteroarilo o heteroarilalquilo, donde los grupos heteroarilo o heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente $-C(O)NR_6R_7$, $-(\text{alquilo } C_{1-4})-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-\text{hidroxialquilo } C_{1-4}$, $\text{dihidroxialquilo } C_{1-4}$, H , OH , halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_{1-6})-$, $-CO_2-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-N(R)C(O)NR_6R_7$, o $-N(R)C(O)-\text{alcoxi } C_{1-6}$, o

R_5 es



X_1 es seleccionado independientemente entre $-C(O)NR_6R_7$, $(\text{alquilo } C_{1-4})-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-\text{hidroxialquilo } C_{1-4}$, $\text{dihidroxialquilo } C_{1-4}$, OH , halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(R)C(O)NR_6R_7$, $-N(R)C(O)-\text{alcoxi } C_{1-6}$, $CO_2R-(\text{alquilo } C_{1-6})$, o $SO_2NR_6R_7$; donde los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_{1-6})$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno;

X_2, X_a, X_b, X_c, X_d y X_e son independientemente seleccionados entre $-C(O)NR_6R_7$, alquilo(C_{1-4})- $C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, -hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , H, OH, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , R_6R_7N -alquilo C_{1-6} , $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $N(R)C(O)NR_6R_7$, $-N(R)C(O)$ -alcoxi C_{1-6} , CO_2R -alquilo C_{1-6} , o $SO_2NR_6R_7$; donde los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno;

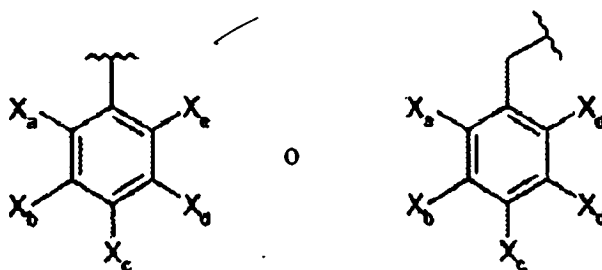
Y, Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo, carboxialdehído, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alqueno, alquino, CN, alcanoilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo y carboxilo;

R^6 y R^7 cada vez que aparezcan son independientemente H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , OH, hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-4} , tihidroxialquilo C_{1-6} , -alquil (C_{1-4})- CO_2 -alquilo, piridilalquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , bencilo, fenilalcoxi C_{1-6} , o fenilalcanoilo C_{1-6} , donde cada uno de los anteriores se encuentran no sustituidos o sustituidos por 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , piperidinil alquilo C_{1-6} , morfolinil alquilo C_{1-6} , piperazinil alquilo C_{1-6} , OH, SH, NH_2 , NH (alquilo), N (alquilo)(alquilo), -O-alcanoilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CF_3 , u OCF_3 ; o

R^6, R^7 , y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , o halógeno; y

R en cada aparición es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^5 es



1661
292

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

X_a es hidrógeno;

dos de X_b , X_c y X_d son hidrógeno y el otro es $-C(O)NR_6R_7$, (alquilo C_{1-4})- $C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo C_{1-6} y $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} ; en donde

R_6 y R_7 son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , OH, hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , -alquil (C_{1-4})- CO_2 -alquilo, piridilalquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , bencilo, fenilalcoxi C_{1-6} , o fenilalcanoilo C_{1-6} , donde cada uno de los anteriores se encuentran no sustituidos o sustituidos por 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , piperidinil alquilo C_{1-6} , morfolinil alquilo C_{1-6} , piperazinil alquilo C_{1-6} , OH, NH_2 , NH (alquilo), N (alquilo)(alquilo), $-O$ -alcanoilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CF_3 , u OCF_3 ; o

R_6 , R_7 , y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , o halógeno; y

R_6 , R_7 , y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , o halógeno; y

X_e es hidrógeno, metilo, alcoxi C_{1-2} , o halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde

X^b es $-C(O)NR_6R_7$, -alquilo(C_{1-4})- $C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo C_{1-6} donde

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^7 es OH, alquilo C_{1-6} o alcanoilo C_{1-6} , donde dichos grupos alquilo y alcanoilo están sustituidos por 1, 2 o 3 grupos que son independientemente NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6}) (alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-6} , OH o alcoxi C_{1-4} .

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

X_a es halógeno o metilo;

X_b es H, $-NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo C_{1-6} , $C(O)NR_6R_7$, o $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} ;

X_c es NR_6R_7 , R_6R_7N -alquilo C_{1-6} -, $C(O)NR_6R_7$, halógeno, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-6}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-6}) (alquilo C_{1-6}), o piperazinilo, en donde el grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , o halógeno;

X_d es hidrógeno; y

X_e es H, metilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}).

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

X_1 es OH, halógeno, CF_3 , alquilo, OCF_3 , piridilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, pirrolilo, piperidinilo, piperazinilo, o cicloalquilo C_3-C_7 , donde cada uno de los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se encuentran opcionalmente sustituidos con $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-(alquilo\ C_{1-4})-C(O)NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo C_{1-6} -, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno; y

X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d y X_e son seleccionados independientemente entre H, OH, halógeno, CF_3 , alquilo, OCF_3 , piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, piperidinilo, piperazinilo, o cicloalquilo C_{3-7} , donde cada uno de los anteriores grupo heteroarilo y heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, R_6R_7N -(alquilo C_{1-6})-, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

