

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-098902- -00007-0000

Fecha: 2009-04-21 16:05:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Ref.: Expediente N° 05-098.902

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS"

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION

Ntra. Ref: P2005/000126

RESPUESTA AL OFICIO No.0724 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 08,
DE FECHA 23 DE ENERO DE 2009
(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 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 esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene las siguientes modificaciones:

Reivindicación original	Modificaciones
1-6, 8	Eliminadas
7	Nueva Reivindicación 1. Los radicales L y M fueron específicamente limitados a -O- y -CH ₂ - respectivamente. En los radicales X ₁ , X ₂ , X _a , X _b , X _c , X _d y X _e fue eliminada la opción de sustitución por OH.

547 -
2

9	<u>Nueva Reivindicación 2.</u> Se corrigió un error tipográfico en el radical OCF, que ahora se lee OCF ₃ .
10	<u>Nueva Reivindicación 3.</u>
11	<u>Nueva Reivindicación 4.</u> Los radicales hidroxialquilo y dihidroxialquilo fueron estrictamente limitados a C ₁ -C ₄ .
12	<u>Nueva Reivindicación 5.</u>
--	<u>Nuevas Reivindicaciones 6-10.</u> Dirigidas a compuestos específicos que encuentran soporte en la Descripción, en las <i>Formas de Realización 50-53</i> , respectivamente.
--	<u>Nueva Reivindicación 11.</u> Dirigidas a compuestos que encuentran soporte en las páginas 197-259 de la Descripción.
--	<u>Nueva Reivindicación 12.</u> Dirigida al compuesto 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que encuentra soporte en la página 233 de la Descripción.
--	<u>Nueva Reivindicación 13.</u> Dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que encuentra soporte en las páginas 197-259, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que encuentra soporte en la página 86 de la Descripción.

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.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 presenta los radicales R₁, R₂, R₄ y R₅ que incluyen una amplia y compleja lista de sustituyentes, por lo que no son claros ni concisos, puesto que están definidos por grupos químicos generales y no por sustituyentes específicos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 1 a 6 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio, lo que implica una drástica limitación del alcance pretendido inicialmente.

3. a- El Examinador establece que el compuesto reclamado en la Reivindicación 7 también falta a la claridad, concisión, alcance y sustento de la solicitud, debido a que se definen sustituyentes con términos generales y ambiguos como “alquilo, alcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, cicloalquilo” y la combinación de éstos con otros grupos, lo que no permite reconocer la materia real para la que se solicita protección. Igualmente, el Examinador argumenta que no existe sustento para la amplitud de la materia solicitada, puesto que de los innumerables sustituyentes que reclaman solamente se ejemplifican los grupos: $X^1 = H, CH_3$ o $-NHmetil$; $R^5 =$ fenil o benzyl; $Y = H, Br, Cl$ o etil; $L-M = -O-CH_2-$; $X^2 = H$; Y^1 y $Y^3 = H$; Y^2 y $Y^4 = H, F$.

b- i) En primer lugar, debo resaltar que el Manual Andino de Patentes establece claramente que la descripción debe estar escrita en el lenguaje que normalmente se emplea en el área técnica de la solicitud, y las reivindicaciones deben interpretarse de acuerdo con la Descripción.¹ En el presente caso, los términos incluidos en las reivindicaciones corresponden al lenguaje estándar empleado normalmente en el campo químico y son completamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en el arte.

Adicionalmente, me permito resaltar que la presente solicitud incluye las definiciones necesarias para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados (páginas 175-177). Asimismo, el Capítulo Descriptivo incluye numerosos ejemplos (**197 ejemplos**) en los que se ilustra gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés. De esta forma, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo cuáles moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

ii) Adicionalmente, es importante aclarar que aún cuando las fórmulas Markush proveen múltiples sustituyentes que permiten al solicitante reclamar diferentes compuestos, reivindicaciones que contienen este tipo de fórmulas deben considerarse claras en la medida que sea posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. El requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.² La SIC no puede, basada en apreciaciones subjetivas, privar al inventor del derecho a proteger la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 3.2, 4.6.1, 4.6.2

² Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

549
4

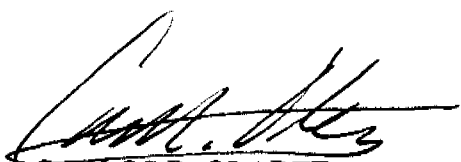
iii) Sin embargo, y sin que esto signifique una aceptación de los argumentos del Examinador, en un esfuerzo por facilitar el trámite de la presente solicitud se han limitado los radicales L y M de los compuestos reivindicados específicamente a $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$, respectivamente. Adicionalmente, en los radicales X_1 , X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d y X_e se eliminó la opción sustitución por OH. Asimismo, los radicales hidroxialquilo y dihidroxialquilo de la Reivindicación 4 fueron específicamente limitados a C_1 - C_4 . Así, el Examinador reconocerá que las anteriores modificaciones implican una drástica limitación del alcance pretendido inicialmente, con lo que considero superadas las objeciones respecto de la claridad de las reivindicaciones.

4. a- El Examinador señala que la Descripción menciona valores de CI_{50} sólo para tres compuestos específicos de la invención, los cuales presentan una estructura química sencilla que no representa la complejidad de muchos de los compuestos reclamados.

b- i) En relación con resultados biológicos representativos del efecto técnico de la presente invención, me permito adjuntar una tabla de resultados que muestra valores CI_{50} para más de 80 compuestos de la invención (con debido soporte en la el Capítulo Descriptivo, páginas 175-177). Los compuestos ilustrados presentan resultados de IC_{50} menores a $10\mu\text{M}$, lo que significa que todos muestran una potente actividad inhibitoria frente a la quinasa-p38-alfa humana; es más, el Examinador reconocerá que muchas de las modalidades reivindicadas proporcionan una actividad sorprendente correspondiente a valores de IC_{50} menores a $1\mu\text{M}$.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas, y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie acerca de los requisitos de novedad y nivel inventivo respecto de la invención reivindicada. De no existir objeciones en este sentido, ruego se tengan por cumplidos estos requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, 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
- Tabla de resultados de CI_{50}
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

551
6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-098902- -00007-0000

Fecha: 2009-04-21 16:05:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ita. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 19

... ..
...

...

...

...

...

...

...

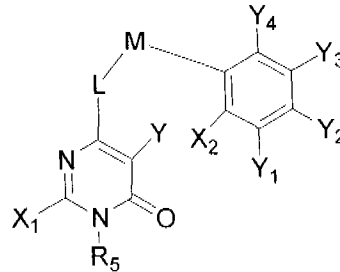
...

[Handwritten signature]

...

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

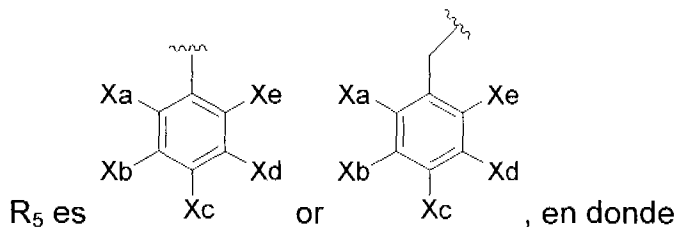
1. Un compuesto de formula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es -O-;

M es -CH₂-;



X₁, X₂, X_a, X_b, X_c, X_d, y X_e se seleccionan independientemente de -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, hidroxialquilo C₁-C₄, dihidroxialquilo C₁-C₄, H, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃-C₇, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, -CO₂-alquilo(C₁-C₆), -N(R)C(O)NR₆R₇, -N(R)C(O)-alcoxi(C₁-C₆), CO₂R-(alquilo C₁-C₆)-, ó -SO₂NR₆R₇; en donde los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ó halógeno; ó

R₅ es heteroarilo ó heteroarilalquilo, en donde los grupos heteroarilo y heteroarilalquilo están opcionalmente sustituido con 1,2, 3, ó 4 grupos que son independientemente -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, hidroxialquilo C₁-C₄, dihidroxialquilo C₁-C₄, H, OH, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, -CO₂-(alquilo C₁-C₆), -N(R)C(O)NR₆R₇, ó -N(R)C(O)-(alcoxi C₁-C₆); en donde

R₆ y R₇ son independientemente en cada caso H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆, OH, hidroxialquilo C₁-C₆, dihidroxialquilo C₁-C₄, tihidroxialquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₄)-CO₂-alquilo, piridil alquilo C₁-C₆, alcanoil C₁-C₆, bencil, fenil alcoxi C₁-C₆, ó fenil alcanoil C₁-C₆, en donde cada uno de los grupos anteriores está sustituido ó sin sustituir con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, piperidinil alquilo C₁-C₆, morfolinil alquilo C₁-C₆, piperazinil alquilo C₁-C₆, OH, SH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)(alquilo), -O- alcanoil C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, CF₃, ó OCF₃; ó