R_5 es un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cada heteroarilo es pirazolilo, imidazolilo, furanilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolo-2-ilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetraisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, o indolilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente $-C(O)NR_6R_7$, $-(alquilo\ C_{1-4})-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ahaloalquilo, alquilo, haloalcoxi, R_6R_7N -(alquilo C_{1-6})-, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-N(R)C(O)NR_6R_7$, o $N(R)C(O)$ -alcoxi C_{1-6} ; en donde

R_6 y R_7 son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , OH, hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , trihidroxialquilo C_{1-6} , $-alquil\ (C_{1-4})-CO_2$ -alquilo, piridilalquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , bencilo, fenilalcoxi C_{1-6} , o fenilalcanoilo C_{1-6} , donde cada uno de los anteriores se

1663
294

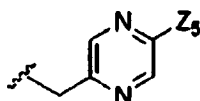
encuentran no sustituidos o sustituidos por 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, piperidinil alquilo C₁₋₆, morfolinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆, OH, SH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)(alquilo), -O-alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CF₃, u OCF₃.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde
Y₂, Y₄ e Y son independientemente halógeno; y
Y₁ y Y₃ son ambos hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde
X₁ es metilo, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o morfolinil-(alquilo C₁₋₄); y
X₂ es H, metilo, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o morfolinil-(alquilo C₁₋₄).

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde
R₅ es piridil alquilo C₁₋₆, pirimidinil alquilo C₁₋₆, o pirazinil alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroalquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o morfolinil-(alquilo C₁₋₄).

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde
R₅ tiene la formula

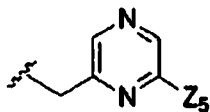


en donde

Z₅ es hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, o -C(O)NR₆R₇, donde

R_6 y R_7 en cada aparición son independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C_{1-4} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , OH, SH, o alcoxi C_{1-4} .

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde R_5 tiene la fórmula

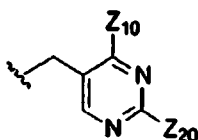


en donde

Z_5 es hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $-NR_6R_7$, R_6R_7N -(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-4})- $C(O)NR_6R_7$, o $-C(O)NR_6R_7$, donde

R_6 y R_7 en cada aparición son independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C_{1-4} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , OH, SH, o alcoxi C_{1-4} .

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde R_5 tiene la fórmula



en donde

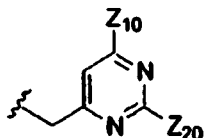
Z_{10} es H o metilo, y

Z_{20} es -(alquilo C_{1-4})- $C(O)NR_6R_7$, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $-NR_6R_7$, R_6R_7N -(alquilo C_{1-6})-, o $-C(O)NR_6R_7$, donde

R_6 y R_7 en cada aparición son independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C_{1-4} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , OH, SH, o alcoxi C_{1-4} .

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde R_5 tiene la fórmula

~~1165~~
796



en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcoxycarbonilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, OH, SH, o alcoxi C₁₋₄.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde
R₅ tiene la fórmula



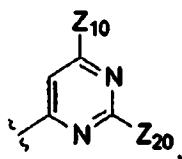
en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcoxycarbonilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, OH, SH, o alcoxi C₁₋₄.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde
R₅ tiene la fórmula



en donde

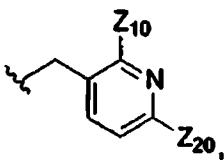
166
99X

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcoxicarbonilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, OH, SH, o alcoxi C₁₋₄.

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde R₅ tiene la fórmula



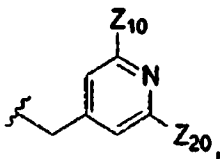
en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C₁₋₄)-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆)-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcoxicarbonilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, OH, SH, o alcoxi C₁₋₄.

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde R₅ tiene la fórmula



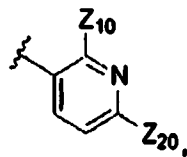
en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z_{20} es -(alquilo C_{1-4})-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , OH, halógeno, CF₃, alquilo C_{1-4} , OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C_{1-6})-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C_{1-4} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , OH, SH, o alcoxi C_{1-4} .

19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde
R₅ tiene la fórmula



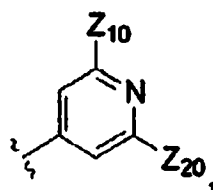
en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C_{1-4})-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , OH, halógeno, CF₃, alquilo C_{1-4} , OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C_{1-6})-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C_{1-4} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , OH, SH, o alcoxi C_{1-4} .

20. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde
R₅ tiene la fórmula



en donde

Z₁₀ es H o metilo, y

Z₂₀ es -(alquilo C_{1-4})-C(O)NR₆R₇, hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , OH, halógeno, CF₃, alquilo C_{1-4} , OCF₃, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C_{1-6})-, o -C(O)NR₆R₇, donde

R₆ y R₇ en cada aparición son independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alcóxicarbonilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, OH, SH, o alcoxi C₁₋₄.

21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es (-)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es (+)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es seleccionado entre:

- 1-bencil-4-(benciloxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-bencil-4-(benciloxi)-3-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-bencil-4-[(3-clorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(H)-ona;
- 1-bencil-3-bromo-4-[(3-clorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-acetil-4-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 4-(benciloxi)-3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzamida;
- 3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoato de metilo;
- 3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzamida;
- 2-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzamida;
- 1-[2-(aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-[3-(bromometil)bencil]-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-[4-(bromometil)bencil]-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1669
(9) 000

1-[4-(aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(hidroximetil)bencil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(hidroxi-1-metiletil)bencil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-{4-[(metilamino)metil]bencil}piridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(4-hidroxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxipiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida;
4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxipiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxietil)benzamida;
4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxipiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietil)benzamida;
4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxipiridin-1(2H)-il]benzamida;
4-[4-(benciloxi)-3-bromo-2-oxipiridin-1(2H)-il]-N-hidroxibenzamida;
4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoato de metilo;
3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-metilbenzamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-metilbenzamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzamida;
3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
1-[3-(aminometil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1670
008

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{2,6-difluoro-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-1-(3,5-dibromo-2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-4-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)bencil]oxi}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)bencil]oxi}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,2-dimetilbenzamida;
3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida;
3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metilbenzamida;
3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-1-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-4-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona;
3-bromo-4-[(2,6-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(4-fluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1671
002

3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-
ona;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-
diclorobencenosulfonamida;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-
ona;

3-bromo-4-[2,4-difluorobencil)oxi]-1-[2-(dimetilamino)-4,6-difluorofenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{2,4-difluoro-6-[(2-hidroxietil)(metil)
amino]fenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1-bencil-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-
ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-(hidroximetil)
piridin-2(1H)-ona;

3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-
2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)
metil]piridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(2-metil-4-vinilfenil)piridin-
2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1,2-dihidroxietil)-2-metilfenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

Clorhidrato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-
2-metilfenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Clorhidrato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{5-[(isopropilamino)metil]-2-metilfenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metilbenzamida;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorobenzoato de metilo;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-metilbenzamida;

Clorhidrato de 1-[5-(aminometil)-2-fluorofenil]-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;

2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobenzonitrilo;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona;

4-(benciloxi)-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-N-metil-benzamida;

(-)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-4-dimetilbenzamida;

(+)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-4-dimetilbenzamida;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorobenzamida;

3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida;

1673
19004

3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobenzamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-metilbenzamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fluorobenzoato de metilo;
4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzamida;
4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N,N-dimetilbenzamida;
4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida;
3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzamida;
1-(4-aminobencil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
1-(3-aminobencil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
N-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetamida;
N-(3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetamida;
4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida;
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metil-benzamida;

1674
2005

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
N,4-dimetilbenzamida;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
4-metilbenzamida;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-
(hidroximetil)-N-metilbenzamida;

2-[3-brmo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metik-oxipiridin-1(2H)-il]-N,N'-
dimetiltereftalamida;

2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-4-
metiltereftalamida;

4-(aminocarbonil-2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-
1(2H)-il]benzoato de metilo;

2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
N1,N1,N4-trimetilteftalamida;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluoro-4-vinilfenil)-6-metilpiridin-
2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1,2-dihidroxietyl)-2,6-difluorofenil]-
6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

5-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-
il]isofalamida;

1-[3,5-bis(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-
2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

Clorhidrato de 1-(5-amino-2-fluorofenil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-
metilpiridin-2(1H)-ona;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fluoro-
N,N-dimetilbenzamida;

1675
006
7/1

3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-
ona; y
3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)benzoato de
etilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

D 1676
802

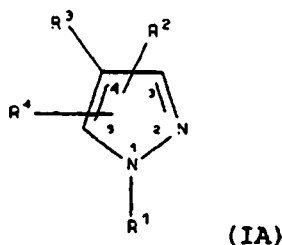
cytokines used in the treatment of cytokine diseases.
Specifically, 3-(4-fluorophenyl)-1-(4-
methylsulfinylphenyl)-4-(4-pyridyl)-5H-pyrazole is
described. WO 96/03385, published February 8, 1996,
5 describes 3,4-substituted pyrazoles, as having anti-

inflammatory activity. Specifically, 3-
methylsulfonylphenyl-4-aryl-pyrazoles and 3-
aminosulfonylphenyl-4-aryl-pyrazoles are described.
10 Laszlo et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 8 (1998)
2689-2694, describes certain furans, pyrroles and
pyrazolones, particularly 3-pyridyl-2,5-diaryl-pyrroles,
as inhibitors of p38 kinase.

The invention's pyrazolyl compounds are found to
15 show usefulness as p38 kinase inhibitors.

Description of the Invention

A class of substituted pyrazolyl compounds useful in
treating p38 mediated disorders is defined by Formula IA:



20

wherein

R¹ is selected from hydrido, hydroxy, alkyl,
cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl,
heterocyclyl, cycloalkylalkylene, cycloalkenylalkylene,
25 heterocyclylalkylene, haloalkyl, haloalkenyl,
haloalkynyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl,

R¹ is selected from hydrido, methyl, ethyl, hydroxyethyl and propargyl; and

5 R² is selected from hydrido, methyl, ethyl, propyl,
phenyl, trifluoromethyl, hydroxyethyl,
methoxycarbonyl ethyl, ethoxycarbonyl ethyl, N-methylamino,
N,N-dimethylamino, N-ethylamino, N,N-diethylamino, N-
propylamino, N-phenylamino, aminomethyl, aminoethyl,
10 aminoethylamino, aminopropylamino, propargylamino,
benzylamino, dimethylaminopropylamino,
morpholinylpropylamino, morpholinylethylamino,
piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, morpholinyl,
pyridinyl, carboxymethylamino, methoxyethylamino, (1,1-
15 dimethyl)ethylcarbonyl, (1,1-
dimethyl)ethylcarbonylaminopropylamino, (1,1-
dimethyl)ethylcarbonylaminoethylamino,
piperazinylcarbonyl, 1,1-dimethyl-
ethylpiperazinylcarbonyl; wherein the phenyl,
20 piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, morpholinyl, and
pyridinyl groups are optionally substituted with one or
more radicals independently selected from fluoro, chloro,
bromo, keto, methyl, ethyl, trifluoromethyl, benzyl,
methoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and (1,1-
25 dimethyl)ethoxycarbonyl; and