R_6 , R_7 , y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, ó piperazinil el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxil, hidroxil alquilo C_1-C_4 , dihidroxialquilo C_1-C_4 , ó halógeno;

R en cada caso es independientemente H ó alquilo C_1-C_6 ; y

Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , y Y_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo, carboxaldehido, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquenal, alquenal, CN, alcanoil, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, y carboxil.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

R_5 es un grupo heteroarilo ó heteroarilalquilo, en donde cada heteroarilo es pirazolil, imidazolil, furanil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, imidazolil, dihidroindolil, dihidroisoindolil, indolil-2il, quinolinil, isoquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, dihidroisoquinolinil, ó indolil, los cuales, cada uno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos que son independientemente $-C(O)NR_6R_7$, $-(alquilo\ C_1-C_4)-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, hidroxil(alquilo C_1-C_4), dihidroxialquilo C_1-C_4 , hidrógeno, hidroxil, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, $R_6R_7N-(alquilo\ C_1-C_6)-$, $-CO_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(R)C(O)NR_6R_7$, ó $-N(R)C(O)-(alcoxi\ C_1-C_6)$; en donde

R_6 y R_7 son independientemente en cada caso H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxil C_1-C_6 , alcoxialquilo C_1-C_6 , alcoxialquilo C_1-C_6 , OH, hidroxialquilo C_1-C_6 , dihidroxialquilo C_1-C_6 , tihidroxialquilo C_1-C_6 , $-(alquilo\ C_1-C_4)-CO_2-alquilo$, piridil alquilo C_1-C_6 , alcanoil C_1-C_6 , bencil, fenil alcoxi C_1-C_6 , ó fenil alcanoil C_1-C_6 , en donde cada uno de los grupos anteriores está sustituido ó sin sustituir con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , piperidinil alquilo C_1-C_6 , morfolinil alquilo C_1-C_6 , piperazinil alquilo C_1-C_6 , OH, SH, NH_2 , $NH(alquilo)$, $N(alquilo)(alquilo)$, $-O-C_1-C_4$ alcanoil, alquilo C_1-C_4 , CF_3 , ó OCF_3 .

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

Y_2 , Y_4 , e Y son independientemente halógeno; y

Y_1 e Y_3 son ambos hidrógeno.

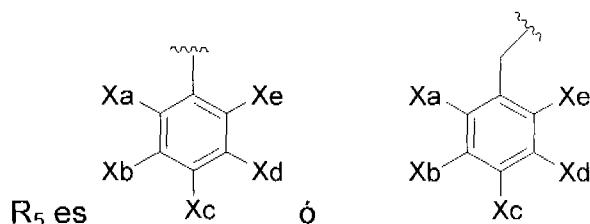
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde

X_1 y X_2 son independientemente H, metilo, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(alquilo\ C_1-C_6)-$, $-C(O)NR_6R_7$, $-(alquilo\ C_1-C_4)-C(O)NR_6R_7$, hidroxil(alquilo C_1-C_4), dihidroxialquilo C_1-C_4 , ó $-(alquilo\ C_1-C_4)-morfolinil$.

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

R₅ es piridil alquilo C₁-C₆, pirimidinil alquilo C₁-C₆, ó pirazinil alquilo C₁-C₆, los cuales, cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente hidroxi(alquilo C₁-C₄), dihidroxialquilo C₁-C₄, OH, halógeno, CF₃, alquilo(C₁-C₄), OCF₃, -NR₆R₇, -alquilo(C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, ó -C(O)NR₆R₇.

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



7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde

X_a es hidrógeno;

dos de X_b, X_c, y X_d son hidrógeno y los otros son -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)- or -CO₂-(C₁-C₆)alquilo; en donde

R₆ y R₇ son independientemente en cada caso H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆, OH, hidroxialquilo C₁-C₆, dihidroxialquilo C₁-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-CO₂-alquilo, piridil alquilo C₁-C₆, alcanoil C₁-C₆, bencil, fenil alcoxi C₁-C₆, ó fenil alcanoil C₁-C₆, en donde cada uno de los grupos anteriores está sustituido ó sin sustituir con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, piperidinil alquilo C₁-C₆, morfolinil alquilo C₁-C₆, piperazinil alquilo C₁-C₆, OH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)(alquilo), -O-alcanoil C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, CF₃, ó OCF₃; ó

R₆, R₇, y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinil, piperidinil, pirrolidinil, ó piperazinil el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxi, hidroxi alquilo C₁-C₄, dihidroxialquilo C₁-C₄, ó halógeno; y

X_e es hidrógeno, metilo, alcoxi C₁-C₂, ó halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde

X_b es -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, or R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, en donde

R₆ es hidrógeno ó alquilo C₁-C₄;

R₇ es OH, alquilo C₁-C₆ ó alcanoil C₁-C₆, en donde los grupos alquilo y alcanoil están sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, OH, ó alcoxi C₁-C₄.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde

X_a es halógeno ó metilo;

X_b es H, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_1-C_6)-$, $-C(O)NR_6R_7$, ó $-CO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

X_c es $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_1-C_6)-$, $-C(O)NR_6R_7$, halógeno, $-CO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, ó piperazinil, en donde el grupo piperazinil está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ó halógeno;

X_d es hidrógeno; y

X_e es H, metilo, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ó $N(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde

X_1 , X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d , y X_e se seleccionan independientemente de H, halógeno, CF_3 , alquilo, OCF_3 , piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tienil, furil, pirrolil, piperidinil, piperazinil, ó cicloalquilo C_3-C_7 , en donde cualquier grupo heteroarilo ó heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $R_6R_7N-(\text{alquilo } C_1-C_6)-$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ó halógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionados del grupo que consiste de:

3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;

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

Metil 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-benzoato de metilo;

3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida; 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-(metiltio)-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

(±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

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

(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

- (-) 3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
- (+) 3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
- (-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[aminocarbonil]metil}benzamida;
- (+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[aminocarbonil]metil}benzamida;
- (±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (±) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;
- (-) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;
- (+) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;
- (±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;
- (±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;
- (±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
- (-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

(+)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxi-1-propil]-4-metilbenzamida;

(±)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxi-1-propil]-4-metilbenzamida;

(-)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxi-1-propil]-4-metilbenzamida;

(+)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxi-1-propil]-4-metilbenzamida;

(±) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxi-1-etil)-4-metilbenzamida;

(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxi-1-etil)-4-metilbenzamida;

(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxi-1-etil)-4-metilbenzamida;

(±) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

(-) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

(+) N-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[1-(aminocarbonil)metil]-4-metilbenzamida;

3-[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-benzoato de metilo;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propil]-4-metilbenzamida;

N-[(1S)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxi-1-etil)-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[1-(aminocarbonil)metil]-N,4-dimetilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

N-[(1R)-1-(aminocarbonil)-2-hidroxietil]-3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

N-[(1R)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;

N-[1-(aminocarbonil)metil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

N-[(1R)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

N-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

5-cloro-6-[(2,4-difluorobencil)oxi]-3-(5-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1il]carbonil)-2-metilfenil)pirimidin-4(3H)-ona;

3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-metoxietil)-4-metilbenzamida;

5-cloro-6-[(2,4-difluorobencil)oxi]-3-(5-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1il]carbonil)-2-metilfenil)pirimidin-4(3H)-ona;

3-[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-etil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilbenzamida;

Metil 3-[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-yodo-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-benzoato de metilo;

Metil 3-[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-etil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-benzoato de metilo;

3-[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-etil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;

Metil 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-benzoato de metilo;

N-[1-(aminocarbonil)metil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida;

N-[(1S)-1-(aminocarbonil)etil]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

(±) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida;

(-) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida;

(+) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida;

(±) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[aminocarbonil]metil}benzamida;

(-)-3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[aminocarbonil]metil}benzamida;

(±) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

(±) 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-4-metil-N-{1-[(metilamino)carbonil]metil}benzamida;

± 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

± 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;

3-bencil-6-(benciloxi)-5-bromopirimidin-4(3H)-ona;
3-bencil-6-(benciloxi)-pirimidin-4(3H)-ona;
4-[[5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]metil}-N-metilbenzamida; y
Metil 4-[[4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il]metil}benzoate;
ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11 el cual es 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