R⁴ is selected from cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, phenyl, quinolyl, biphenyl, pyridinyl, thienyl, furyl, dihydropyranyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, and benzodioxolyl; wherein R⁴ is optionally substituted with one or more radicals independently selected from methylthio, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, phenoxy, benzyloxy, trifluoromethyl, nitro, dimethylamino, and hydroxy; and

1678
009

- halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heterocyclyl,
alkylthio, arylthio, alkylthioalkylene, arylthioalkylene,
alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkylene,
arylsulfinylalkylene, alkylsulfonyl,
5 alkylsulfonylalkylene, arylsulfonylalkylene, alkoxy,
aryloxy, aralkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl,
arylaminoalkyl, amino, cyano, nitro, alkylamino, arylamino,
alkylaminoalkylene, arylaminoalkylene, aminoalkylamino,
10 hydroxy, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,
aminocarbonylalkylene, acyl, carboxy, and
aralkoxycarbonyl. The term "heterocyclyl" embraces
saturated, partially unsaturated and unsaturated
heteroatom-containing ring-shaped radicals, which can
15 also be called "heterocyclyl", "heterocycloalkenyl" and
"heteroaryl" correspondingly, where the heteroatoms may
be selected from nitrogen, sulfur and oxygen. Examples
of saturated heterocyclyl radicals include saturated 3 to
6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 4
20 nitrogen atoms (e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl,
piperidino, piperazinyl, etc.); saturated 3 to 6-membered
heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and
1 to 3 nitrogen atoms (e.g. morpholinyl, etc.); saturated
3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2
25 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g.,
thiazolidinyl, etc.). Examples of partially unsaturated
heterocyclyl radicals include dihydrothiophene,
dihydropyran, dihydrofuran and dihydrothiazole.
Heterocyclyl radicals may include a pentavalent nitrogen,
30 such as in tetrazolium and pyridinium radicals. The term
"heteroaryl" embraces unsaturated heterocyclyl radicals.
Examples of heteroaryl radicals include unsaturated 3 to
6 membered heteromonocyclic group containing 1 to 4
nitrogen atoms, for example, pyrrolyl, pyrrolinyl,

imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.) tetrazolyl (e.g. 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.;

5 unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 5 nitrogen atoms, for example, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl (e.g., tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, etc.), etc.; unsaturated 3

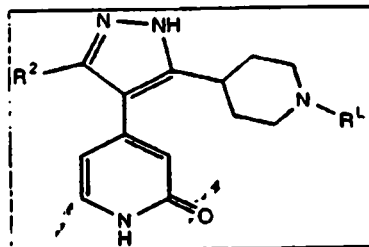
10 to 6-membered heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for example, pyranyl, furyl, etc.; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing a sulfur atom, for example, thienyl, etc.; unsaturated 3- to 6-

15 membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 2 oxygen

20 atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, etc.); unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,4- thiadiazolyl, 1,3,4-

25 thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc.) and the like. The term "heterocycle" also embraces radicals where heterocyclyl radicals are fused with aryl or cycloalkyl radicals.

30 Examples of such fused bicyclic radicals include benzofuran, benzothiophene, and the like. Said "heterocyclyl group" may have 1 to 3 substituents such as alkyl, hydroxyl, halo, alkoxy, oxo, amino, alkylthio and alkylamino. The term "heterocyclylalkylene" embraces

1680
B11

Examples B-1694 through B-1717 are prepared from Scaffold C-66

Example#

R²R⁴

B-1694					
B-1695					
B-1696					
B-1697					
B-1698					
B-1699					
B-1700					

1681
B12

glycerol)). Protein was eluted from the column with Buffer B at a 0.5 ml/minute flowrate and protein was detected by absorbance at 280 nm. Fractions containing p38 kinase (detected by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis) were pooled and frozen at -80 °C. Typical purified protein yields from 5 L *E. coli* shake flasks fermentations were 35 mg p38 kinase.

In Vitro Assay

The ability of compounds to inhibit human p38 kinase alpha was evaluated using two in vitro assay methods. In the first method, activated human p38 kinase alpha phosphorylates a biotinylated substrate, PHAS-I (phosphorylated heat and acid stable protein-insulin inducible), in the presence of gamma ³²P-ATP (³²P-ATP). PHAS-I was biotinylated prior to the assay and provides a means of capturing the substrate which is phosphorylated during the assay. p38 Kinase was activated by MKK6. Compounds were tested in 10 fold serial dilutions over the range of 100 μM to 0.001 μM using 1% DMSO. Each concentration of inhibitor was tested in triplicate.

All reactions were carried out in 96 well polypropylene plates. Each reaction well contained 25 mM HEPES pH 7.5, 10 mM magnesium acetate and 50 μM unlabeled ATP. Activation of p38 was required to achieve sufficient signal in the assay. Biotinylated PHAS-I was used at 1-2 μg per 50 μl reaction volume, with a final concentration of 1.5 μM. Activated human p38 kinase alpha was used at 1 μg per 50 μl reaction volume representing a final concentration of 0.3 μM. Gamma ³²P-ATP was used to follow the phosphorylation of PHAS-I. ³²P-ATP has a specific activity of 3000 Ci/mmol and was used at 1.2 μCi per 50 μl reaction volume. The reaction proceeded either for one hour or overnight at 30 °C.

1682
013

from the reaction wells to Microlite-2 plates. 150 μ l of Microscint 40 was then added to each well of the Microlite plate, and the plate was sealed, mixed, and counted.