361 10

Compound Name	IC50 uM
3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N,4-dimethylbenzamide	0.0241 uM
Methyl 3-[4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzoate	1.11 uM
Methyl 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzoate	0.00965 uM
3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0361 uM
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-(methylthio)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0166 uM
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0357 uM
(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[(methylamino)carbonyl]methyl}benzamide	0.00787 uM
(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[(methylamino)carbonyl]methyl}benzamide	2.42 uM
(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0100 uM
(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	2.41 uM
(-) 3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N,4-dimethylbenzamide	0.0231 uM
(+) 3-[5-Bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N,4-dimethylbenzamide	6.71 uM
(□) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0238 uM
(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0230 uM
(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	9.09 uM
(□) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0381 uM
(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0189 uM
(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	1.56 uM
(□) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0289 uM
(-) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.00930 uM
(+) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	3.44 uM

Compound Name	IC50 μ M
($\square$) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0283 μ M
($\square$) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0309 μ M
($\square$) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0350 μ M
(-)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.00780 μ M
(+)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	6.48 μ M
($\square$) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0254 μ M
(-)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0155 μ M
(+)-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	8.27 μ M
($\square$) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0260 μ M
(-) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0114 μ M
(+) 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	7.29 μ M
($\square$) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)propyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0193 μ M
(-) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)propyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0124 μ M
(+) N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)propyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	8.12 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[1-(aminocarbonyl)methyl]-4-methylbenzamide	0.0569 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-[1-[(methylamino)carbonyl]methyl]benzamide	0.0274 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0109 μ M
N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.00586 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0359 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0312 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0377 μ M
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[1-(aminocarbonyl)methyl]-N,4-dimethylbenzamide	0.340 μ M
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0193 μ M

563 

Compound Name	IC50 uM
N-[(1R)-1-(aminocarbonyl)-2-hydroxyethyl]-3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0353 uM
N-[(1R)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0397 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0380 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.0424 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N,4-dimethylbenzamide	0.0247 uM
N-[1-(aminocarbonyl)methyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0171 uM
N-[(1R)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0376 uM
N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)propyl]-3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0336 uM
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0485 uM
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0344 uM
5-chloro-6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-3-(5-[[[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-methylphenyl]pyrimidin-4(3H)-one	0.0680 uM
3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methylbenzamide	0.00320 uM
5-chloro-6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-3-(5-[[[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-methylphenyl]pyrimidin-4(3H)-one	0.281 uM
3-[4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-5-ethyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylbenzamide	0.113 uM
methyl 3-[4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-5-iodo-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzoate	0.0231 uM
3-[4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-5-ethyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0754 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-(methylamino)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N,4-dimethylbenzamide	0.0207 uM
methyl 3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-(methylamino)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzoate	0.0177 uM
N-[1-(aminocarbonyl)methyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-(methylamino)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0184 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-(methylamino)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0164 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[(methylamino)carbonyl]methyl}benzamide	0.0147 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0475 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0548 uM
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0601 uM

564

Compound Name	IC50 μ M
N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)ethyl]-3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methylbenzamide	0.0147 μ M
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0539 μ M
3-[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0186 μ M
($\square$) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0949 μ M
(-) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzamide	0.0313 μ M
($\square$) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[aminocarbonyl]methyl}benzamide	0.0859 μ M
(-) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[aminocarbonyl]methyl}benzamide	0.0238 μ M
($\square$) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[(methylamino)carbonyl]methyl}benzamide	1.80 μ M
($\square$) 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-4-methyl-N-{1-[(methylamino)carbonyl]methyl}benzamide	0.0447 μ M
$\square$ 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0341 μ M
$\square$ 3-[5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methylbenzamide	0.0335 μ M
3-benzyl-6-(benzyloxy)-5-bromopyrimidin-4(3H)-one	4.38 μ M
3-benzyl-6-(benzyloxy)-5-bromopyrimidin-4(3H)-one	7.25 μ M
4-[[5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-2-methyl-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]methyl]-N-methylbenzamide	0.0417 μ M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO Radicación 05-98902
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio 0000
 Folios 003

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/ IB2004/001121
Fecha de Presentación Internal. 29-03-2004