5

TABLE 4

	Example	p38 kinase IC50 (μ M)
	1	4.6
10	2	1.5
	8	<0.1
	16	3.8
	23	1.5
	25	2.6
15	26	0.7
	28	0.3
	33	2.5
	34	8.0
	36	12.1
20	38	0.8
	39	1.1
	40	1.3
	42	0.3
	43	<0.1
25	44	<0.1
	45	<0.1
	46	<0.1
	47	3.2
	48	1.8
30	50	2.3
	51	<0.1
	52	0.1
	53	0.9
	54	0.7
35	55	6.4
	143	<0.1

TNF Cell Assays

40 **Method of Isolation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells:**

Human whole blood was collected in Vacutainer tubes containing EDTA as an anticoagulant. A blood sample (7 ml) was carefully layered over 5 ml PMN Cell Isolation

TABLE 6

Example	p38 ¹	p38 ²	U937	mLPS		
				8h	6h dose	1h, 30mpk
A-212	0.49	0.74	0.0967	20	10	93
A-208	0.104	0.049	0.1896	98	30	97
A-227		0.06				96
A-228	0.76	0.339	0.4173	32	30	92
A-229		1.4	0.4622	76		91
A-230	0.42	0.178				96
A-231		0.174	0.3225	86	30	94
A-232		0.048				96
A-233		0.044				53
A-234		0.103				
A-235		0.104				56
A-236		0.237				94
A-237		0.093	0.087			60
A-238		0.177	0.4016			
A-239		0.034		51	30	87
A-240		0.961		78	30	85
A-241		0.338		79	30	87
A-242		0.047		95	30	87
A-243		0.729				82
A-244		0.099				
A-245		<.001	0.0337			65
A-246	0.403	0.592	0.4952			
A-247		<0.01	0.166			
A-249		0.432		73	30	86
A-250		2.873				
A-251		0.637		32		87
A-252		0.774	1.197	48	30	75
A-253		<.001	0.0044			61
A-254		0.081	0.1411			
A-215		2.34	0.2976	38	30	80
A-256		0.813	0.4562			
A-257	1.081	<.01	0.5167			
A-213		0.22				57
A-258		0.48	1.2083			68
A-259		0.17	0.7574			62
A-210	0.16		0.1983	85	30	93
A-260		0.23	1.2821	47	30	79
A-214		0.06	1.4006			70
A-261		0.008	0.2542	48	30	92
A-216		0.018	1.8287	27	30	91
A-262		<0.1	0.3267			45
A-263	<0.01	<0.1	0.5434			49

1683
014

2025-2026

² p38α in vitro assay results based on EGFRP assay procedure

• 1999 •

A-366	92 (20) DR: 6 (1) 45 (5) 97 (20)	0.29	0.041 0.06 0.04
A-368	88 (20) DR: 28 (1) 41 (5) 97 (20)	0.66	0.042
A-369	94 (20) 52 (5)	0.84	0.019 0.011 0.0027
A-370	90 (20) 46 (5)	1.92	0.16
A-371	52 (20)	25	7.9
A-372	56 (20)	21	0.53
A-374	88 (20) 0 (5) 3 (1)	0.31	0.38
A-375	43 (20)	28%	2.3
A-376	24 (20)	1	0.032
A-377	84 (20) DR: 32 (1) 67 (5) 96 (20)	0.67	0.004 0.0019
A-378	73 (10)	49%	6.2
A-379	61 (10)	44%	0.19
A-380	85 (30) 62 (10) 33 (3)	32%	0.85
A-385			0.18 1.25
A-386	91 (20)	0.16	0.016
A-387	83 (20)	0.11	0.005
A-388	97 (20) 67 (5)	0.34	0.21

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

A-465			>100
A-466			20.1
A-467			21.4
A-468	46.0 (1.0) 50.0 (5.0) 94.0 (20.0)		0.3
A-469	51.0 (5.0) 68.0 (20.0)	7.17	0.095
A-470			10.4
A-471			4.92
A-472		>25.0	0.39
A-473	58.0 (20.0)	0.56	0.17
A-474	59.0 (20.0)	1.47	0.11
A-475		5.11	0.28
A-476	35.0 (20.0)	0.97	1.01
A-477			0.34
A-478		0.49	0.18
A-479		2.97	0.072
A-480		0.16	0.11
A-481		>25.0	0.2
A-482	15.0 (20.0)	0.69	1.62
A-483		0.51	0.3

Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising the active compounds of this invention in association with one or more non-toxic, pharmaceutically-acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The active compounds of the present invention may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the

D¹¹⁸⁷
D₂
818

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 289 187

1 289 187

NO DRAWINGS

- (21) Application No. 57106/70 (22) Filed 1 Dec. 1970
 (31) Convention Application No. 881 922 (32) Filed 3 Dec. 1969 in
 (33) United States of America (US)
 (45) Complete Specification published 13 Sept. 1972
 (51) International Classification C07D 29/40, 29/42; A61K 27/00
 (52) Index at acceptance
 C2C 173—197—288 17X—27X—287 1E3K4 1E4K4 1E6K4
 1E6K6 1E7D2 1E7E1 1E7F1 1E7N5 1Q4 1Q6C
 1Q7A 1Q8A 1Q9B 1Q9F1 200 202 215 220 226
 22Y 250 251 25Y 304 30Y 311 313 314 31Y 321
 322 323 32Y 332 334 338 339 342 34Y 351
 352 355 364 366 367 36Y 371 372 373 378 37Y
 396 397 3A10A4G 3A10A5K 3A12A3 3A12A4A
 3A12B1 3A12B2 3A12C3 3A12C4 3A12C6
 3A13C10D 3A13C4C 3A14A3A 3A14A7C 3A14A8D
 3A16 43X 456 45Y 461 47X 551 553 579 601
 603 613 614 620 621 624 625 628 62X 630 650
 660 661 662 665 668 670 672 675 680 681 697
 699 69Y 761 762 775 77X 790 79Y KF KR KS
 KV LK LS LW MM NG QM QS QZ RE RM
 RV ZK
 ASB 381 38Y 420 42Y 466 46Y 471 47Y 480 482 484
 485 48Y 491 493 49Y 503 504 50Y 541 54Y
 566 56Y 586 58Y 640 641 642 643 644 645 646
 647 64X 64Y 660 66Y 670 671 672 673 674 675
 676 677 67X 67Y



(72) Inventors TSUNG-YING SHEN, GORDON LYN WALFORD
 and BRUCE EDWARD WITZEL

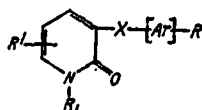
(54) 3-SUBSTITUTED 2-PYRIDONES AND 2-THIOPYRIDONES

(71) We, MERCK & CO. INC., a corporation duly organised and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America, of Rahway, New Jersey, United States of America, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement: —

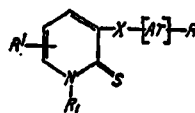
There has been much research carried on in the past two decades for development of anti-inflammatory drugs. As a result, a great many new drugs have been synthesized. Most of these have been steroids of the 11-oxygenated-pregnane series.

This invention is concerned with 3-substituted-2-pyridones and thiopyridones, their preparation, therapeutic compositions containing them and methods of treatment using such compounds as medicinal agents. The compounds of the present invention are non-steroidal and those that have been tested have been found to possess anti-inflammatory activity.

The invention provides a method of treating a disease symptomatically characterized by pain, fever and/or inflammation, comprising administering to a non-human animal such as a horse, dog, cat or sheep of a 3-substituted-2-pyridone or 3-substituted-2-thiopyridone compound having the structural formulae shown in Figure I or II, or a non-toxic pharmaceutically acceptable salt thereof: —

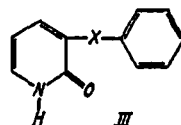


I

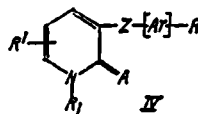


II

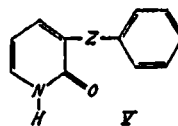
- In these formulae Ar is an aryl or heterocyclic aryl radical containing one or more R radicals or atoms which may be at any position on the ring; R is a hydrogen or halogen atom or a hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, aryl, nitro, amino, acylamino, alkylamino, dialkylamino, alkenyl, acyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, dialkylsulfamoyl, acyloxy, mercapto, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido, sulfinamido, alkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, aralkyl, aryloxy or aralkoxy radical; R' is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl or aralkenyl radical; R₁ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, aralkenyl, aryl, hydroxyalkyl, aminoalkyl or dialkylaminoalkyl radical; and X is a methylene, ethylene, vinylene, ethynylene, oxy, imino, alkylimino, aralkylimino, acylimino, thio, sulfinyl or sulfonyl radical. In preferred compounds for use in the methods and compositions of the present invention, A is an oxygen atom; Ar is phenyl; R is hydrogen or halogen atom or a hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, nitro, amino, alkylamino or dialkylamino radical; R' is a hydrogen atom; X is a methylene, vinylene, oxy, imino, thio, sulfinyl or sulfonyl radical and R₁ is a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl, aryl or dialkylaminoalkyl radical, and especially those compounds of structural formula



- in which X is methylene, vinylene, oxy, thio, sulfinyl, sulfonyl or imino.
Those compounds of formula



- in which Ar, R, R' and R₁ are as defined above, A is oxygen or sulfur, Z is a methylene, ethylene, vinylene, ethynylene, oxy, imino, alkylimino, aralkylimino or acylimino radical are novel and form another aspect of the present invention. In preferred compounds of the present invention A is an oxygen atom; Ar is phenyl; R is a hydrogen or halogen atom or a hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, nitro, amino, alkylamino or dialkylamino radical; R' is a hydrogen atom; Z is a methylene, vinylene, oxy or imino radical and R₁ is a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl, aryl or dialkylaminoalkyl radical, especially those compounds of structural formula



- in which Z is methylene, vinylene, oxy or imino.
Preferably, the alkyl, alkoxy, alkenyl and alkynyl radicals and residues mentioned contain not more than five carbon atoms.

- Ar is preferably phenyl, but it may also be, for example, naphthyl.
Among suitable values of R are methyl, ethyl, *n*-propyl, fluorine, chlorine, bromine, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, fluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, phenyl, naphthyl, substituted phenyl (such as hydroxyphenyl, halophenyl or alkoxyphenyl), acetamido, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, vinyl, allyl, acetyl, propionyl, benzoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, dimethylsulfamoyl, acetoxo, propionoxo, methylthio, ethylthio, methylsulfonyl, methylsulfinyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxy-*n*-propyl, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, ethoxy-*n*-propyl, mercaptomethyl, mercaptoethyl, methylthiomethyl, ethylthioethyl, ethylthio-*n*-propyl, benzyl and phenethyl.

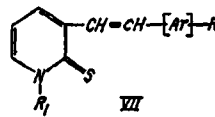
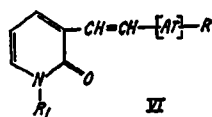
Among suitable values of R' are methyl, ethyl, *n*-propyl, vinyl, allyl, methallyl, ethynyl, methylbutynyl, phenyl, substituted phenyl (such as tolyl, halophenyl or anisyl), aminomethyl, aminoethyl, diethylaminoethyl, phenylpropenyl and phenylbutenyl.