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

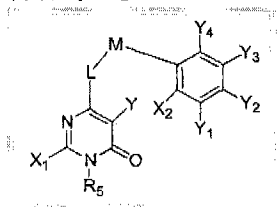
Descripción: Folios 193-459 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 460-471 como se radicó inicialmente
 Folios 552-560 como se radicó el 21-04-2009
Prioridad: Folio 1 US, 60/460124, 03-04-2003
Respuesta del
Solicitante: Folios 546-550 como se radicó el 21-04-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos inhibidores de la MAP quinasa p38, útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias mediadas por la actividad de tal enzima, tal como la artritis reumatoide.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-12: un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Reivindicación 13: una composición farmacéutica que comprende el compuesto 3-[5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-hidroxietyl)-4-metil benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se cataloga en C07D239/46, C07D239/52, A61K31/513, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En las reivindicaciones 1-12 se solicita un compuesto de fórmula según reivindicación 1, con radical R₅ y variables L, M, X₁, X₂, Y, Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄. No obstante, persiste la falta de claridad, concisión, alcance definido y sustento por las siguientes razones:

- Se establecen sustituyentes con términos generales y ambiguos como “alquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo” y combinación de estos con otros grupos, que no permiten reconocer el alcance de la materia solicitada. Tales sustituyentes deben ser definidos de forma específica y acorde con los compuestos ejemplificados.
- No existe sustento para la amplia materia solicitada, puesto que de los innumerables sustituyentes que representan tanto el radical como las diversas variables de la fórmula dada, en los compuestos sintetizados (folios 389-451; pág. 197-259) sólo se ejemplifican los siguientes:

X₁: H, metilo ó -NHmetilo

X₂: H

Y: H, Br, Cl ó etilo

Y₁: H Y₂: H ó F Y₃: H Y₄: H ó F

L-M: -O-CH₂-

R₅: fenilo ó bencilo (ó fenilmetilo),

donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido en:

posición 2 (Xa)	posición 5 (Xd)	Xb	Xc	Xe
H	-CO ₂ alquiloC ₁	H	H	H
metilo	-C(O)NH ₂ ,			
	-C(O)NHalquiloC ₁ ,			
	-C(O)NHalquilC ₁₋₄ C(O)NH ₂			
	-C(O)N(alquilC ₁)alquilC ₁₋₄ C(O)NH ₂			
	-C(O)NHalquilC ₁₋₃ C(O)NHalquiloC ₁			
	-C(O)NH(hidroخالquiloC ₂₋₃)			
	-C(O)NH(dihidroخالquiloC ₂₋₃)			
	-C(O)NH(alcoxiC ₂ alquiloC ₁)			
	-C(O)N-(hidroxipirrolidinilo)			

En consecuencia, es necesario que el solicitante concrete la materia reivindicada bajo la fórmula dada, acorde con los ejemplos que evidentemente presenta actividad como inhibidores de la MAP quinasa p38, con las observaciones arriba realizadas y teniendo en cuenta en las reivindicaciones dependientes la delimitación de la reivindicación 1.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 13 reivindicaciones (folios 552-560, pág. 1-9) que es aceptado por esta Oficina, así como un anexo (folios 561-564) de datos de IC50 para una serie de compuestos de la invención.

- En cuanto a la falta de claridad, concisión y sustento debido a la definición de sustituyentes con términos generales y ambiguos como "alquilo, alcoxilo, heteroarilo, heterocicloalquilo", entre otros, el solicitante comenta que las reivindicaciones deben interpretarse de acuerdo con la descripción, en la que se encuentran las definiciones necesarias para comprender el alcance de los compuestos reivindicados (folios 547-548; pág. 2-3 de respuesta).

Al respecto, esta Oficina aclara que las reivindicaciones deben ser claras y concisas por sí mismas sin requerir interpretación en la descripción, y que el alcance de la materia proteger está dado sólo por las reivindicaciones.

- En cuanto a la falta de sustento de la materia reclamada el solicitante declara que ha limitado el alcance al compuesto de la formula enseñada en la anterior reivindicación 7 (folio 469; pág. 277) ahora reivindicación 1, señalando que ha limitado las variables L-M a $-O-CH_2-$, eliminado el hidroxilo de las variables X_1 , X_2 y X_a-X_e , y limitado a C_{1-4} los radicales hidroxialquilo y dihidroxialquilo (folios 547-549; pág. 2-4 de respuesta).

Al respecto, esta Oficina observa que el solicitante ha limitado de manera acorde a lo ejemplificado las variables L y M, pero que en el radical R_5 y variables L, M, X_1 , X_2 , Y, Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 persiste la falta de claridad, concisión, alcance definido y sustento tal como se señala en el aparte de reivindicaciones.

5. Conclusión

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TECNICO No. 1313	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--