Among suitable values of R₁ are methyl, ethyl, *n*-propyl, vinyl, allyl, methallyl, ethynyl, methylbutynyl, benzyl, phenyl, substituted phenyl (such as hydroxyphenyl, halophenyl or anisyl), hydroxyethyl, hydroxy-*n*-propyl, aminomethyl, aminoethyl, diethylaminoethyl, phenylpropenyl and phenylbutenyl.

When X is substituted imino, the substituent may be, for example, methyl, ethyl, benzyl or acetyl.

It is well known to pharmacologists that non-toxic acid-addition salts of pharmacologically active amine compounds do not differ in activities from their free base, but merely provide a convenient solubility factor. The amines of this invention may be readily converted to their non-toxic acid-addition salts by customary methods. The non-toxic salts of this invention are those salts the acid component of which is pharmacologically acceptable in the intended dosages; such salts would include those prepared from hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, glycolic acid, lactic acid and salicylic acid.

The compounds of formulae VI and VII



where Ar, R and R₁ are as defined above, can exist as geometric isomers. For example, 3-styryl-2[1H]pyridone can exist in a *cis* form in which the aryl ring and the pyridone ring are on the same side of the double bond, and a *trans* form in which the aryl and pyridone rings are on opposite sides of the double bond. It is to be understood that the various geometric isomers of formulae VII and VIII fall within the scope of this invention.

Representative compounds that can be used in the methods and compositions of this invention are as follows:

- 3-phenoxy-2[1H]pyridone
- 3-(*p*-chlorophenoxy)-2[1H]pyridone
- 3-(*p*-nitrophenoxy)-2[1H]pyridone
- 3-benzyl-2[1H]pyridone
- 1-methyl-3-phenoxy-2[1H]pyridone
- 4-methyl-3-phenoxy-2[1H]pyridone
- cis*-3-styryl-2[1H]pyridone
- trans*-3-styryl-2[1H]pyridone
- 3-(*N*-phenylbenzamido)-2[1H]pyridone
- 3-anilino-2[1H]pyridone
- cis*-3-(*o*-chlorostyryl)-2[1H]pyridone
- trans*-3-(*o*-chlorostyryl)-2[1H]pyridone
- 1-(β -dimethylaminopropyl)-3-anilino-2[1H]pyridone
- 3-(*o*-tolylloxy)-2[1H]pyridone
- 3-(*p*-trifluoromethylphenoxy)-2[1H]pyridone
- 3-(*o*-methylanilino)-2[1H]pyridone
- 3-phenylthio-2[1H]pyridone
- 1-phenyl-3-benzyl-2[1H]pyridone
- 1-dimethylaminoethyl-3-phenoxy-2[1H]pyridone
- 3-phenoxy-2[1H]thiopyridone
- 3-(*o*-tolylloxy)-2[1H]thiopyridone
- 3-(*p*-fluorostyryl)-2[1H]thiopyridone
- 3-(*p*-chlorophenylsulfonyl)-2[1H]pyridone
- 3-(phenylsulfinyl)-2[1H]pyridone

1690 82

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
J CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	0476760
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	E 1 2 0 5 2
	Folios	019

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/us03/04634	
Fecha de Presentación Internal.		Febrero 14 de 2003.	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 535 a 1431 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 1432 a 1574 como se radicó inicialmente.
Folios: 1659 a 1675 2010/03/12.
- 1.3. Prioridad: Febrero 14 de 2002, US, 60/357,029
Diciembre 30 de 2002, US, 60/436,915
- 1.4 Respuesta del solicitante Folios: 1655 a 1675.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invención: PIRIDINONAS SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA MAP KINASA P³⁸.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas ó exacerbadas por la actividad de P³⁸ MAP quinasa desregulada.

Solución: Proporciona bencioxypiridinonas de fórmula (I).

IPC: C07D 401/04, A61K31/415,31/47,31/445,31/44,31/50, A61P29/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1, se reclama un compuesto de fórmula (I) incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. Se observa, que no hay concisión en la presente reivindicación porque, por ejemplo, los radicales R5, X1, X2, Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, no están definidos específicamente, al nombrarlos por los términos heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo, alcoxi; para formar los compuestos, que resuelvan el problema planteado. Por ejemplo, no se puede afirmar, que compuestos con R5 diferente de fenilo, presenten la misma actividad que los que tengan, entre otro tipo de arilo o heteroalquilo.

Conforme a lo mencionado antes es necesario, que los sustituyentes de cada variable sean definidos de forma específica, y que se haga una generalización razonable de los compuestos reclamados (tomando como sustento los ejemplos), que resuelvan el problema planteado, con la actividad biológica que se les atribuye; así mismo, este requerimiento, para las reivindicaciones dependientes de la 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: febrero 14 de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

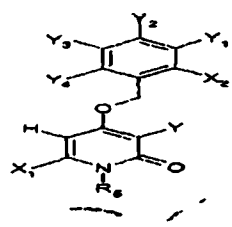
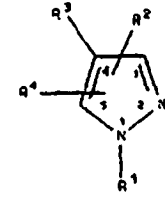
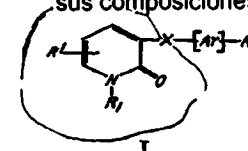
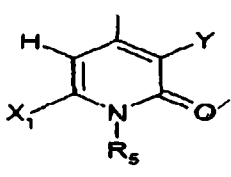
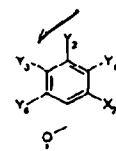
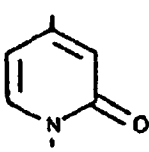
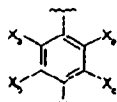
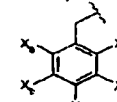
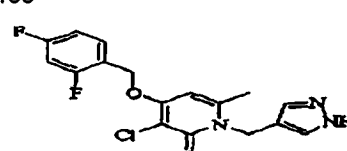
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0031063	Sustituted pyrazoles as P38 kinase inhibitors	Junio 02 de 2000
D2	GB1289187	3-substituted 2-pyridones and 2-thiopyridones	Septiembre 13 de 1972

D1 (folios: 1640-1646, 1676-1686); D2 (folios: 1687-1689)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1692 023

Reivindicación1,	D1	D2
Reclama un compuesto de formula o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo: 	Divulga un compuesto de fórmula y sus composiciones  R1=H Folios (1676,pg 4; 1686, pg 524, líneas 21-26)	Divulga un compuesto de fórmula y sus composiciones  Folios (1687, líneas 1-15 y fórmula I)
 sustituido por: Y=H; =O; donde x2,y1,y2,y3 y4 son H 	R4= Heteroarilo sustituido (piridinona) por uno o mas : Folios(1677, pg78, líneas 27,30,32-33; 1678, pg152, líneas 12-13,16-17, 20-21; 1680,pg794)  Alquil, oxo, benzyloxy, Cl (folio 1677, pg 78, líneas 27,30,32-33) T=1, 2, 4, 5	X= oxy, (folio 1688, línea 11); Ar= aryl sustituido por uno o mas R= aquil, halógeno (folio 1688, líneas 1-3) y
X1=alquil, NR6R7 (R6=H y R7=alquil);		R' = alquil, aminoalquil
R5= heteroarilo (pirazolo),		
ó R=5 es aril arilalquil   donde Xa, Xb, Xc, Xd, Xe son H		R1=aril, arilalquil (folio 1688, líneas 1-3, 11)
Ej 133 		

La reivindicación 1 consiste en: un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para tratar enfermedades y afecciones causadas ó exacerbadas por la actividad de P³⁸ MAP quinasa desregulada, como por ejemplo estados inflamatorios, artritis.

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (WO0031063) que da a conocer compuestos pirazoles sustituidos, para tratar desordenes mediados por inhibidores de quinasas P38 inhibidores de quinasas p38 (folio 1640, pg1, líneas 12-14).

El compuesto objeto de esta solicitud se diferencia de los de D1, en que estos

pueden tener en R5 un radical arilo o arilaquilo, entre otros más.

El efecto que se observa cuando se incluyen radicales como arilo, arilquilo entre otros, es que los compuestos reclamados presentan actividad como moduladores de la map kinasa p³⁸, como los de D1. Además, la actividad de la quinasa p³⁸ de la solicitud (folio 1424, pg890) muestra un rango entre 0.001 μ M a 100 μ M, igual al de los compuestos de D1 (folio 1681, pg506); de forma tal, que no se permite evidenciar ninguna ventaja sobre los compuestos ya conocidos en D1.

El Problema Técnico Objetivo era "cómo obtener compuestos derivados de piridinonas sustituidas como moduladores de la map kinasa p³⁸", alternativos, a los ya divulgados en D1.

D2, enseña compuestos, piridona sustituidos, que en R1 pueden tener un radical aril o aralquil, como los reclamados, que son útiles en estados inflamatorios, como los compuestos reclamados.

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener compuestos piridinonas sustituidas como moduladores de la map kinasa p³⁸", incluiría el radical aril ó el arilalquil, revelados en el documento D2, logrando de esta forma los compuestos, objeto de esta solicitud. Se concluye que la reivindicación 1, no presenta altura inventiva, así como tampoco sus dependientes 2- 23 y la composición farmacéutica de la reivindicación 24.

6. Conclusión:

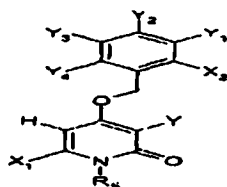
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0031063	1-24	Nivel Inventivo
D2	GB1289187	1-24	Nivel Inventivo

7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se eliminaron las reivindicaciones método de tratamiento, y también se hace una aclaración (folio 1656, pg 2 de la respuesta) respecto a la actividad de los compuestos 219 y 220, pero no se anexo la página mencionada (N°897). El nuevo capítulo se acepta, pero no obstante se realizó una restricción, aún se observa falta de concisión, como se explica en 3.1.

El solicitante afirma en b) (folio 1657) "que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto ha sido limitada exclusivamente a compuestos de fórmula:



que se encuentran enteramente soportados en los ejemplos y que no incluyen anillos de pirazol en ninguna de sus modalidades".

Se aclara que en la reivindicación, objetada por falta de concisión, se reclaman compuestos de fórmula (I) cuando R5 es heteroarilo y en la reivindicación 7 se reclama, el pirazolilo.

El solicitante argumenta que (folio 1657, pg 3 de la respuesta) el documento D1 no revela las 4-benzyloxi-piridin-2-onas de la presente invención, por lo tanto no afecta la novedad de la misma.

Esta oficina esta de acuerdo, en que el D1 no enseña un ejemplo específico que tenga las características estructurales, iguales a las de un ejemplo de la invención, pero en todo el documento D1 se sugiere claramente los compuestos reclamados, con ejemplos de estructura muy similar a la fórmula general (I), que tienen la misma actividad, con el mismo rango 0.001 μ M a 100 μ M, lo cual no permite evidenciar una ventaja, por lo tanto la presente solicitud no tiene altura inventiva.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

25 SET. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.3076	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---